



ARTÍCULO ESPECIAL

Análisis estadístico de la incidencia de cánceres «de novo» en pacientes trasplantados renales: una nueva metodología de estudio

J. Virto*, J. Orbe*, I. Lampreabe, S. Zárraga, J. M. Urbizu y F. J. Gaínza

*Departamento de Econometría y Estadística de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Servicio de Nefrología. Unidad docente. Hospital de Cruces. Facultad de Ciencias Económicas y Medicina. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho de observación clínica relativamente frecuente y en el que coinciden todos los autores, el aumento de cánceres «de novo» en pacientes trasplantados renales. Además, este hecho coincide con otros como, la constante mejoría de la supervivencia del injerto y del paciente, el creciente número de trasplantes realizados en pacientes añosos, y la inmunosupresión que cada vez es más individualizada, más controlada, más segura, más precisa, menos agresiva...

Es de destacar, que los pacientes trasplantados con cánceres «de novo» poseen caracteres diferenciales específicos. Se estima que su prevalencia global es de un 6%, unas 3-5 veces superior a la población general, pero va incrementándose con la duración del trasplante¹; Sheil² hace una previsión de cáncer de piel, en el 50% de pacientes de raza blanca que lleven más de 20 años con injerto funcionante y del 80% para los que cumplan los 30 años. La raza y los grupos étnicos se ve que tienen influencia en la incidencia de cánceres, como ocurre en la población trasplantada japonesa en la que no se aprecia cáncer de piel³. También el género parece tener su influencia. Así el mayor riesgo de cáncer de piel lo presentan los varones añosos. Incluso en mayores de 60 años se ha descrito una localización preferente en cabeza y en menores de 40 años en zonas de exposición solar⁴. También se han implicado el estado de inmunodefici-

ciencia mantenida que supone la situación en diálisis, y la propia medicación inmunosupresora¹⁻⁹.

Mientras se hacen grandes esfuerzos en conocer mejor la patogenia de los cánceres, la mayoría de los artículos utilizan herramientas estadísticas poco sofisticadas y muchas de las conclusiones se derivan de resultados descriptivos. Los contrastes más utilizados son de diferencia de medias de forma univariante, sin tener en cuenta los posibles efectos de otras variables, con lo cual el análisis puede llevar a conclusiones erróneas.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA EMPLEADA EN LA LITERATURA

La tabla I resume las principales características de los artículos analizados en cuanto a metodología estadística empleada y factores de riesgo significativos.

Resulta especialmente llamativo el poco cuidado que se tiene con la censura en los análisis de supervivencia y de riesgo. Ello puede producir sesgos importantes. En algunos trabajos se estima que la supervivencia media de los trasplantados tras el diagnóstico del tumor es 7 meses, sin tener en cuenta que el 50% de los individuos todavía sobreviven; por lo tanto se omite que la supervivencia media, incluyendo a este 50% de supervivientes, será mayor⁵.

Las causas más frecuentes de muerte en trasplantados son las enfermedades cardiovasculares, infecciones y tumores. En Estados Unidos sus tasas de muerte ajustadas por persona y año para cada 1.000 individuos son de 5,4, 2,2 y 1,4 respectivamente⁶. Pero el interés de los estudios recientes se centra en analizar el desarrollo de algún tipo de tumor tras el trasplante (tabla I).

Correspondencia: I. Lampreabe
Servicio de Nefrología
Hospital de Cruces
Pza. de Cruces, s/n.
48903 Baracaldo
E-mail: ilampreave@hcru.osakidetza.net

Tabla I. Metodología estadística y factores de riesgo estudiados por diferentes autores

	N	Período	Tipo de paciente	Número de tumores	Años de seguimiento	Factores de riesgo	Metodología estadística
Birkeland	5.692	1964-82		471	hasta 1986	Interleukin 10 Virus	RR
Danpanich	1500	1963-97	no piel	88 en 87 pac. 5,8%		Edad Esplenectomía Diabetes tipo I Fumador	Kaplan Meier Cox
Gaya	374	1961-90	3 años TX	71 en 54 pac. 14,4%	114,8 meses de media	¿CyA? y AZA	Kaplan Meier RR
Hoshida	1.744	1970-95		46 de 46 pac. 2,6%		Años desde el Tx. Edad CyA	RR
Ondrus	620	1972-99		18 en 18 pac. 2,9%		Años desde el Tx.	Kaplan Meier
Smith	94	1979-89	2 años con Tx	30 en 19 pac. 20,2%	hasta 1992	Virus Rayos UV Edad Inmunosupresión	Descriptiva
Schmidt	633	1968-94	1 año con Tx	38 6%	67,6 meses de media	Virus Rayos UV Años desde el Tx CyA	Kaplan Meier Comparación de medias
Tremblay	760	1958-99	sin tumor 1 mes tras Tx.	111 en 93 pac. 12,2%	hasta 2000	Edad	Comparación de medias

A la vista de los diferentes estudios^{3,5,7,9}, parece bastante claro que la incidencia de tumores se sitúa entre 3 y 6 veces por encima de las tasas asociadas a la población general. A este valor se le suele dar el nombre de riesgo relativo (RR).

Además, parece que la edad de aparición del tumor es más prematura en la población de trasplantados¹⁰. También se observa que los trasplantados desarrollan tumores que raramente aparecen en la población general¹¹. Así, el riesgo relativo en el sarcoma de Kaposi es de 400-500, en carcinoma vulvar-anal de 100, en síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPPT) 28-49, en carcinomas de piel y labios 20-30, en adenocarcinoma hepatocelular 20-30, y en carcinoma de cérvix *in situ* 14-16.

También resulta llamativo que no se observan diferencias importantes en la incidencia de muchos de los tumores más comunes presentados en la población general como pulmón, mama, colon o próstata. Sí, se observa una mayor incidencia de los tumores

de hígado, o de piel (RR 30-40). Estos últimos tienden a aparecer a medio y largo plazo¹². Por contra, los linfomas y sarcomas tienden a aparecer en fechas cercanas al trasplante. Parece que están asociados a momentos en los que el paciente recibe altas dosis de inmunosupresión, o sobreinmunosupresión, lo cual incrementa también el riesgo de infección⁹⁻¹¹.

Algunos trabajos^{10,13,14}, señalan diferencias geográficas a la hora de analizar la proporción de los distintos tipos de tumor. Así, por ejemplo, en zonas de fuerte radiación ultravioleta, como Australia o Nueva Zelanda, la incidencia de tumores de piel es muy elevada¹⁻².

VARIABLES DE INTERÉS

Variables a explicar

Entre las variables a explicar tenemos el tiempo desde el trasplante hasta la fecha de diagnóstico del

tumor, es decir, la supervivencia del paciente libre de tumor.

Además, se suele aplicar el riesgo relativo (RR). Para ello necesitaríamos tablas comparativas de cáncer de la población general o de la Comunidad Autónoma en donde se desarrolle el estudio.

Otra variable a analizar es la supervivencia del enfermo tras el diagnóstico del tumor. Este análisis parece que habría que realizarlo diferenciándolo por clases de tumores. La supervivencia en un tumor de piel es bastante diferente a la supervivencia en linfomas o sarcomas.

Variables explicativas

En cuanto a las variables que utilizaremos para analizar las variaciones de las anteriores, o las que hemos llamado variables a explicar, van a ser los factores de riesgo en el desarrollo del tumor o en la evolución de éste. En los análisis publicados aparecen las siguientes:

- Sexo^{1,4}.
- Edad en el momento del trasplante⁴.
- Consumo de tabaco⁸.
- ¿Sobrepeso?
- ¿Hipertensión arterial?
- Abuso de analgésicos.
- Radiación ultravioleta.
- Infecciones virales¹⁴:
 - Cytomegalovirus ¿(CMV)?
 - Virus Epstein-Barr (EBV) relacionado con SLPTT y linfomas no Hodgkin.
 - Hepatitis virus C y B con hepatic carcinoma.
 - Herpes virus 8 con sarcoma de Kaposi.
 - Virus papiloma humano (HPV) con tumor de piel.
- Tumores previos al trasplante o enfermedades pre-tumorales.
- Enfermedad provocada por diabetes tipo I.
- Esplenectomía pretrasplante: técnica antigua, abandonada.
- Uremia, estado de inmunodeficiencia mantenida, durante la diálisis.
- Patógenos y tumores transmitidos por el donante.
- Intensidad, duración y tipo de inmunosupresión.
 - Inmunosupresión previa al trasplante.
 - Aumentos de inmunosupresión debido a episodios de rechazo.
 - Esteroides.
 - Preparados de anticuerpos: ALG, ATG y OKT3.

– Años de inmunosupresión (o años desde el trasplante).

- Niveles de creatinina (al mes post-trasplante).
- Tiempo en diálisis pretrasplante.
- Compatibilidad HLA A-B-DR¹⁵.
- Tendencia temporal o moda: aumento de trasplantes en pacientes más añosos; cambios en la inmunosupresión: mejores inmunosupresores y con una búsqueda de la reducción de los mismos, etc.
- Efecto centro: protocolos de inmunosupresión, tiempos de isquemia, protocolos de seguimiento...

METODOLOGÍA PROPUESTA

Análisis descriptivo

El análisis de los datos puede comenzar con un análisis *descriptivo* de todas las variables, cálculo de los distintos porcentajes de tumores, su distribución por grupos de tumores, duración media y mediana desde el trasplante hasta la aparición del tumor, hasta el final del estudio o fallecimiento del paciente. Este análisis se podría realizar distinguiendo por grupos de tumor y teniendo en cuenta la censura cuando se hable del total de trasplantados.

Contrastes de homogeneidad para los factores de riesgo

Una vez clasificada la muestra de estudio en dos grupos, los individuos que han generado el tumor y los que, no podemos realizar una comparación de aquellas variables que consideramos como *posibles factores de riesgo*. Este estudio se puede realizar comparando las medias de estas variables en los dos grupos (contraste de Wilcoxon, test de Fisher, *t*-Student). También podríamos acompañarlo de contrastes de homogeneidad utilizando el contraste de la Chi-cuadrado de Pearson.

Análisis de supervivencia «libre de tumor» univariante

Una vez realizado el análisis anterior, podemos centrarnos en analizar el efecto de los *factores de riesgo sobre el tiempo* que transcurre hasta que se desarrolla el tumor. Podemos comenzar con un análisis univariante, estimando la función de supervivencia mediante Kaplan-Meier para cada estrato de la variable y comparando los resultados. Incluso podríamos pensar en realizar distintas clasificaciones

utilizando varios factores y estimando sus respectivas funciones de supervivencia.

Análisis de supervivencia «libre tumor» multivariante

Para analizar el *efecto independiente de cada uno de los factores de riesgo* podemos ajustar un modelo de supervivencia con función de riesgo proporcional de Cox. Analizaremos el riesgo relativo de cada estrato, de cada variable en relación a un paciente base. Este análisis evitaría los sesgos que pueden aparecer al realizar un análisis univariante.

Estos dos últimos métodos de estimación, el estudio univariante y multivariante, los podemos aplicar sin diferenciar las distintas clases de tumor y realizando un análisis individualizado para cada tipo de tumor.

Comparación de la incidencia de tumor entre la población general y los trasplantados renales

Se trataría de comprobar el riesgo relativo y el exceso de riesgo de los trasplantados renales *frente a la población general para todo tipo de tumor o por distintas clases*.

Análisis de supervivencia posterior al diagnóstico del tumor

Por último, en cuanto a la supervivencia tras el diagnóstico ésta también se puede analizar con la metodología Kaplan-Meier y los modelos de Cox. En este caso contemplamos dos alternativas: realizar un estudio independiente *para cada clase de tumor o en un estudio global introducir la variable tipo de tumor como variable explicativa*, o incluso podríamos considerar la opción de utilizar un modelo de Cox estratificado que tenga en cuenta la diferente evolución temporal de las distintas clases de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penn I: Malignancies that occur in organ allograft recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 73-77, 1998.
2. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH y cols.: Lymphoma incidence, cyclosporine, and the evolution and the major impact of the malignancy following organ transplantation. *Transplant Proc* 29: 825-827, 1997.
3. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fujita M, Satoh T, Ichikawa Y, Kurihara K, Imanishi M, Matsuno T, Aozasa K: Cancer risk after renal transplantation in Japan. *International Journal of Cancer* 71: 517-20, 1997.
4. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C: Skin cancers in organ transplants recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 96-104, 1998.
5. Gaya S, Rees A, Lechler R, Williams G, Mason P: Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 59 (12): 1705-9, 1995.
6. Ojo A, Hanson J, Wolfe R, Leichtman A, Agodoa L, Port F: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57 (1): 307-313, 2000.
7. Birkeland S: De novo cancers complicating renal transplantation: experience in the nordic countries. *Ann Transplant* 2 (4): 22-6, 1997.
8. Danpanich E, Kasiske B: Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 68 (12): 1859-64, 1999.
9. Smith M, Rose S, Lal S, Ross J: De novo malignancy after renal transplantation. *Mo Med* 92 (2): 90-4, 1995.
10. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E: Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 39 (1): 5, 2002.
11. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 17 (4): 32, 2002.
12. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, Edwardes M, Loertscher R, Meterissian S: Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol* 9 (8): 785-8, 2002.
13. Schmidt R, Stippel D, Schmitz-Rixen T, Pollok M: Tumors after renal transplantation. *Urol Int* 57 (1): 21-6, 1996.
14. Soulillou J, Giral M: Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation* 72 (S12): 89-93, 2001.
15. Charpentier B: Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risks factors in 1,700 patients followed during 25-year period, in J. L. Eurotexts, ed. *Eurocancer* 2001 Paris.
16. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, Bujdak P, Miklosi M, Reznicek J, Zvara V: The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 31 (4): 417-22, 1999.