



FORMACIÓN CONTINUADA

Presentación de cánceres en receptores trasplantados con órgano sólido

I. Lampreabe, P. Gómez-Ullate, J. J. Amenábar, S. Zárraga, F. J. Gaínza y J. M. Urbizu

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco.

INTRODUCCIÓN

La aumentada prevalencia de cánceres en receptores de trasplante de órganos sólidos, sometidos a inmunosupresión mantenida, se acompaña de una importante modificación en su historia natural. Es decir, su frecuencia es unas 100 veces mayor que los cánceres de la población general, se presentan, preferentemente, en edades más tempranas, no afectan a órganos sólidos, su pronóstico general es mejor, y menor su mortalidad. Los progresos que se realicen en genética, en biología molecular, y en virología deben dar paso a un cambio profundo a este estado de conocimientos, especialmente en lo que a evolución clínica y pronóstico se refiere, deben servir para un mejor conocimiento en la etiopatogenia, especialmente en los mecanismos oncogénicos, en la inducción a la inmunotolerancia, y para poder realizar, en definitiva, una profilaxis eficaz.

Clínicamente, se presentan tres situaciones bien diferenciadas: cánceres del receptor, tratados previamente al trasplante, que reaparecen de nuevo; cánceres transmitidos de forma inadvertida por el injerto con extensión al receptor o al propio injerto; y, cánceres de nueva presentación, o cánceres *de novo*.

CÁNCERES PREEXISTENTES

En la última década el trasplante se ha extendido a pacientes más añosos, con el inevitable incremento de cánceres, ya sólo por este hecho¹. En pacientes diagnosticados de cáncer previo, cuando el tras-

plante se realizaba sin ningún tipo de selección, se conseguía una supervivencia a 5 años del 18% y la recidiva de tumores era muy elevada. Actualmente, la supervivencia es de 45% a 5 años¹⁻³. En pacientes con cánceres sometidos a terapia inmunosupresora se observa una evolución más agresiva que en aquellos cánceres que no la reciben.

Frecuencia de la recurrencia

Cánceres preexistentes tratados

En receptores de trasplante renal con cánceres previos, la frecuencia de recurrencia se estima en 21% para los tratados con anterioridad suficiente a la entrada en lista de espera y 33% cuando el cáncer fue tratado alrededor del trasplante, cumpliendo, en todos los casos, criterios de curación^{2,3}.

Tiempo de curación del cáncer

Existe una gran variabilidad en la recurrencia de tumores preexistentes en relación con al trasplante (tabla I). En los tumores de baja recurrencia, se ha publicado recientemente que no es necesario espe-

Tabla I. Frecuencia de recurrencia y tipo histológico en cáncer preexistente

| Baja | Media | Alta |
|---------------------|--------------|----------------------|
| Renal incidental 1% | Linfomas 11% | Mama 23% |
| Cuerpo útero 5% | T. Wilms 13% | Ren. Sintomático 27% |
| Testículo 5% | Próstata 18% | Vejiga 29% |
| Cérvix 6% | Colon 21% | Sarcoma 37% |
| Tiroides 7% | Melanoma 21% | Piel 53% |
| | | Mieloma 67% |

Correspondencia: Dr. I. Lampreabe
Servicio de Nefrología
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces, s/n.
48903 Barakaldo (Bizkaia)
E-mail: ilampreave@hcrus.osakidetza.net

Penn. *Current Op In Org Transpl* 3: 78-81, 1998.

rar mucho tiempo entre la curación y el trasplante⁵. Sin embargo, un plazo de 5 años de espera, con criterios de curación del tumor, disminuye las recurrencias significativamente sobre todo en los tumores de media y alta recurrencia⁶.

Tipo histológico

La frecuencia de recurrencia se ha relacionado con el tipo histológico de tumor (tabla I). Existen tumores de baja recurrencia (menor del 10%) como es el caso de tumores *in situ*, que se relaciona en más del 50% de los pacientes, con la histología de escasa malignidad siendo el intervalo o tiempo de espera de 5 años o mayor. En el adenocarcinoma renal, después de su curación, la recidiva en el trasplantado, es casi del 50% de los casos si han pasado menos de 2 años, pero la recidiva es del 20% si pasan más de dos años y prácticamente es nula si han pasado más de 4 años de la curación. En el cáncer de próstata una espera de 3 años sólo elimina el 33% de recidiva, tras el trasplante. Desafortunadamente, en casi todas las series, se produce una recurrencia elevada del cáncer preexistente. Y ello ocurre a pesar de ser pacientes curados y tratados 5 años o más tiempo antes del trasplante (tabla I). Tumores considerados de alta recurrencia como ocurre con cáncer de mama, colon, pulmón, próstata, la recurrencia es difícil de establecer solamente por este criterio de curación, como ocurre en el cáncer de mama, en donde la recurrencia es de casi un 25%, a pesar de que en la mitad de los casos habían sido tratados de forma y en tiempo adecuados⁶.

Despistaje de cánceres en pacientes en lista de espera de trasplante

En pacientes con cáncer *preexistente* debe considerarse si existe o no evidencia de cáncer, tras la curación anterior. En estas situaciones, resulta difícil aconsejar cual debe de ser el tiempo de espera para trasplante. Prudentemente, en caso de *baja recurrencia la espera debe ser de dos años y en alta y media recurrencias, más de 5 años*.

En pacientes en lista de espera para trasplante mayores de 50 años, en los que no existe evidencia de cáncer anterior, resulta beneficioso despistar posibles cánceres preexistentes. A partir de los dos años de diálisis, dada la alta incidencia de enfermedad quística renal adquirida, existe una importante probabilidad de evolución a adenocarcinoma renal. Las revisiones periódicas ginecológicas y de la región

ano-rectal, van dirigidas a la posterior prevención de este tipo de cánceres en la población trasplantada.

CÁNCERES TRANSMITIDOS POR EL ÓRGANO DONANTE

No existe mucha experiencia reportada sobre la transmisión de forma inadvertida de cánceres por el órgano donante. Se ha descrito como una circunstancia relativamente rara. Sin embargo, en la mitad de donantes con diagnóstico anterior de cáncer, este puede ser transmitido al receptor. Se afecta el injerto y zonas adyacentes o bien se produce crecimiento a distancia (tabla II)³. Veamos las características de esta recurrencia.

Evolución clínica de la recurrencia

Frecuencia de recurrencia

En los receptores en los que el tumor se reprodujo, procedía de donantes diagnosticados de cáncer en cualquier parte de su cuerpo o con cáncer en el órgano trasplantado. Pero al no darse esta circunstancia, más que en la mitad de los receptores, podría plantearse que en algunos de ellos existe un sistema inmune que es capaz de rechazar el tumor. Pero, esta interpretación se complica porque, en algunos receptores los tratamientos empleados de forma profiláctica, como radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia, no previnieron la aparición de metástasis. El tipo de tumores que son capaces de generar mayor riesgo de transmisión de cáncer localmente o a distancia, se mencionan en la tabla II. No se conocen datos precisos de la preferencia de extensión o de crecimiento local ni de las circunstancias favorecedoras para ello. Se han descrito casos de diagnóstico erróneo de muerte cere-

Tabla II. Extensión del crecimiento de cánceres transmitidos por el injerto

| Crecimiento local | Metástasis |
|---------------------|----------------------|
| Carcinoma renal | Carcinoma renal |
| Coriocarcinoma | Coriocarcinoma |
| Carcinoma bronquial | Carcinoma bronquial |
| Sarcoma Kaposi | Sarcoma Kaposi |
| Cáncer de mama | Melanoma |
| Linfoma | T. Cerebrales |
| Cáncer tiroides | Ac. Primario descon. |

I. Peen. *Neurología* 15: 205-213, 1995.

bral, por «posible» hemorragia por rotura de aneurismas o hemorragias debidas a malformaciones arterio-venosas cerebrales, no demostradas objetivamente. Con alguna frecuencia, se ha observado presencia de metástasis cerebrales de carcinomas bronquiales, coriocarcinomas o melanomas malignos, demostrados posteriormente en autopsia del donante (tabla II). El hecho de que el aspecto macroscópico real es rigurosamente normal, en la mayoría de riñones de donantes portadores de cáncer, complica más el diagnóstico y obliga a tomar otro tipo de medidas en la prevención de transmisión de tumores⁴.

Efecto directo de la ciclosporina

Existe evidencia a nivel experimental de que la ciclosporina promueve progresión del cáncer en animales inmunodeprimidos, en relación con el aumento de TGF-beta⁷.

Despistaje de tumores en el donante

La historia clínica debe ser detallada, especialmente en lo que se refiere a tumores del donante, HTA, malformaciones vasculares, alteraciones menstruales postparto, que nos haga sospechar en otra patología, como metástasis a distancia o la presencia de un coriocarcinoma. La mayoría de cánceres de donantes serán cerebrales primarios, renales o pulmonares (tabla II). La realización sistemática de la autopsia del donante, evitará el error diagnóstico de tumores metastásicos cerebrales «ocultos». Los tumores cerebrales sometidos a cirugía o a maniobras quirúrgicas, como colocación de válvulas, biopsia cerebral, etc., deben ser considerados como altamente peligrosos de diseminarse a través del órgano trasplantado. Se debe valorar, cuidadosamente, los tumores considerados de baja capacidad reproductiva, como cánceres *in situ* de cérvix, cáncer de vejiga *in situ*, o los tumores cerebrales primarios. Durante la extracción de órganos es frecuente encontrar nódulos sospechosos intratorácicos o intraabdominales. Lógicamente, siempre se debe hacer histología ante la menor duda de malignidad. Respecto al adenocarcinoma renal, cualquier nódulo sospechoso debe biopsiarse y si se trata de un adenocarcinoma primario deben ser descartados ambos riñones por el riesgo de desarrollo de cáncer bilateral y del riesgo de recurrencia tras la nefrectomía parcial del injerto. No obstante, se han descrito casos de éxito del trasplante tras la nefrectomía parcial⁴.

CÁNCERES «DE NOVO» DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Los cánceres de nueva presentación incluyen los cánceres de piel, síndromes linfoproliferativos no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de cérvix *in situ*, carcinoma de vulva y periné, carcinoma renal, carcinoma hepatobiliar y sarcomas^{4,6,8}. Por el contrario, la prevalencia de tumores sólidos, habituales en la población general, pulmón, colon, próstata y mama no aumentan y el pronóstico, en general, es mejor y la mortalidad más baja que en la población general.

Epidemiología

Se observa aumento de prevalencia, en relación al tiempo de evolución, tiempo de diálisis, cambio de inmunosupresión y dosis total de inmunosupresión acumulada. También, la aparición es más precoz en estos tumores, tanto en el tiempo como en relación con la edad, parece que ligada al cambio de inmunosupresión⁹. Siguen siendo los más frecuentes los de piel y labios, que a su vez son los más tardíos, seguidos del sarcoma de Kaposi (SK) y los síndromes linfoproliferativos (SLPRT) que son más precoces, en la mayoría de las ocasiones. También avanzan, en frecuencia, los urológicos y los de localización ano-genital. La prevalencia global es de un 6% y la edad media en torno a 45 años. La presunción de padecer cáncer, después del trasplante, se ha estimado en, la mitad de receptores de trasplante de raza blanca pueden desarrollar un cáncer de piel no melanoma en los primeros 20 años; a los 30 años 75% es la probabilidad de padecer cáncer de piel, 33% es la probabilidad para el resto de cánceres y 80% para algún tipo de ellos⁹.

En los carcinomas de piel y labios, el riesgo relativo de desarrollar epiteloma basocelular sigue una proporción lineal, mientras que en el espinocelular el aumento es exponencial. El tiempo medio de presentación, se estima en 69 meses. Parecen tener más riesgo los receptores de trasplantes no renales. Se ha descrito ausencia de este tipo de cánceres en poblaciones no blancas e incidencia muy rara en pacientes japoneses. Otros factores que aumentan la incidencia de cánceres de piel son el tiempo de estancia en diálisis, la edad y el sexo. Tienen más riesgo los hombres añosos^{9,10}.

Aunque el melanoma es un tumor más raro que los carcinomas de piel, también se ha descrito una incidencia aumentada en torno a 1,5-4 veces mayor en pacientes trasplantados. Puede asociarse a otro tumor con una frecuencia de un 35%¹⁰.

Los *cánceres anogenitales* se dan, sobre todo, en mujeres con una proporción de 2,5/1 con respecto a varones. El tiempo de presentación medio se estima en 112 meses.

El *sarcoma de Kaposi*, en pacientes trasplantados, se estima en unas 400-500 veces superior a la frecuencia de la población general, donde es prácticamente inexistente¹¹. La presentación en el período postrasplante es precoz, dentro de los 12 primeros meses, con el empleo de ciclosporina y FK506 y de 24 meses con el uso de azatioprina, aunque se han descrito presentaciones a los 18 años del trasplante¹². Existe un claro predominio en el varón 3/1. La edad media e presentación es de 40 años, aunque también se ha visto en edad pediátrica.

La incidencia de *síndromes linfoproliferativos*, en la mayoría de las series de trasplante renal, varía del 1-3%¹³. Sin embargo, en trasplantes cardíacos se da de 2-6% y en pulmonares la incidencia es 2 a 9%. En 5.000 receptores de todo tipo de trasplantes acontece en el 21% de todos los cánceres y en un 10% en el estudio multicéntrico español con sólo pacientes trasplantados renales³³, mientras que en la población general no sobrepasa el 5%. Tiempo medio de presentación 32 meses¹⁴.

Etiopatogenia

Factores físicos

En *cánceres de piel y labios* la inmunosupresión local producida por los rayos ultravioleta, en caso de exposición solar mantenida, favorece la promoción y proliferación de ciertos virus, como virus herpes papiloma (VHP), que se asocia con el carcinoma de piel (tabla III). También la exposición a la luz solar, aunque de forma ocasional e intensa (quemaduras) es un factor predisponente asociado a *melanoma*¹⁵.

Tabla III. Etiopatogenia en carcinomas de piel y labios en pacientes trasplantados

| | |
|----------------------------|----------------------|
| F. Físicos: exposic. solar | Bases genéticas |
| F. Étnicos/geográficos | oncogenes |
| Virus oncogénicos: | tolerancia |
| VHP 74 | microquimerismo |
| VHH-8 o VHSK | Inhibición apoptosis |
| VEB | Citokinas |
| Inmunosupresión | Interleukinas |

VHP: Virus herpes papiloma. VHH: Virus herpes humano tipo 8 o virus del sarcoma Kaposi. VEB: Virus Epstein Barr.

Factores genéticos y étnicos

Existe una predisposición genética con elevado porcentaje de *melanomas* familiares y lesiones precursoras específicas, como es el caso de los nevi displásicos⁹.

En el *sarcoma de Kaposi* la escasa compatibilidad donante/receptor no se considera factor de riesgo de padecer este tumor; se ha observado que la distribución de antígenos HLA es igual en pacientes con sarcoma de Kaposi que en pacientes del grupo control⁹. Sin embargo, el factor étnico parece preponderante en este tipo de tumor, se observa una clara distribución geográfica con una mayor frecuencia en la raza mediterránea, judía y árabe africana¹¹. En controles poblacionales, la seropositividad producida por el virus del sarcoma de Kaposi VHH-8 se distribuye, también, geográficamente de forma muy variable. Así, en USA se detecta seropositividad en el 4%, en Italia 18% y en Uganda el 50%¹⁶.

Virus oncogénicos. Infección y cáncer

Alrededor del 15% de cánceres se asocian con virus humanos (tabla III). Pero, probablemente, la infección viral, *per se*, no es suficiente en la génesis del tumor. Para que se modifique el genoma de la célula del huésped, deben ocurrir otros eventos. Cánceres de orofaringe, de vejiga, esófago, posiblemente gastrointestinales son producidos por *VHP humano*, y es posible que existan más de 100 genotipos de VHP humanos capaces de infectar¹⁷. También el VHP se ha descrito como inductor de cáncer de piel. El *VHP 16* se relaciona con el cáncer de cérvix, el *VEB* con el cáncer nasofaríngeo, el sarcoma de Kaposi se asocia a *VHH-8*¹⁸, y el desarrollo de los *SLPRT* y el *VEB* ha sido ampliamente descrito¹⁸.

En *cánceres de piel*, desde hace más de 10 años, se ha detectado en la piel tumoral del paciente trasplantado *VHP*. El genoma *DNA-VHP*, correspondiente al tipo 74, ha sido clonado en más del 50% de lesiones premalignas y en el 45% de voluntarios sanos y en trasplantados, en *cánceres ano-genitales* en cambios displásicos vulvares y en lesiones cervicovaginales. El factor de riesgo de padecer *cánceres ano-genitales* es la presencia de múltiples lesiones malignas cutáneas y el aumento de prevalencia e *DNA-VHP* en las lesiones de piel¹⁹.

En el *sarcoma de Kaposi* habían sido implicados, como responsables de este tipo de tumor, varios virus: herpes simple, citomegalovirus, Epstein Barr, herpes papiloma o el virus de la hepatitis B. Actualmente, se conoce el tipo de *virus herpes asociado a Kaposi VHVK o VHH-8*, identificado en tejido tumo-

ral en receptores de trasplante. También se ha clonado su *genoma DNA-VHSK*, en tejido tumoral, en tejidos adyacentes, y en monocitos periféricos cercanos al tumor. En estudios serológicos, en el 91% de pacientes que desarrollaron sarcoma de Kaposi, existía seropositividad previa al VHH-8^{20,21}.

El virus Epstein Bar (VEB) ha sido relacionado con los SLPRT. En receptores de trasplante hepático se ha probado la existencia de mRNA-VEB en tejido hepático dañado, no hallándose en controles que no habían desarrollado SLPRT. En la mayoría de pacientes afectados, este hallazgo fue encontrado antes de que la enfermedad se hubiera demostrado.

Influencia de la inmunosupresión

La inmunosupresión afecta a la situación establecida en *tumores preexistentes* previamente tratados, aunque esta es una cuestión muy controvertida. A la inmunosupresión se le atribuye el 64% de recidivas que ocurren dentro de los dos primeros años de trasplante, sobre todo si ha sido intensa. A la inmunosupresión crónica se le considera responsable de la recurrencias tardías. Pero, estos datos son discutibles, ya que el 67% de receptores con cánceres preexistentes tratados previamente no desarrollan cáncer. Ello sugiere que la inmunosupresión no tiene efecto directo claro, sobre el cáncer preexistente tratado, al menos en todos los pacientes^{12,13}.

En *tumores de piel y labios* el papel de la inmunosupresión sigue siendo un factor controvertido. La frecuencia de carcinomas de piel referida en la era ciclosporina es de 43% vs 23% en etapas anteriores. El riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular aumenta con la duración de la terapia inmunosupresora, llegándose a detectar una incidencia acumulativa de 44% tras 10 años de inmunosupresión. Se ha sugerido que la inmunosupresión puede jugar un papel activador, en las lesiones cancerosas *anogenitales*, o en otras lesiones premalignas de pacientes trasplantados. A nivel experimental la ciclosporina favorece la progresión de cánceres en animales inmunosuprimidos. La aparición de *sarcoma de Kaposi* está claramente relacionada con el tratamiento inmunosupresor²¹.

Los *síndromes linfoproliferativos* (SLPRT) se presentan con más frecuencia en pacientes tratados con ciclosporina que con azatioprina²². Existe mayor riesgo de enfermedad en pacientes sometidos a inmunosupresión potente²³. Se ha visto, en receptores de trasplante cardíaco tratados, en fases iniciales del postoperatorio, con altas dosis de OKT3 la incidencia de linfomas es de hasta un 11%. En receptores de trasplante renal los SLPRT

se dan también de forma frecuente (tabla IV), favorecidos por la proliferación exagerada de linfocitos B, por supresión parcial de linfocitos T (tabla V). Estudios retrospectivos realizados sobre 50.000 receptores de trasplante renal y cardíaco, de centros de trasplante de Europa y Norteamérica, aportan que la incidencia de linfomas no Hodgkin (cerca del 80%) aparecen en el primer año del posttrasplante y coinciden con el empleo de una inmunosupresión más potente de la habitual (tabla IV) o más prolongada, en cuanto a dosis y/o a número de fármacos se refiere^{23,24}.

Aunque el papel individual de cada inmunosupresor no ha sido aclarado, la sobreinmunosupresión parece uno de los determinantes del desarrollo linfoproliferativo. Los pacientes que desarrollan esta patología han sido tratados con ciclosporina y azatioprina y con anticuerpos, policlonales o monoclonales OKT3.

Bases genéticas del cáncer. Carcinogénesis

Oncogenes. Los genes responsables de la inestabilidad cromosómica, existentes en el cáncer, no han sido identificados. TP53 es un gen supresor tumoral, dentro del gen p53, que en las células normales suprime la tumorogénesis, y se le conoce como guardián del genoma. La pérdida o mutación del p53 es la alteración más común en los cambios genéticos en el cáncer. Una vía común en carcinogénesis es la pérdida de este control, las células carecen de p53 y no sufren apoptosis²⁵.

Tolerancia. Se define como la no reactividad duradera del sistema inmune a un set específico de antígenos, mantenida sin inmunosupresión. Existen estrategias para inducir anergia, o para inducir supervivencia indefinida del injerto en el animal. Sin embargo, ninguna de ellas se ha podido aplicar en humanos. Starzl y cols., a nivel experimental apre-

Tabla IV. Incidencia de síndromes linfoproliferativos en trasplantados renales

| EUROPA | CyA+St+Aza | Cya+St | Aza+St |
|------------------|------------|--------|--------|
| Inducción | | | |
| Antilinfocitario | 402 | 254 | 270 |
| No Antilinfocit. | 111 | 94 | 51 |
| USA | | | |
| Antilinfocitario | 621 | 379 | 205 |
| No antilinfocit. | 239 | 195 | 64 |

CyA: Ciclosporina. St: Prednisona. Aza: Azatioprina. Opeltz y cols. Kluwer Acad Publish 17-25, 1996.

Tabla V. Diferencias clínicas en los síndromes linfoproliferativos en receptores de trasplante renal

| Proliferación policlonal benigna | Transformación temprana maligna |
|---|--|
| <i>Clínica</i> Fasa mononucleosis infecciosa | <i>Clínica</i> Falsa mononucleosis infecciosa |
| <i>Histología</i> Hiperplasia polimorfa difusa de células B | <i>Histología</i> Linfoma polimórfico células B |
| <i>Identificación inmunológica</i> Proliferación policlonal cel B | <i>Identificación inmunológica</i> Proliferación policlonal cel B |
| <i>Estudio citogenético</i> Cariotipo normal | <i>Estudio citogenético</i> Anomalías clonales citogénicas |
| <i>Reagrupamiento inmunoglobulinas</i> normal | <i>Reagrupamiento inmunoglobulinas</i> presente |
| Linfoma maligno monoclonal (ocasional) | Forma tardía intermedia |
| <i>Clínica</i> Masa tumoral sólida localizada | <i>Clínica</i> Localizada 50%. Multivisceral |
| <i>Histología</i> Linfoma polimórfico células B | <i>Histología</i> Linfoma polimórfico células B |
| <i>Identificación inmunológica</i> Proliferación monoclonal de células B | <i>Identificación inmunológica</i> Proliferación mono/policlonal |
| <i>Estudio citogenético</i> Anomalías clonales citogénicas | <i>Estudio citogenético</i> Anomalías clonales citogénicas |
| <i>Reagrupamiento de inmunoglobul: Sí</i> | <i>Reagrupamiento inmunoglo: Sí</i> |

Sayegh MH UpToDate 8, 2000.

cieron persistente microquimerismo que acompaña al éxito del órgano trasplantado, y postulan que este quimerismo es la clave de la inducción a la tolerancia²².

Microquimerismo. El microquimerismo inmunológico huésped-donante puede ser un factor principal en el desarrollo de SLPRT. Esta hipótesis ha sido reforzada por Bikerland y cols.²⁶. En humanos se ha reportado hasta un 40% de injertos con cáncer que han sido trasplantados y que no desarrollan cáncer posteriormente.

Apoptosis: Juega un importante papel en el desarrollo, diferenciación y oncogénesis del cáncer producido por infecciones virales. En respuesta al estímulo oncogénico las células sufren apoptosis. Se ha sugerido que la apoptosis es protector en la respuesta del huésped para eliminar las células infectadas por el virus. Algunos virus (como CMV EI1, CMV EI2 y VEB BHRF1) pueden modular la apoptosis por inhibición. La inhibición de la apoptosis puede ser un hecho común en las neoplasias^{26,27}. Un nuevo gen

humano, survivin inhibidor de apoptosis, se expresan en la mayoría de cánceres de pulmón, colon, páncreas, próstata, mama y linfomas de Hodgkin de alto grado.

Citokinas. Los efectos citotóxicos de las células natural killer son mediados a través de las citocinas, tales como interferón-gamma, TNF-alfa, FAS-L. La interleukina-2-autóloga activada por las natural killer ha sido efectiva en algunos casos de melanoma y carcinoma de células renales²⁸.

Interleukinas. La interleukina 10 es un potente supresor de los efectos de los macrófagos y de los linfocitos T. El VEB genera un polipéptido, análogo a la interleukina 10, «interleukina 10-viral», que se ha sugerido como importante en el papel formador de los SLPRT, de gran trascendencia en pacientes no inmunosuprimidos^{29,30}. Se sugiere que la interleukina 10 tiene un importante papel en la tolerancia al trasplante incluyendo la anergia a alloantígenos específicos de donante y huésped.

Diagnóstico

El diagnóstico, en la mayoría de tumores, se realiza por la clínica. En los *SLPRT* es difícil de realizar, se requiere un alto índice de sospecha puesto que la clínica inicial es inespecífica. Aunque los títulos de VEB sean elevados, es difícil relacionarlos con esta patología. Muchas veces, se establece en el examen post-mortem o mediante biopsia endomiocárdica o renal de los infiltrados linfocitos. En ellos existe una mezcla de pequeños linfocitos, células plasmáticas, inmunoblastos, e inmunoblastos atípicos. En ocasiones, se pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con los infiltrados celulares del rechazo agudo, ya que ambos son indistinguibles³¹. Mediante el análisis citogenético, es decir, la identificación de inmunoglobulinas mediante utilización de anticuerpos (conjugados con fluoresceína) contra cadenas ligeras y cadenas pesadas localizadas en la proliferación policlonal o monoclonal de células B, se ha llegado a conocer mejor los *SLPRT*. Se sabe que la proliferación policlonal de células B puede ser precursora de la proliferación monoclonal maligna. Con técnicas de hibridación se ha visto que la proliferación benigna de células B policlonal contiene varias inmunoglobulinas diferentemente ordenadas. Por el contrario, y a diferencia de la proliferación benigna policlonal, en los linfomas malignos se observa la aparición de anomalías citogenéticas clonales y reagrupamiento de inmunoglobulinas génicas que sugieren transformación maligna³² (tabla V).

Clínica

Carcinomas de piel

Son los cánceres más frecuentes en el postrasplante. Penn^{3,4} sobre 5.000 trasplantes da una prevalencia de un 37%, que varía directamente con la cantidad de exposición solar. Suelen asociarse, a queratosis actínica, y a verrugas o a lesiones premalignas de acantosis, enfermedad de Bowe y queratoacantomas. La mayoría de pacientes desarrollan lesiones múltiples. En el 40-80%, se localizan en áreas de exposición solar, pero en menores de 40 años se dan en dorso de manos, antebrazos o tronco superior, mientras que en pacientes añosos las lesiones suelen ser en cabeza. Más raramente, en zonas de inserción de catéteres o sobre traumatismos. Los pacientes con cáncer de piel tienen más riesgo de padecer otros cánceres, melanomas, *SLPRT*, histiocitoma, fibroxantoma y cánceres anogenitales^{10,12,15}.

Carcinoma espinocelular

Se denomina también epiteloma escamoso. Resulta más agresivo que en pacientes no inmunosuprimidos, ya que presenta una recurrencia del 12%, causa metástasis en 8% siendo la mayoría dentro de los seis primeros meses de la escisión quirúrgica. En la mayoría de las series es el cáncer más frecuente de los enfermos trasplantados, con un predominio de espinocelular/basocelular de 2/1 ó 3/1 y en algunos incluso es hasta 10/1. La forma puramente cutánea (no mucoso) es una forma bastante benigna, da pocas metástasis linfáticas, que son tardías, y da tiempo a erradicarse quirúrgicamente. En pacientes inmunodeprimidos las metástasis suelen ser más frecuentes y precoces. En el 50% de los casos este cáncer es de localización múltiple y en un 30% se asocia a basocelular. Factores que complican el pronóstico son, la alta exposición solar «acumulada», personas con piel clara (menor cantidad de melanina como ocurre en pelirrojos, rubios y albinos) el grosor del tumor medido histológicamente, la edad y el tiempo de trasplante. La presentación es de 3 años en mayores de 60 años, mientras que en menores de 40 años es de 13 años¹⁰.

Carcinoma basocelular

Se denomina también epiteloma basocelular. Es el cáncer más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. No es frecuente que supere al carcinoma espinocelular como ocurre en algunas series^{10,33}. Se suele iniciar como un pequeño nódulo translúcido que crece muy lentamente, posteriormente aparecen dilataciones vasculares en su superficie, y pasados dos años o más puede necrosarse y ulcerarse. Muy rara vez da metástasis y su mortalidad es muy baja.

Melanoma

Existen tres tipos de melanomas *de novo* con una incidencia de 2,7%, generalmente de presentación tardía, media más de 5 años, localizados preferentemente en tronco y alta mortalidad (30% en la serie de Penn); los *preexistentes antes del trasplante renal*, presentan la característica de su alta recurrencia, de un 20%; y, por último, los *transmitidos por el órgano trasplantado*, que suelen producir metástasis cerebrales y en ocasiones es causa de error en el diagnóstico de muerte del donante^{3,4,9,10}.

Cánceres ano-genitales

Localizados en vulva, pene, escroto y región perianal, en donde con frecuencia son múltiples, sobre todo en mujeres. Se trata de tumores agresivos ya que en 11% dan metástasis, sobre todo en menores de 40 años mientras que un tercio de pacientes se presentan lesiones *in situ*³⁴.

Sarcoma de Kaposi

La localización de lesiones de SK se limitan a piel en más del 75% de los casos de trasplante renal, aunque en receptores de otros órganos trasplantados, alcanzan menor porcentaje¹¹. Se trata de placas-nódulos rojo-violáceas, infiltrados angiomatosos. La histología de las lesiones cutáneas o viscerales, presentan el mismo aspecto: lesiones nodulares, que afecta solo a dermis (en caso de lesiones cutáneas), con proliferación de vasos diferenciados, con eosinófilos y células en forma de huso (células de sarcoma de Kaposi), infiltrados de linfocitos, plasmáticas, eritrocitos extravasados y siderófagos. Las lesiones tempranas se presentan en dermis superior con proliferación de vasos de contornos cerrados, con algún grado de hemorragia. El aspecto de las lesiones depende del nivel de inmunosupresión. Suele ser similar en la forma mediterránea, con lesiones predominantes en piernas. En trasplantes de corazón, que reciben mayor inmunosupresión, las lesiones pueden extenderse afectando a tronco y a cara, como ocurre en los pacientes de SIDA. La lesiones mucosas afectan sobre todo a tracto faríngeo, mucosa nasal, paladar, laringe y conjuntiva. Las lesiones extracutáneas afectan a tracto gastrointestinal, pulmones y ganglios linfáticos¹².

Síndromes linfoproliferativos en receptores de trasplante (SLPRT)

Las manifestaciones clínica pueden ser sistémicas o localizadas y se conocen al menos tres tipos de presentación (tabla V).

Forma benigna o linfoproliferación policlonal benigna. Infección, tipo mononucleosis infecciosa aguda, que se desarrolla entre dos a ocho semanas después de iniciado el tratamiento antirechazo. Su presentación habitual es entre 6 meses y un año después del trasplante. Representa el 55% de la frecuencia total de SLPTR. Puede darse en una primoinfección o en una reactivación. El VEB replica el epitelio orofaríngeo e infecta y transforma a los linfocitos B, produciendo una proliferación policlo-

nal y una hiperplasia ganglionar. En el estudio citogenético no se encuentran alteraciones ni evidencia de reagrupamiento de inmunoglobulinas génicas que sugieran transformación maligna.

Forma maligna fulminante. Se da en pacientes altamente inmunosuprimidos, a las pocas semanas del trasplante. Afectación multiorgánica, acompañada de estado general malo y evolución fulminante. Muy difícil de diferenciar de una sepsis. Esta forma acontece hasta en el 30% de los casos que presentan SLPTR. La proliferación linfática de células B presenta evidente transformación maligna de forma temprana con anomalías clonales citogenéticas y eagrupamiento de inmunoglobulinas génicas. Inicialmente, sólo se compromete una pequeña población de células siendo la proliferación preferente policlonal. Eventualmente, surge la transformación maligna clonal, ocasionando la proliferación monoclonal, o también llamado *linfoma inmunoblástico*¹⁴. Se presenta como una enfermedad diseminada, de carácter monoclonal y muestra una o varias alteraciones en oncogenes (reordenamiento de la oncoproteína c-mc mutación del gen p53).

Forma tardía o forma inmediata. Esta forma es más circunscrita anatómicamente. La localización es nodular linfática o extranodal. Aproximadamente la mitad de pacientes presentan enfermedad localizada y la otra mitad diseminada. Puede afectarse, el riñón trasplantado y confundirse histológicamente con lesiones de rechazo, hígado, cerebro, pulmón, dando mayor o menor grado de insuficiencia de los mismos. Se presenta después del año de trasplante y se manifiesta con fiebre y síntomas sistémicos. Frecuencia del 20% del total de los casos de SLPRT. Se caracteriza por proliferación de células B que pueden ser monoclonal o policlonal con anomalías citogenéticas malignas y reordenamiento genético (tabla V).

Carcinoma de cérvix

Incidencia aumentada de 16 a 24 veces sobre población general. En más de la mitad de los casos se producen lesiones *in situ*. Generalmente, se trata de un tumor asintomático que pasa desapercibido. El hecho obliga a la realización de exámenes rutinarios en pacientes trasplantadas para su detección precoz, dado su buen pronóstico si se trata en el tiempo adecuado^{3,4}.

Carcinoma renal

Ocurre en riñones propios de forma frecuente. Factores predisponentes asociados a, nefropatía por

analgésicos, en donde puede darse esta probabilidad en el 59% de casos y en algunos casos de transformación quística maligna como ocurre en la enfermedad renal quística adquirida de diálisis con una importante predisposición al carcinoma renal (30-40 veces mayor que en población general^{1,4,6}).

Hepatocarcinoma biliar

Aumento de incidencia de 20-38 veces más sobre población general. Penn refiere que el 72% de estos tumores tenían historia de hepatitis B y también los encuentra asociados a hepatitis C⁴.

Sarcomas no Kaposi

La mayoría afecta a órganos o tejidos viscerales, a veces a nivel de región dérmica de la fístula arteriovenosa para diálisis. Los tipos histológicos más frecuentes: fibrohistiocitoma, leiomiocarcinoma, fibrosarcoma, rhabdomiocarcinoma, hemangiosarcoma, mesotelioma. Pronóstico malo en 50% de los casos⁴.

Tratamiento y curso evolutivo

Las medidas preventivas más eficaces son, evitar el exceso de inmunosupresión o la repetida exposición a drogas antilinfocitarias, evitar la exposición solar en la prevención de cánceres de piel y realizar exámenes periódicos de posibles lesiones premalignas ginecológicas y anorectales.

Existen dos tipos de tumores en los que la reducción de la inmunosupresión puede resultar particularmente eficaz. En el *sarcoma de Kaposi* la primera medida eficaz en el tratamiento es la reducción, discontinuación o suspensión del tratamiento inmunosupresor, con lo que se consigue la regresión completa o parcial de las lesiones, hasta de un 16% de casos⁴. Sin embargo, no está claro que discontinuar o reducir la inmunosupresión y mantener la terapia antiviral sean necesarias. Hay casos que son reversibles en fases tardías, aunque se desconoce la proporción de ellos. Si embargo, el riesgo de rechazo puede ser de hasta del 64%, la reducción de función renal del 60%, con empeoramiento definitivo no inferior al 5%, en los casos de suspensión de terapia inmunosupresora. La crioterapia es usada en algunos protocolos con éxito. Lo mismo ocurre con el uso de la radioterapia, si bien debe tenerse en cuenta la facilitación de carcinomas cutáneos. Se ha utilizado quimioterapia usando alcaloides de la Vinca, bleomicina, doxorubicina¹⁴ solos o asociados.

La reducción de inmunosupresión y el tratamiento con alfa-interferón fue seguido con éxito en dos casos de Kaposi, sin embargo aumentó el riesgo de rechazo agudo. La remisión de SLPRT puede producirse mediante suspensión de inmunosupresión y mantenimiento de terapia antiviral pero, en el caso de trasplantes de corazón e hígado puede causar graves problemas. La forma linfoproliferativa policlonal benigna producida por VEB se trata mediante reducción de terapia inmunosupresora y añadiendo terapia antiviral. La mayoría de estas lesiones se resuelven completamente. No se sabe con seguridad, si mejoran con la reducción de la inmunosupresión y no existe evidencia de la eficacia de la terapia antiviral. Tampoco existe consenso de si se debe emplear ganciclovir o aciclovir o ambas drogas a la vez, ya que se han dado con frecuencia juntos. La respuesta a la reducción de inmunosupresión no siempre predice el tipo histológico de linfoma. Algunos pacientes presentan una proliferación policlonal agresiva maligna como ocurre en algunos receptores de trasplante cardíaco con rechazo agudo refractario, tratados con anticuerpos monoclonales. En estos pacientes y en los que presentan linfoma monoclonal maligno no responden a la reducción de inmunosupresión y son tratados con radioterapia, quimioterapia y ocasionalmente con resección quirúrgica siendo la mortalidad del 80%. Se han descrito remisiones completas con tratamiento intensivo con régimen quimioterápico denominado ProMACE-CytoBOM, suspendiendo la medicación inmunosupresora hasta la terminación del ciclo de quimioterapia¹⁴ o administración de VEB-efector específico celular^{24,31} anticuerpos anti-CD21 o inmunotoxina anti-CD22³⁵. Recientes estudios han empleado genes modificados, virus específicos linfocitos T para control de SLP inducido por VEB después de trasplante de médula ósea. Se ha logrado restauración de la inmunidad contra infección VEB por transferencia adoptiva de estos genes modificados, virus específicos T.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunner FP, Landais P, Selwood NH on behalf of the EDTA-ERA Registry Committee; Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl.): 74-80, 1995.
2. Peddi VR, First RM: Screening of patients with pretransplant malignancies. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 78-81, 1998.
3. Penn I: Epidemiology of cancer in transplant patients. Tournaine y cols. (eds.) *Cancer in transplantation: prevention and treatment*. Kluwer Academic Publishers 3-17, 1996.
4. Penn I: Malignancies that occur in organ allograft recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 73-77, 1998.

5. European Best Practice Guidelines for renal transplantations (part 1), guideline 1-5. *Nephrol Dial Transplant* 15: 6-7, 2000.
6. Sayegh MH, Brennan DC: Development of malignancy following solid organ transplantation. *UpToDate* 8: 3, 2000.
7. Hojo M, Marimoto T, Maluccio M y cols.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 397: 530, 1999.
8. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry (1996). *Clinical Transplants UCLA Tissue Typing Laboratory* 1: 13, 1996.
9. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU y cols.: Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries 1964-1986. *Int J Cancer* 60: 183-189, 1995.
10. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C: Skin cancers in organ transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 96-104, 1998.
11. Touraine JL, Raffaele P, Traeger J y cols.: Kaposi's sarcoma in organ transplantation (Lyon experience, 1965-1995). Cancer in transplantation prevention and treatment. *Kluwer Academic Publishers*. Netherlands 73-80, 1996.
12. Penn I: Cancers in cyclosporine-treatment vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 28: 876-878, 1996.
13. Frei U, Kliehm V, Kolditz M, Behrend M, Brunkhorst R: Malignancies in transplant patients under cyclosporine treatment for more than 10 years. Touraine JL y cols. (eds.). Cancer in transplantation: prevention and treatment. *Kluwer Academic Publishers* 135-139, 1996.
14. Sayegh MH, Eisen HJ, Brennan DC: Lymphoproliferative disorders following organ transplantation. *UpToDate* 8: 3, 2000.
15. Flinner RL: Neoplasm occurring in solid organ transplant recipients. En: *Solid Organ Transplantation Pathology*. Hamond EH (ed.) Philadelphia: Saunders, 262-273, 1994.
16. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR: Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpes-virus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335: 223-241, 1996.
17. Zur Hausen H: Papilloma virus infections: a major cause of human cancers. *Bio Chim Biophys Acta* 1288: F55-F78, 1996.
18. Zur Hausen H: virus in human tumors: reminiscences and perspectives. *Adv Cancer Res* 68: 1-22, 1996.
19. Bawinck JN, Berkhout RJM: HVP infections and immunosuppression. *Clin Dermatol* 15: 427-4, 1997.
20. Cathomas G, Tamm M, McGandy y cols.: Transplantation-associated malignancies: restriction of human herpes 8 to Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 64: 175-178, 1997.
21. Levy JA: Three new human herpes viruses (HHV6, 7 and 8). *Lancet* 349: 558-562, 1997.
22. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA y cols.: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1: 583, 1984.
23. Opeltz G, Schwartz V, Grayson H, Henderson R, Schonobel R, Wujciak TH, Ruthenstroth A: Multicenter analysis of post-transplant malignancies. Touraine JL y cols. (eds.). Cancer in transplantation: prevention and treatment. *Kluwer Academic Publishers* 17-25, 1996.
24. Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ y cols.: Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 86: 3333, 1995.
25. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW y cols.: p53 tumor suppressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesion of kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 36: 924-931, 1997.
26. Birkeland SA: Malignancies occurring *de novo* after transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 82-89, 1998.
27. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC: A novel anti-apoptosis gene survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 3: 917-921, 1997.
28. Randhawa P, Demetris AJ, Nalesnik M: The potential role of cytokines in the pathogenesis of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Leuk Lymphoma* 15: 383-387, 1994.
29. Birkeland SA, Bendtzen K: Interleukin-10 and Epstein-Barr virus induced post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 61: 1425-1426, 1996.
30. Swinnen LJ, Fisher RI: OKT3 monoclonal antibodies induce interleukin-6 and interleukin-10: a possible cause of lymphoproliferative disorders associated with transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertns* 2: 679-678, 1993.
31. Swinnen LJ: Diagnosis and treatment of organ transplant-related lymphoma. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 90-95, 1998.
32. Hanto DW, Shelton MW, Simmons RL: Cancer and organ allografts en *Kidney Transplant Rejection* (eds). Burdick JF, Racusen LC, Solez K, Williams GM. Marcel Dekker Inc. New York 697-725, 1992.
33. Lampreabe I, Amenábar JJ: Clinical characteristics in cyclosporine-treated and non-cyclosporine treated adult renal cadaveric allograft recipients. *Kidney Int* 52 (4): 1158, 1997.
34. Arens MJ, Benton EC, McLaren KM y cols.: Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumors and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 75: 722-728, 1997.
35. Webb A, Cunningham D, Cotter F, Clarke PA y cols.: BCL-2 antisense therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 329: 1137-1141, 1997.