

Tumores malignos y trasplante renal

J. Andreu y J. Vilardell

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

El aumento en la incidencia de tumores malignos después del trasplante es una realidad incontestable¹⁻³. La afirmación de que la frecuencia de neoplasias en los trasplantados es entre 30 y 100 veces superior a la de la población normal es optimista: si se calcula la incidencia de tumores malignos no en relación al número de trasplantes realizados, sino en relación al número de trasplantados funcionando varios años (dos o tres años), tiempo a partir del cual se da la mayor incidencia de tumores, sin duda las cifras serían todavía más llamativas.

Los tumores que se presentan con una incidencia especialmente elevada entre los trasplantados son los epitelomas (cuatro y cinco veces más que en la población general) y los comprendidos bajo la denominación «linfomas no Hodgkin» (300-350 veces más que en la población general). Los primeros representan el 50 % de los tumores de los trasplantados y los linfomas el 25-30 %. Otros tipos de tumores parece presentar una incidencia superponible a la de la población general.

No terminan aquí las peculiaridades: la relación entre basocelulares y escamosos que se observa entre los epitelomas en la población general (10:1) se invierte entre los trasplantados⁴. En cuanto a los linfomas se refiere, en los trasplantados el Hodgkin es muy raro, el sarcoma de Kaposi es relativamente frecuente⁵ y es muy frecuente la afectación del sistema nervioso central. Lo contrario ocurre entre la población general afecta de un linfoma (el Hodgkin es el más frecuente, el Kaposi es muy raro y en un muy bajo porcentaje se afecta el sistema nervioso central).

El estudio detenido de estas peculiaridades en una población bien definida y controlada como son los trasplantados puede aportar datos de gran interés en el campo de la oncología.

Todo ello queda bien comentado e ilustrado en la revisión de la casuística de la Fundación Jiménez Díaz, publicada en este número por la doctora González López y cols.

El primer análisis que se suele realizar de estos datos lleva a la sospecha de que la inmunosupresión es responsable de la pérdida de la normal «vigilancia inmunológica», facilitando así la proliferación de las

células tumorales que espontáneamente aparezcan⁶.

Esta explicación resulta demasiado simple: Podría explicar un aumento global de la incidencia de las neoplasias, pero seguirían siendo más frecuentes las que son más frecuentes en la población general y no se observaría el aumento selectivo de algunas neoplasias⁷.

También resulta difícil con esta teoría explicar por qué los tumores malignos en los trasplantados aparecen especialmente en los receptores que mejor toleran su injerto y, en consecuencia, reciben un tratamiento inmunosupresor menos intenso. Aunque sí es cierto que las neoplasias inciden más en los receptores de un riñón de cadáver y en los que existe una mayor incompatibilidad⁸.

Se olvida con demasiada frecuencia que la buena tolerancia del injerto debe explicarse más por el establecimiento de un nuevo equilibrio inmunológico en el receptor (aparición de células supresoras, anticuerpos bloqueantes, etc.) que por el propio tratamiento inmunosupresor. Entendida así la tolerancia, sí cabría explicarse que los mecanismos que posibilitan una buena tolerancia del injerto facilitan también la tolerancia de unas formas tumorales concretas y no de otras.

Las teorías de la persistente estimulación antigénica del sistema linfocítico, y de la acción oncogénica directa de las drogas empleadas, presentan como objeción importante el relativamente corto plazo de tiempo promedio que transcurre desde el trasplante a la aparición de los tumores en contra del largo plazo preciso para la acción de otros factores oncogénicos conocidos.

Otro posible factor que se ha implicado en el origen de las neoplasias del trasplantado es la uremia. Parece ser que en el urémico existe un aumento de la incidencia de tumores malignos¹⁰⁻¹³ y cabría pensar que después del trasplante se hace patente una lesión cuyo origen está en la fase urémica previa. Esta teoría es muy difícilmente aceptable. Sólo un pequeño porcentaje de los tumores malignos inciden a los pocos meses del trasplante. La mayoría ocurren mucho más tarde y en trasplantados con buena función renal. Por otra parte, las neoplasias en el urémico tienen una distribución similar a la población general y por ello distinta a la distribución observada después del trasplante.

Mención aparte merecen los tumores aparecidos sobre la enfermedad quística adquirida en el riñón terminal, objeto de una neoplasia que en opinión de

Correspondencia: Dr. Jorge Andreu.
Unidad de Trasplante Renal.
Hospital Clínico y Provincial.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

los autores que la han investigado^{14, 15} es relativamente frecuente en los urémicos y parece depender más de la propia enfermedad quística adquirida que de la situación de uremia o trasplante.

La teoría viral es la que cuenta con más poderosas razones y mayor número de defensores. De hecho, las infecciones víricas en los trasplantados son muy frecuentes y concretamente las debidas a virus del grupo herpes. No parece una mera coincidencia que los tumores malignos que más inciden en el trasplantado se relacionen especialmente con estos virus. El Epstein-Barr es un virus linfotrópico que induce procesos linfoproliferativos y linfomas propiamente dichos¹⁶⁻¹⁸. El citomegalovirus está relacionado con el sarcoma de Kaposi^{19, 20, 21}, el virus herpes simple tipo II y los papilomavirus son responsables de tumores malignos de la piel^{22, 23}.

Es cierto que la teoría viral no es suficiente, entre otras objeciones puede señalarse que los virus oncogénicos requieran muchos años para provocar la aparición de tumores. Pero su conjunción con otros de los factores enumerados y más concretamente con la del estímulo antigénico crónico y los mecanismos de tolerancia (incluidos los inmunosupresores) pueden modificar las condiciones de aparición de un tumor. Merece la pena recordar los síndromes linfoproliferativos y linfomas aparecidos por la asociación de ciclosporina A a otros inmunosupresores, donde se ha hallado involucrado el Epstein-Barr^{24, 25}, así como las peculiaridades que han aparecido con el cambio en la inmunosupresión al introducir ciclosporina A: mayor frecuencia de linfomas que tumores cutáneos y aparición más precoz de estas neoplasias²⁶.

El notable incremento de tumores malignos en el trasplantado no debe representar un problema especial ante las indicaciones de esta terapéutica en un urémico. A los diez años del trasplante sólo un 6 % entre los fallecidos lo fueron por un tumor⁶. Los procesos infecciosos y los accidentes vasculares siguen significando causas muchísimo más importantes de muerte entre los trasplantados y no por ello el trasplante deja de considerarse la terapéutica de elección en la mayoría de insuficientes renales. Aunque el pronóstico de los tumores viscerales y más concretamente de los linfomas es muy malo en los trasplantados, incluso con la supresión drástica del tratamiento inmunosupresor; los tumores cutáneos son tratables e incluso curables la mayoría de veces sin necesidad de disminuir la inmunosupresión.

Bibliografía

- Penn I: Development of cancer as complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* IX:1121-1127, 1977.
- Sheil AGR, Mohony JF, Horrath JS, Johnson JR, Tiller J, Stewart JH y May J: Cancer following successful cadaveric donor renal transplantation. *Transplant Proc* XIII:733-735, 1981.
- Birkeland SA: Malignant tumors in renal transplant patients. *Cancer* 51:1571-1575, 1983.
- Walker BK, Robertson MR y Jeremy D: Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* II:1281-1283, 1977.
- Penn I: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation* XXVII (1):8-11, 1979.
- Sheil AGR: Cancer in organ transplant recipients: part of induced immunodeficiency syndrome. *Britis Med J* 288:659-661, 1984.
- Montie JE: The significance of cancer after renal transplantation. *J Urology* 122:298-299, 1979.
- Birkeland SA, Kemp E y Hauge M: Cancer as a late-onset complication of kidney transplantation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 42:179-183, 1977.
- Birkeland SA: Chronic antigenic stimulation from the graft as a possible oncogenic factor after renal transplant. *Scand J Urol Nephrol* 17:355-359, 1983.
- Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ y Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* I:883-885, 1975.
- Sutherland GA, Glass J, y Gabriel R: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 18:182-184, 1977.
- Herr HW, Engen DE y Hostetler J: Malignancy in uremia: dialysis versus transplantation. *J Urol* 121:584-586, 1979.
- Jacobs C, Brunner FP, Brynger H, Chantler C, Donckerwolcke RA, Hathway RA, Kramer P, Selwood NH y Wing J: Malignant diseases in patients treated by dialysis and transplantation in Europe. *Transplant Proc* 13:729-732, 1981.
- Bretan P, Busch M, Hricak H y Williams R: Chronic renal failure: A significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Cancer* 57:1871-1879, 1986.
- Baños M, Alonso N, Forascepi R y Argüelles M: Enfermedad quística renal adquirida con carcinoma renal asociado. *Rev Clin Esp* 178:25-27, 1986.
- Hanto DW, Frizzera G y Purtillo DT: Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 41:4253-4261, 1981.
- Purtilo DT: Viruses, tumors and immune deficiency. *Lancet* I:684, 1982.
- Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, Sakamoto K, Purtilo DT, Balfour HH, Simmons RL y Najarian JS: Epstein-Barr virus induced B cell lymphoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 306:913-918, 1982.
- Giraldo G, Beth E, Henle W, Mike V, Safai B, Huraux JM, McJardy J y Dethe G: Antibody patterns to herpes virus in Kaposi's sarcoma: Serological association of American Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus. *Int J Cancer* 22:126-131, 1978.
- Boldogh I, Beth E, Huang ES, Kyalwazi SK y Giraldo G: Kaposi's sarcoma -IV. Detection of CMV DNA, CMV RNA and CM NA in tumor biopsies. *Int J Cancer* 28:467-474, 1981.
- Penn I: Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients. *J Clin Lab Immunol* 12:1-10, 1983.
- Pagano JS: DNA viruses and cancer. *IDN Infect Dis Newsl* 4 (12):89-86, 1985.
- Lutzner MA, Orth G, Dutronquay V, Ducasse MF, Kreis H y Crosnier J: Detection of human papillomavirus types 5 DNA in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft recipient. *Lancet* II:422-424, 1983.
- Crawford DH, Thomas JA, Janossy G, Sweny P, Fernando ON, Moorhead JF y Thompson JH: Epstein-Barr virus nuclear antigen positive lymphoma after Cyclosporin A treatment in patient with renal allograft. *The Lancet* 1:1355-1356, 1980.
- Nagington J y Gray J: Cyclosporin A immunosuppression, Epstein-Barr antibody and lymphoma. *The Lancet* 1:536-537, 1980.
- Penn I: Cancers following Cyclosporine therapy. *Transplantation* 43:32-35, 1987.