

Incidencia y tratamiento de neoplasias después del trasplante renal

F. Anaya, G. Escribano*, C. Hernández*, M. Sánchez-Viera**, M. Rengel, F. Gómez-Campderá y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. *Servicio de Urología. Servicio de Dermatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RESUMEN

La incidencia de cánceres después del trasplante renal es significativamente más alta que la de la población general. Entre 1970 y 1995 se han realizado en la Asociación Madrid-Transplante 1.699 trasplantes de los cuales 1.594 eran de donante cadáver y 105 de donante vivo. De estos hemos revisado 1.528 riñones transplantados cuyos receptores eran portadores de variables etiológicas de insuficiencia renal, siendo las glomerulonefritis las más significativas. Cuarenta y seis neoplasias han sido objetivadas en 42 pacientes (3 %), de los cuales 18 tenían cánceres de piel y 34 de otros órganos. Los cánceres de piel presentaban unas características inusuales comparadas a la población general. La relación de carcinomas de células basales en relación a carcinomas de células escamosas o espinocelulares es de 5/1 en la población general, encontrando nosotros una inversión en esta relación de 1/ 1.8 entre la población transplantada. También la edad de aparición en los pacientes transplantados con este tipo de neoplasias asentaba en pacientes con una edad de 45 a 60 años en relación a la población general, que son frecuentes entre los 60 y 70 años.

De las tres formas de presentación que los cánceres pueden darse en los pacientes transplantados de novo: persistentes en los receptores y transmitidos por el injerto, todos nuestros cánceres fueron de novo.

La elevada incidencia de tumores entre la población transplantada ha sido achacable a diferentes factores, tales como la disminución inmunológica que el receptor urémico lleva consigo, la inmunosupresión y la reactivación de virus oncogénicos.

Dado que la mayoría de estos cánceres asientan sobre lesiones preneoplásicas o lesiones dérmicas virales, es obligado unas buenas medidas profilácticas de higiene, control periódico en personas de riesgo y antivirásicos potencialmente oncogénicos.

Palabras clave: **Trasplante renal. Neoplasia**

INCIDENCE AND TREATMENT OF MALIGNANCIES AFTER RENAL TRASPLANTATION

SUMMARY

The incidence of cancer in patients who undergo transplantation is more high than general population. Between 1970 and 1995, the Madrid Transplant Asocia-

Correspondencia: Dr. F. Anaya.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

tion, 1.699 kidney grafts have been performed. Of these patients, 1.528 was examined, found an incidence of malignant disease the 3%. Forty six types of cancer was developed in 42 organ transplant recipient. Eighteen patients had epithelial skin cancers, and 24 had non-skin cancers.

In transplant patients skin cancers demonstrated some unusual characteristics compared with their counterparts in general population. Basal cell carcinomas (BCCs) outnumber squamous cell carcinomas (SCCs) in the general population 5/1, but the reverse was true in transplant recipients, in whom SCCs outnumbered BCCs by 1.8 to 1. In the general population SCCs mostly occur in persons who are in their 60s and 70s, but the age of transplant patients younger.

This study confirms the increased of de novo malignancies in renal allograft recipients and is greater in male than in female. The average time of appearance of the tumors that followed CyA administration is shorter than in those treated with prednisone and azathioprine.

Key words: **Kidney transplantation. Neoplasia.**

Introducción

Es un hecho constatado que las personas que han sido sometidas a un trasplante renal corren un mayor riesgo de padecer cáncer que el resto de la población general¹⁻¹⁵. Su incidencia es de un 3 a un 9 % con una media de un 6 %^{8,16}. Hay países, sin embargo, debido a su situación geográfica, como es Australia, donde su incidencia llega hasta un 18 % en cánceres de piel⁸.

Desde hace aproximadamente 25 años, I. Penn, ha venido recogiendo y publicando periódicamente cada dos o tres años los resultados del Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR)¹⁷. De dichos resultados se deduce que las neoplasias que frecuentemente son observadas en la población general (carcinoma de pulmón, mama, próstata, colon y cuello uterino) se demuestra que no aumentan, sino que incluso están disminuidas^{8,16}. Sin embargo, en otros tumores, no considerados comunes en la población general, su incidencia en los pacientes trasplantados es altamente significativa; así, linfomas, 23 vs 5 %; cánceres de labio, 7 vs 0,3 %; sarcoma de Kaposi, 6 % vs incidencia prácticamente insignificante; carcinoma de riñón, 5 vs 2 %; carcinoma de vulva y periné, 4 vs 0,5 %; tumores hepatobiliares, 2,6 vs 1,4 % y sarcomas (excluyendo el Kaposi) 1,7 vs 0,5 %^{8,16,18,19}.

El riesgo de aparición de un tumor después de trasplante renal depende del tipo de tumor y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Si consideramos a todas las neoplasias en general, del tiempo medio transcurrido es de unos 61 meses (rango de 1 a 298,5 meses)¹⁷. Sin embargo existen algunos tumores que guardan una cierta correlación entre este tiempo medio transcurrido y la aparición del tumor, así el sarcoma de Kaposi es de unos 22 meses (rango de 1 a

225,5 meses), los linfomas es de unos 32 meses (rango de 1 a 254 meses); los tumores epiteliales malignos (excluyendo a los de vulva y periné) son de 69 meses (rango de 1 a 298,5 meses); los carcinomas de vulva y periné tienen un tiempo medio de aparición que es mucho más largo, y es de unos 113 meses (rango de 1 a 255 meses). La probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna un receptor de trasplante renal seguido a lo largo de 17 años, es de un 14 % para cánceres no cutáneos, de un 47 % en los carcinomas de piel y un 55 % para cualquier tipo de cáncer²⁰. La mayoría se diagnostica a los 4 ó 5 años del trasplante.

En el presente trabajo mostramos la incidencia y descripción de los tumores malignos después del trasplante renal a lo largo de 25 años, llevados a cabo en la Asociación de Madrid-Trasplante.

Material y métodos

Se han recogido detalladamente los datos de todos aquellos pacientes con trasplante renal y que han presentado tumores malignos a lo largo de 25 años en la Asociación de Madrid-Trasplante. De 1970 a 1995 se han revisado 1.528 trasplantes. A los pacientes con neoplasias malignas se les registraba el momento de aparición del tumor en relación al tiempo de trasplante, su localización, diagnóstico anatómopatológico, así como su seguimiento en relación al tratamiento y clínica. También figuraba la edad, el sexo, antigüedad del injerto, número de trasplante, y tratamiento inmunosupresión. Entre sus antecedentes se reseñaba la etiología de su insuficiencia renal, tipo de diálisis, antigüedad en programa dialítico, enfermedades asociadas y marcadores virales potencialmente oncogénicos.

Resultados

De los 1.528 trasplantes renales revisados, se objetivaron 46 neoplasias en 42 pacientes, lo que representa una incidencia de un 3 % de la población trasplantada. En 4 pacientes estas neoplasias fueron dobles (baselioma/cáncer gástrico; seminoma/linfoma T; espinocelular/sarcoma de Kaposi y baselioma/melanoma). De los 42 pacientes, 35 eran varones y 7 mujeres, con una edad media de 52 ± 10 años y $48,4 \pm 16$ años, respectivamente. En programa de hemodiálisis se encontraban 40 pacientes y en CAPD 2, con un tiempo medio de espera para el trasplante de 4,3 años (rango de 1-15 años). La procedencia del injerto fue de donante cadáver en 38 pacientes y de donante vivo en 4. Primer trasplante en 38 pacientes y segundo trasplante en 4 pacientes (tabla I).

Tabla I. Datos de los pacientes con tumores malignos después del trasplante renal

Sexo	35 Varones	7 Mujeres
Edad	52 ± 10 años	$48,4 \pm 16$ años
Tipo de diálisis	HD, 40	CAPD, 2
T.en Prog. antes de TX	4.3 años (Variación de 1-15 años)	
Nº de trasplante	1º TX, 38	2º TX, 4
Donantes	Cadáver 38	Vivo, 4

La etiología de la insuficiencia renal crónica fue de: glomerulonefritis crónica, 21 pacientes, que representa el 50 vs 37,02 % de la población general trasplantada ($p < 0,01$); enfermedad poliquística, 6 pacientes 15 vs 10,49 %; diabetes mellitus, 5 pacientes 13 vs 7,58 %; nefropatía intersticial un paciente 3 vs 21,86 % ($p < 0,01$); vasculitis, un paciente 3 vs 5,554 %, y no filiada, 7 pacientes, que representa un 17 vs 9,03 % de la población trasplantada (tabla II).

Tabla II. Etiología de la insuficiencia renal crónica en los pacientes con tumores malignos después del trasplante renal

Nefropatía	Pacientes Tumores	%	% población trasplantada	Significado
Glomerulonefritis crónica	21	50	37,02	$p < 0,01$
Enfermedad poliquística	6	15	10,49	NS
Diabetes mellitus	5	13	7,58	NS
Nefropatía intersticial	1	3	21,86	$p < 0,01$
Vasculitis	1	3	5,24	NS
No filiada	7	17	9,03	NS

En cuanto al tratamiento inmunosupresor para prevenir el rechazo agudo se han aplicado distintas pautas inmunosupresoras, tales como prednisona y

azatioprina en 24 pacientes (57,09 %), prednisona y ciclosporina 3 pacientes (7,1 %) y prednisona + azatioprina + ciclosporina 14 pacientes (33,33 %) (tabla III). Las dosis de mantenimiento de prednisona se establecieron en 10 mg/día, con un rango de 7,5 a 15 mg/día, la azatioprina con una media de 75 mg/día (25 a 125 mg/día) y la ciclosporina, con una media de 260 mg/día (150-400 mg/día). Las crisis de rechazo agudo se presentaron en 32 pacientes y todos ellos fueron tratados en primera instancia con tres bolus de metilprednisolona; en 6 pacientes, además con anticuerpos monoclonales OKT3.

Tabla III. Pautas inmunosupresoras en los pacientes con tumores malignos después del trasplante renal.

Pautas	Pacientes
Prednisona + azatioprina	24 (57,09 %)
Prednisona + CyA	3 (7,1 %)
Prednisona + Aza + CyA	14 (33,33 %)

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico del cáncer era de $52,1 \pm 11,2$ años, con un rango de 22 a 63 años. La edad media para el grupo control de la población trasplantada era de $46,68 \pm 13$ años, con un rango de 20 a 63 años ($p < 0,01$). La relación varón/hembra de los que desarrollaban neoplasias fue de 5/1 que comparada con la población trasplantada general era de 1,5/1 ($p < 0,01$). El intervalo medio entre el trasplante y el momento de diagnosticar el tumor fue de 60 ± 36 meses con un rango de 1 a 204 meses.

A diferencia de otros autores²¹, que no encuentran correlación entre la etiología de la insuficiencia renal crónica y la presencia de tumores, nosotros, por el contrario, vimos que el 50 % de los pacientes que padecían tumores después del trasplante renal tenían como etiología de la insuficiencia renal crónica glomerulonefritis crónica vs al 37 % de la población general trasplantada ($p < 0,01$). También era significativo, pero de forma inversa, la relación entre la etiología de las nefropatías intersticiales como causa de la insuficiencia renal crónica 3 % en la población de los tumores vs 21,86 % en la población general trasplantada ($p < 0,01$). Las otras etiologías, como enfermedad poliquística, diabetes mellitus, vasculitis y no filiadas, no tenían ninguna diferencia significativa con la población trasplantada (tabla III).

No encontramos correlación significativa con el tipo de donante del injerto: cadáver, 90,2 vs 89 % de la población trasplantada, ni con el donante vivo, 1,64 vs 3 % de la población trasplantada. Sin embargo, sí era significativo que el número de neoplasias era del 90 % en los pacientes trasplantados portado-

res del primer injerto frente al 1,84 % de los que eran portadores de un segundo trasplante. Esto se debía con toda probabilidad a que los primeros eran más antiguos que los segundos.

En la **tabla IV** se muestran los trece tipos diferentes de tumores, así como su localización. Las neoplasias de piel y labios representan el 43 % de todos los tumores de los pacientes después del trasplante renal. Le siguen en frecuencia los linfomas no hodkinianos, con un 14,2 %, el mismo porcentaje que los adenocarcinomas. El sarcoma de Kaposi, en nuestra serie, es del 9,5 %. Los cánceres de hígado y riñón representan el 4,7 %.

Tabla IV. Diferentes tipos de cánceres y su localización en pacientes trasplantados.

Tipo de cáncer	Pacientes	%	Localización
Basocelular	8	19	Cara, 6; labios, 2
Espinocelular.....	10	24	Cara, 9; labios, 3; MISI, 1
Linfoma.....	6	14,2	SNC, 3; lengua, 1; bazo, 1; disemi, 1;
Carcinoma «in situ».....	3	7,1	Pulmón, 1; mama, 1; útero, 1
Epidermoide.....	2	4,7	Laringe, 1; pulmón, 1;
Sarcoma de Kaposi.....	4	9,5	Cara, 1; MIIF, 4
Seminoma.....	2	4,7	Testículo, 2
Carcinoma Ductal.....	1	2,3	Mama, 2
Adenocarcinoma.....	6	14,2	Pulmón, 1; próstata, 1; estómago, 1; colon, 1; recto, 1; Riño. propios, 1
Hepatocarcinoma.....	2	4,7	Hígado, 2
Hipernefroma.....	2	4,7	Riñón, 2
Leucemia.....	1	2,3	Hematológico, 1
Melanoma.....	1	2,3	Cara, 1

En cuanto al tratamiento, 27 pacientes (64,2 %) fueron tratados quirúrgicamente. Con radioterapia, 8 pacientes (19,04 %); con quimioterapia, 7 pacientes (16,06 %), y paliativos, 10 pacientes que representan el 23,8 %. Solamente 7 pacientes (16,6 %) presentaron metástasis frente a los 31 (73,8 %) que no las presentaron ($p < 0,001$) (**tabla V**).

Tabla V. Tratamiento de los tumores malignos después del trasplante renal

Tratamiento	Nº	%
Quirúrgico.....	27	64,2
Radioterapia.....	8	19,04
Quimioterapia.....	7	16,66
Paliativo.....	10	23,8

Ninguno de los pacientes con neoplasias de piel y labios presentó metástasis (**tabla VI**). Los tumores que más metastizaron fueron los adenocarcinomas. Por otra parte, debido al propio tumor maligno, 18 pacientes fallecieron (47,8 %) en un período inferior a un año, frente a los 24 (57,4 %) que aún continúan

con vida. Los linfomas, junto con los adenocarcinomas, son los tumores con mayor grado de malignidad y, por consiguiente, mayor incidencia de mortalidad (**tabla VII**).

Tabla VI. Metástasis de los tumores malignos después del trasplante renal

No metástasis	Sí metástasis
31	7 Epidermoide, 1 Seminoma, 1 Carcinoma Ductal, 1 Adenocarcinoma, 4

Tabla VII. Muerte de los pacientes con tumores malignos después del trasplante renal

No muerte	Sí muerte
24	18 Basocelular, 1 Espinocelular, 1 Linfoma, 6 Carcinoma «in situ», 1 Epidermoide, 1 Sarcoma de Kaposi, 2 Adenocarcinoma, 4 Hepatoma, 1 Leucemia, 1

Discusión

Las neoplasias que aparecen en los pacientes trasplantados son generalmente *de novo* y están condicionadas por múltiples factores intrínsecos de los propios receptores (inmunidad celular disminuida, tratamiento inmunosupresor, etc.). Pueden existir también, aunque con menor frecuencia, cánceres *pre-existent*s en los propios receptores que recidivan después del trasplante²² y tumores, por último, que son *transmitidos* accidentalmente con el injerto^{23, 24}. Estos dos últimos se caracterizan por su precocidad en la aparición, ya que habitualmente se diagnostican en el primer año y tienen un alto grado de malignidad. Las neoplasias de novo aparecen fundamentalmente a partir del tercer año y se incrementan a partir del décimo.

Cánceres de piel y labios

La incidencia del cáncer cutáneo ha sido extensamente estudiada en los receptores renales. Nuestros resultados (33 %) son similares a los descritos por

Penn (37 %) y otros autores¹⁷. Con la experiencia de que disponemos actualmente, sabemos que el riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas en el postrasplante está aumentada con respecto a la población general. Su incidencia se sabe que varía con el grado de exposición al sol^{8, 19}; de ahí que Australia y Sudáfrica sean marcadamente los países con mayor número de estas neoplasias. Sin embargo, al parecer no sólo la exposición al sol es el único factor desencadenante, ya que sorprendentemente llama la atención la alta incidencia del carcinoma espinocelular (CEP) en aéreas de baja cantidad de exposición al sol, como es Canadá, Suiza y Escocia.

Los cánceres de piel y labios de los trasplantados, presentan unas características inusuales comparadas a la población general. En ésta, los carcinomas de células basales (CBC) en relación a los carcinomas de células escamosas o espinocelulares (CEC) es de 5/1; sin embargo, en los trasplantados esta relación se invierte siendo generalmente esta relación de 1/1,8. Los CEC se presentan en la población general en personas con edades de entre 60 y 70 años, mientras que en la población trasplantada esta edad se reduce unos 25 a 30 años. Asimismo estos CEC son más agresivos en los trasplantados que en la población general^{8, 16, 19}.

En nuestra serie se aprecia un claro aumento de la incidencia del cáncer cutáneo en pacientes trasplantados, especialmente entre aquellos sometidos a más de 10 años de terapia inmunosupresora. La mayoría de estos tumores se localizan en aquellas zonas con mayor exposición al sol, y en varios de estos pacientes existía además el antecedente de múltiples verrugas, donde después desarrollaron los tumores. La mayoría de los pacientes que presentaron un carcinoma estaban recibiendo azatioprina (77,7 vs 23,3 % ciclosporina), aunque este hecho coincide con ser los pacientes con más tiempo de seguimiento. Ninguno de nuestros pacientes con cáncer de piel o labios ha presentado metástasis o un comportamiento especialmente agresivo del tumor, independientemente del tratamiento inmunosupresor con o sin ciclosporina. Sin embargo, para Penn^{25, 6}, los pacientes tratados con azatioprina metastatizaban a ganglios linfáticos en el 7,4 %, con una mortalidad del 6,6 %.

Tanto la mayoría de las lesiones queratosas, keratocantomas y carcinomas suelen tener signos sugestivos de infección por herpes virus (HPV)²⁸. Hay un rango intermedio de formas entre las verrugas comunes y el carcinoma invasivo, y esto es una lesión de queratosis, mostrando queratinocitos vacuolados. Generalmente los signos de infección por HPV tienden a desaparecer, correlacionándose esta mejoría aparente con un grado creciente de malignidad de la lesión. Por ello la presencia de verrugas en los receptores deben ser tratadas y curadas cuando estas lesiones son

numerosas. Si estos carcinomas pueden suponer un riesgo para la vida, la retirada de la inmunosupresión puede ser totalmente justificada. La presencia de HPV-DNA sugiere que estos virus podrían jugar un papel muy importante en el desarrollo de los cánceres espinocelulares (CEC). La infección por HPV probablemente actúa sinérgicamente con otros factores oncogénicos, como son los rayos ultravioleta (UV) y el propio tratamiento inmunosupresor.

Linfomas no Hodgkin

Los linfomas son el segundo tipo más frecuente de tumores malignos en la población trasplantada. La gran mayoría de los linfomas después del trasplante son linfomas no Hodgkin (LNH), al contrario de lo que ocurre en la población general. Según el último CTTR (febrero 93), que revisa 7.248 tipos de cánceres en 6.798 trasplantados de los cuales 1.096 son linfomas, el 94 % eran LNH comparados con el 65 % de la población general. Sólo un 2,4 % de los linfomas eran de tipo Hodgkin¹⁷.

Por sus características morfológicas, algunos autores a los LNH en los pacientes trasplantados les han denominado enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT)²⁶ indiferentemente se les incluye como sarcomas inmunoblásticos, sarcomas de células reticulares y linfomas de células largas o microgliomas. Su incidencia es 350 veces superior a la de la población general. Se trata de un tumor constituido por células grandes, intensamente basófilas y con un núcleo sólido central. El 87 % son originadas por linfocitos B y sólo un 13 % por linfocitos T. El 52 % afecta a múltiples órganos y el 48 % a un sólo órgano. El sistema nervioso central es el principal afectado, con una incidencia de un 24 %, lo que contrasta con sólo el 1 % de la población general. Es el parénquima cerebral el principal lugar de asentamiento y apenas afecta al cordón espinal. Otra característica de este tumor es que la localización de las lesiones son más del 60 % en un solo lugar, mientras que en la población general los linfomas cerebrales están frecuentemente asociados con lesiones en otros órganos.

Muchas son las hipótesis acerca de la etiología de l tipo de tumores, habiéndose implicado diferentes factores, unos directamente relacionados con el estado inmunológico del paciente trasplantado, tales como la inmunidad celular disminuida condicionada con el estado urémico y nutritivo previo²⁷, el tratamiento inmunosupresor y el estímulo antigénico que el injerto lleva consigo. No está claro aún si algunas lesiones linfoproliferativas en pacientes inmunodeprimidos se deben considerar verdaderos linfomas o hipoplasias atípicas de células B inducidas por la infección del virus Epstein-Barr, tan frecuente en

pacientes trasplantados. Las lesiones son proliferativas policlonales de células B con núcleo atípico que le confieren la verdadera malignidad.

En cuanto al pronóstico, los 6 pacientes de nuestra serie con linfomas fallecieron antes de los 6 meses. De la serie de Penn¹⁷, de 628 pacientes con LNH estudiados, 122¹⁹ no tenían tratamiento y el 50 % fue descubierto en la autopsia. Tratados fueron 479 (76 %) y no tratados 27 (4 %). De los tratados, la mitad aproximadamente, 205 (43 %), tenían una remisión completa, y de éstos un tercio (22 %) respondieron solamente con suspender totalmente el tratamiento inmunosupresor.

La pauta inmunosupresora, utilizada después del trasplante renal, parece influir en la incidencia de los linfomas LNH y en su período de aparición. Así, diferentes publicaciones afirman que la ciclosporina incrementa la incidencia de linfomas y, por otra parte, disminuye el tiempo transcurrido desde el trasplante y la aparición del tumor en relación con el tratamiento inmunosupresor sin ciclosporina. Estas pautas inmunosupresoras no parecen influir en los tipos histológicos del tumor; sin embargo, la incidencia de afectación del sistema nervioso central es superior en los pacientes tratados con inmunosupresión estándar³⁰.

Sarcoma de Kaposi

La incidencia del sarcoma de Kaposi entre la población trasplantada es superior a 500 veces sobre la incidencia de la población general. En nuestra serie representa el 9,5 % de las neoplasias después del trasplante renal, lo cual es superponible al 6 % descrito en el último registro de la CTTR¹⁷. En este tipo de tumores en la población normal americana, la cual es semejante a la europea, su incidencia es del 0,02 al 0,07 % de todas las neoplasias^{2, 3, 5, 12}. Los hombres suelen ser los principales afectados. En nuestra serie, de los 4 pacientes con sarcoma de Kaposi, tres eran hombres y una mujer. Para Penn, la proporción es 2,9/1 la cual esta proporción es inferior a la que ocurre en la población general, la cual varía de 9/1 a 15/1^{3, 5, 12}.

La localización en nuestros casos fue en todos ellos la piel (cara, 1 y 4 en miembros inferiores) y ninguna afectación visceral ni mucosa orofaríngea. En la población general, el sarcoma de Kaposi es principalmente también en la piel. En la serie de Penn, el 61 % afectaba a la piel y el 39 % era visceral, siendo el tracto gastrointestinal y el pulmón los principales órganos implicados, aunque otros órganos también pueden estar afectados. De la afectación no visceral, el 98 % afectaba la piel y sólo un 2 % a la boca y orofaringe.

Respecto al pronóstico, en nuestra serie el 50 % fallecieron. De los 180 pacientes de la serie de Penn, el sarcoma de Kaposi no visceral el 50 % fallecieron y el 46 % presentaron una remisión completa. El 31 % de estas remisiones se consiguieron solamente al reducir drásticamente el tratamiento inmunosupresor. En los pacientes con afectación visceral solamente el 19 % obtuvieron tal remisión.

Al igual que ocurre con los linfomas LNH, el tratamiento con Ciclosporina parece influir en el aumento de incidencia de estos tumores y el acortamiento del tiempo de su presentación. En nuestros casos 3 de los 4 pacientes estaban en tratamiento con dicha droga. Esta tendría una explicación al conseguir con Ciclosporina una inmunosupresión más intensa.

Su patogenia aún continua siendo una incógnita. Gracias a que el sarcoma de Kaposi es una tumoración que se presenta con una frecuencia de más de 20.000 veces mayor en personas con SIDA que en el resto de la población general sana³¹, ha hecho ampliar muy considerablemente su investigación en los últimos años, y sin embargo a las únicas conclusiones a las que se han llegado es que es una enfermedad que en este tipo de pacientes (SIDA), el probable agente infeccioso desencadenante se transmite principalmente por vía sexual, ya que es más de 10 veces más frecuente en los pacientes con SIDA cuyo factor de transmisión ha sido única y exclusivamente la sexual. Solo el 1 % de los hemofílicos no homosexuales lo padecen. Se especula que pueda tratarse de una infección viral diferente al HIV, transmitida sexualmente y que actúa como co-factor de agentes no virales, quienes causan un aumento en la producción de factores de crecimiento vascular (proteína angiogénica) liberados por los linfocitos CD4⁹. Se han realizado también estudios antigénicos de histocompatibilidad y se piensa que pueda influir especialmente el HLA-DR5⁷.

La infección por citomegalovirus es otra infección viral, que parece jugar un papel fundamental en el sarcoma de Kaposi, ya que la serología para CMV ha sido positiva y la detección del CMV-DNA, CMV-RNA y antígenos de CMV están presentes en las biopsias tomadas del sarcoma de Kaposi¹⁰. Aunque otros autores sugieren que estos antígenos del CMV, presentes en las lesiones tumorales, podrían tratarse más de una infección oportunista en el tejido tumoral del sarcoma de Kaposi que como causantes del mismo.

Recientemente, Jean-Louis Touraine del Hospital E. Herriot, de Lyon, durante la vigésimo-séptima Conferencia Internacional sobre Trasplantes e Inmunología Clínica, celebrada en Lyon en junio de 1995, lo relaciona con la infección por herpes-virus tipo 8 (HVH-8). Como puede comprobarse,

aún queda en la incógnita cuál es la etiopatogenia de este tipo de sarcoma en los pacientes trasplantados.

Otros tumores

Riñón.—En nuestra serie, tres pacientes (7,1 %) presentaron cáncer de riñón, con afectación de sus propios riñones en todos los casos. El tiempo de aparición del tumor, en dos pacientes, fue a los 9 años del trasplante renal y ambos tenían en común estar en tratamiento inmunosupresor con prednisona + azatioprina. En el tercer caso se presentó en un varón de 57 años, a los tres años de haber sido trasplantado y asentaba sobre una enfermedad quística renal adquirida (EQRA), que, como se sabe, dicha incidencia de tumores malignos en la EQRA, es de nueve veces superior al de la población normal ^{14, 32-36}. En el CTTR, 239 pacientes tenían carcinoma de riñón, de los cuales el 87 % afectaba a los propios riñones y sólo un 8,7 % al riñón trasplantado. De todos los tumores, el 74 % fueron descritos como carcinomas de células renales, hipernefomas, carcinomas de células claras o adenocarcinomas. Un 14 % fueron carcinomas de células transicionales o carcinomas uroteliales.

Hepatobiliares.—Dos pacientes (4,7 %) presentaron hepatomas, y lo más significativo es que ambos tenían en común una hepatitis B. Esto es semejante a lo descrito por el CTTR ^{8, 37}, donde el 72 % de los casos eran hepatomas y en su mayoría tenían también en común una historia de hepatitis B.

Carcinomas genitales.—De nuestra serie, una paciente presentó un carcinoma de cérvix (2,3 %) lo que contrasta con el 11 % de lo referido por la CTTR ^{8, 37}. Esto no es diferente con la incidencia de carcinomas *in situ* cervicales de la población general. El 73 % de estos cánceres tenían lesiones *in situ*. Para detectar estas lesiones en los primeros estadios, las pacientes jóvenes trasplantadas deberían revisarse periódicamente. El virus del papiloma probablemente juega un papel muy importante en la causa del desarrollo del carcinoma de cérvix en las mujeres inmunodeprimidas.

Dos pacientes presentaron seminomas al año y medio de ser trasplantados, con muy buen pronóstico tras tratamiento quirúrgico y quimioterapia. Un adenocarcinoma de próstata se objetivó en un paciente después de tres años del trasplante.

Prevención de las neoplasias después del trasplante

Deben evitarse las exposiciones al sol con el fin de prevenir los cánceres de piel y labios, sobre todo en

aquellas personas de riesgo, tales como son los sujetos de ojos azules, piel blanca y pelirrojos, o bien trabajadores que por su profesión les obligue a tal exposición.

El tratamiento inmunosupresor es fundamental en la prevención o desarrollo de la mayoría de estos tumores. No hay que olvidar que las pautas inmunosupresoras ideales, son aquellas que consiguen el mayor efecto inmunosupresor a costa de las dosificaciones más bajas. No se debe abusar del tratamiento inmunosupresor si no se está seguro de que los beneficios son superiores a los riesgos. No es aconsejable intentar rescatar un riñón que tiene pocas probabilidades de éxito, basándonos en el empirismo, a costa de arriesgar al paciente a desarrollar una infección viral y, consecuentemente, a desarrollar un tumor maligno. Es preferible la pérdida del injerto que la del paciente.

Se deben prevenir las infecciones virales potencialmente oncogénicas. Vacunar de la hepatitis B para evitar esta infección, ya que se sabe la estrecha relación que existe entre la hepatitis B y el hepatoma ²⁷. Prevenir igualmente la infección de citomegalovirus, pues se sabe que existe también una estrecha relación entre esta infección y el sarcoma de Kaposi ¹². En nuestro programa, a todos los receptores que reciben un riñón procedente de un donante citomegalovirus positivo y el receptor es citomegalovirus negativo se le administra profilácticamente gammaglobulina hiperinmune anti-CMV a razón de 50 U/kg de peso los días 1, 14, 35, 56, 77 y 98. En el caso de que haya que administrar anticuerpos monoclonales o policlonales y en el donante se desconozca el título de CMV y el receptor sea CMV positivo se administra también gammaglobulina hiperinmune a la misma dosis los días 0, 7, 14, 35 y 77. Otros autores administran profilácticamente ganciclovir en las primeras semanas.

Con el fin de prevenir la infección del herpes virus, muchos equipos usan profilácticamente aciclovir. No hay nada definido sobre la prevención del virus Epstein-Barr y así evitar las neoplasias que claramente se relacionan con esta infección, como son los linfomas no hodgkinianos.

Profilácticamente, para evitar las infecciones virales, no sólo son útiles los fármacos antivirales (gammaglobulina hiperinmune, aciclovir y ganciclovir), sino también son útiles las medidas para evitar la transmisión sexual de los mismos (preservativos), ya que algunos de estos virus, el herpes y papiloma virus se transmiten por esta vía y su infección se relaciona claramente con carcinomas de cérvix, vulva y región perineal. Se recomiendan revisiones periódicas ginecológicas en mujeres jóvenes trasplantadas.

Tratamiento de los tumores malignos después del trasplante renal

En las lesiones premalignas y primeras fases malignas de piel y labios, el tratamiento tópico a base de cremas de 5-fluoracil dos veces por día durante tres semanas^{2,3} ha demostrado su eficacia. Asimismo son eficaces también la excisión quirúrgica, criocirugía y quimiocirugía o radioterapia de dichas lesiones. En carcinomas *in situ* de cuello uterino es útil la histerectomía, cauterización cervical o crioterapia^{2,3}.

Los agentes antivirales como aciclovir o ganciclovir pueden ser usados en el tratamiento de las infecciones por Epstein-Barr relacionadas, como se ha dicho con los LNH. El α -interferón ha sido usado en algunos pacientes con sarcoma de Kaposi o LNH, pero esta droga ha sido utilizada por pocos autores, ya que puede estimular el sistema inmune y causar o inducir a un rechazo.

La reducción o cesación de la inmunosupresión es muy útil en muchos tumores, tales como en el caso del sarcoma de Kaposi o LNH. Estas medidas de la disminución de la inmunosupresión pueden traer consigo el riesgo de la aparición o desarrollo de un rechazo agudo. Todo ello, lógicamente, hay que valorar qué es lo que en cada momento merece la pena correr el riesgo.

A los pacientes que precisan tratamiento citotóxico para el tratamiento del tumor hay que recordarles que son mielodepresivos y que este efecto se potencia con la azatioprina, por lo que se reducirá o suspenderá dicho fármaco. No así la prednisona, que puede continuarse, ya que es un importante componente en muchos protocolos de quimioterapia.

Conclusiones

El cáncer después del trasplante renal es una complicación que afecta afortunadamente a un número muy limitado de pacientes (2-8 %). De los tres tipos de neoplasias que pueden estar presentes en los receptores trasplantados—de novo, preexistentes y transferidos por el injerto— las más frecuentes son las primeras, las cuales representan a más del 85 % del total de cánceres después del trasplante renal. Las neoplasias de novo son en más de la mitad de los casos, tumores de piel y labios (40 % del total), carcinomas *in situ* de vulva y periné y carcinomas de cérvix, caracterizándose por su bajo grado de malignidad y responder satisfactoriamente al tratamiento. Aparecen sobre todo a partir del tercer año, con un incremento importante a partir del décimo. Las neoplasias preexistentes y transferidas se diagnostican habitualmente en el primer año y son de peor pronóstico.

Los cánceres de pulmón, de mama o de aparato

digestivo tienen una incidencia igual o inferior a la población general.

Desde el punto de vista profiláctico es fundamental una revisión periódica ginecológica y dermatológica con el fin de diagnosticar precozmente lesiones precancerosas, ya que la mayoría de los tumores de novo se diagnostican en revisiones de rutina. Evitar todo factor de riesgo, como son exposición excesiva al sol y medidas higiénicas sexuales con el fin de prevenir infecciones virales de transmisión sexual. Vacunas, gammaglobulinas hiperinmunes y otros antivirales están totalmente indicadas con el fin de prevenir cualquier infección viral potencialmente oncogénica. Por último, debemos ser muy prudentes en el manejo de la inmunosupresión, tanto profilácticamente como antirrechazo. Ante la duda diagnóstica corre menos riesgo para el paciente una o más biopsias del injerto con el fin de acercarnos más al diagnóstico que un tratamiento inmunosupresor agresivo a ciegas.

Bibliografía

1. Penn I y First MR: Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplantation Proceedings* 18:210-213, 1978.
2. Kinlen LJ, Sheir AGR, Peto Jy Doll R: Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 2:1461-1466, 1979.
3. Sheir AGR, Flavel S, Disney APS y Mathew TH: Cancer development in patients progressing to dialysis and renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 17:1685-1688, 1985.
4. Blessing K, McLaren KM, Benton EC, Barr BB, Bunney MH, Smith IW y cols.: Histopathology of skin lesions in renal allograft recipients: an assessment of viral features and dysplasia. *Histopathology* 14:129-139, 1985.
5. Penn I: Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 162:603-609, 1986.
6. Penn I: Immunosuppression and neoplasia: cancers after cyclosporine therapy. *Transplantation Proceedings* 20:276-279, 1988.
7. Penn I: Tumors of the immunocompromised patient. *Ann Rev Med* 39:63-73, 1988.
8. Penn I: Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncogenesis* 1:27-52, 1989.
9. Penn I: Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 323:1767-1769, 1990.
10. Penn I: The incidence of malignancies in transplant recipients. *Transpl Proc* 7:323-326, 1985.
11. Wilson RE y Penn I: Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transpl Proc* 7:327-331, 1975.
12. Penn I: Cancer in cadaver kidney transplant patients. *Surgery* 95 (3):377-378, 1984.
13. Kinlen L: The incidence of tumors in human transplant recipients. *Transpl Proc* 15:1939-1942, 1983.
14. Blohme I y Brynner H: Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation* 39:23-25, 1985.
15. Birkeland: Malignant tumors in renal transplant patients: The Scandinavian Transplant Material. *Cancer* 51:1571-1575, 1983.
16. Penn I: Malignant neoplasia in the immunosuppressed patient. En Cooper DKC, Novitzky D, eds. *The transplantation and replacement of thoracic organs. The present status of biological and mechanical replacement of the heart and lungs*. Dor-

F. ANAYA y cols.

- drecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp. 183-190, 1990.
17. Penn I: Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 12:S328-S336, 1993.
 18. Penn I: The changing patterns of postransplant malignancies. *Transplant Proc* 23:1101-1103, 1991.
 19. Penn I: Posttransplant kidney cancers and skin cancers (including Kaposi's sarcoma). En Schmä D, Penn I, eds. *Cancer in organ transplant recipients*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 46-53, 1991.
 20. Sheil A y Favel, S: Cancer incidence renal transplant patients treated with azathioprine or cyclosporine. *Transplant Proc* 19:2214, 1987.
 21. Barret W, First MR, Aron B y Penn I: Clinical Course of Malignancies in Renal Transplant Recipients. *Cancer* 72:2186-2189, 1993.
 22. Penn I: Kidney transplantation following treatment of tumors. *Transplant Proc* 18 (4, Supl. 3):16-20, 1986.
 23. Penn I: Transmission of cancer from organ donors. *Nefrología* XV, 3:205-213, 1995.
 24. Heinz-Peer G, Helbich T, Nottling B, Klausner R, Mulbacher F y Hubsch P: Renal cell carcinoma in an allograft kidney transplant. *Transplantation* 57:475-478, 1994.
 25. Grawford DH, Thomas JA y Janossy G: Cyclosporin A treatment in patient with renal allograft. *Lancet* 1:1355-1356, 1980.
 26. Nalesnik MA, Makowka L y Sarz TE: The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 25:371-472, 1988.
 27. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand DH, Bulselmeier IJ, Johnson TL y Najarian JS: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant Proc* 9:1137-1140, 1977.
 28. Euvrard S, Chardonnet Y y Touraine JL: Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 72:2198-2206, 1993.
 29. González López A, Plaza JJ, Oliva H y Hernando L: Incidencia de tumores en una población de 390 trasplantados. *Nefrología* 7 (3):291-297, 1987.
 30. Vilarde J, Oppenheimer F, Talbot-Wright R, Ricart MJ, Andreu J, Alcaraz A y Carretero P: Increased risk of malignant tumors in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplant Proc* 24:1948, 1992.
 31. Mayorga F y Rollón A: Sarcoma de Kaposi intraoral. Epidemiología y controversias etiológicas. *Med Clin* 104:656-657, 1995.
 32. Jiménez Verdejo J, Fernández Ruiz P y García Carriazo MA: Carcinoma renal y enfermedad quística adquirida del riñón en el paciente trasplantado y en hemodiálisis. *Actas Urol Esp* 14:205, 1990.
 33. Brennam JF, Magda M y Babayan RK: Acquired renal cystic disease: Implications for the urologist. *Br J Urol* 67:342-348, 1991.
 34. Dunnill MS, Millard PM y Oliver D: Acquired cystic disease of the kidney: a hazard of long-lesion intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* 30:868, 1977.
 35. Baños M, Alonso N y Forascopi R: Enfermedad quística renal adquirida con carcinoma renal asociado. *Rev Clin Esp* 178:25, 1986.
 36. Levine LA y Gburek BM: Acquired cystic disease and renal adenocarcinoma following renal transplantation. *J Urol* 153:129, 1994.
 37. Penn I: Immunosuppression and opportunistic tumors: do viruses play a role? En: Dammaco F, ed. *Advances in tumor immunology and allergic disorders. Immuno Incontri*, vol 6. Milan: Edi Ermes, 139-162, 1992.