

Neoplasias de novo en pacientes trasplantados

Guillermo Careaga-Reyna,* Rubén Argüero-Sánchez**

Recepción versión modificada: 01/04/98 aceptación: 16/04/98

Resumen

Con la finalidad de conocer el número de casos de neoplasia de novo en pacientes con terapia inmunosupresora para control de la reacción de rechazo postrasplante de órganos, se encuestaron once centros hospitalarios del Instituto Mexicano del Seguro Social con programa de trasplantes. Se identificaron cinco casos con neoplasia de novo en nueve años. La edad promedio de los pacientes fue de 26 años con edades entre los 15 y los 33 años. Todas las neoplasias aparecieron en receptores de riñón. Los cinco pacientes recibieron triple esquema de inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y esteroide. Se encontró carcinoma de mama, de riñón, sarcoma de Kaposi (dos casos) y uno de angiosarcoma. La frecuencia de tumores de novo en este tipo de pacientes es menor a la que han informado otros grupos, probablemente por ser pacientes más jóvenes, y en los programas más nuevos, por el menor tiempo de seguimiento.

Palabras clave: Trasplante de órganos, inmunosupresión, neoplasia de novo, ciclosporina, azatioprina

Summary

To identify the number of patients with de novo tumors in organ transplant recipients, we collected the information from eleven hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social with organ transplant programs. During a period of 9 years, we found only five cases of neoplasia. The median age was 26 years. All tumor occurred in renal transplant recipients. All patients received cyclosporine, azathioprine and steroids. One breast tumor, one renal carcinoma, two Kaposi's sarcoma and one angiosarcoma were found. The frequency of tumors in these patients is lower than reported by other authors, probably due, in our series to the fact that the patients were younger and the existence of a recently-created transplant program with a short period of follow-up.

Key words: Organ transplantation, immunosuppressive therapy, de novo neoplasm, cyclosporine, azathioprine.

*Cirujano Cardiorrácico. Jefe de la División de Cirugía, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**académico titular. Cirujano cardiorrácico. Director del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinador Nacional de Trasplantes del IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo Careaga Reyna. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. México D.F. CP. 06725. México.

Introducción

La terapia inmunosupresora que se administra a los pacientes trasplantados favorece el desarrollo de neoplasias,¹⁻⁴ además de que a mayor supervivencia del paciente trasplantado se incrementa la frecuencia de tumores de la piel en 5% por año de supervivencia.^{4,5}

La terapia inmunosupresora convencional en la actualidad incluye ciclosporina, azatioprina y esteroides,⁶ fármacos que favorecen el desarrollo de neoplasias por diferentes mecanismos.

La azatioprina incrementa la incidencia de carcinoma de células escamosas el favorecer mayor sensibilidad a la luz ultravioleta. En cambio, la ciclosporina con efecto dosis-respuesta incrementa la aparición de tumores como el sarcoma de Kaposi,⁷ u otros de tipo linfoproliferativo,⁸ a través del bloqueo de la respuesta inmune mediada por células T.⁹

El propósito del presente trabajo es determinar la frecuencia, el comportamiento y el tipo de neoplasia de novo en pacientes trasplantados en centros hospitalarios del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Material y métodos

Entre 1967 y 1996 se efectuaron 707 trasplantes de riñón a 704 pacientes, 56 trasplantes de médula ósea a 56 pacientes, 40 trasplantes de corazón a 40 pacientes, 12 trasplantes de hígado a 12 pacientes, tres trasplantes de pulmón a tres pacientes dos trasplantes de bloque cardiopulmonar a dos pacientes y 1 trasplante de páncreas a 1 paciente, en 11 unidades médicas del IMSS que cuentan con programa de trasplante de órganos (Cuadro I).

A través de una forma diseñada para el estudio se efectuó una encuesta descriptiva retrospectiva mediante una solicitud por correo a los coordinadores de los programas de trasplante de la información relacionada a la detección de neoplasias entre sus pacientes trasplantados (Cuadro II).

Se definió como neoplasia de novo la aparición de una neoplasia posterior a efectuar el trasplante de órganos. Con la información solicitada se identificó la estirpe histológica, su respuesta al tratamiento, el esquema de inmunosupresión que recibía el paciente y su condición actual.

Se clasificó por órgano trasplantado y esquema de inmunosupresión las neoplasias que se detectaron y para calcular la frecuencia se utilizó el número de pacientes vivos y en control actual por los hospitales encuestados.

Cuadro I. Hospitales participantes en el estudio

Centro Médico Nacional "El Fénix", Mérida
Hospital General Regional No. 1, Querétaro
Hospital General Regional No. 1, Chihuahua
Hospital General Regional No. 20, Durango
Hospital de Especialidades Centro Médico de Occidente Guadalajara
Hospital General Regional No. 2, Hermosillo
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional León
Hospital de Especialidades "Manuel Ávila Camacho", Centro Médico Nacional Puebla
Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Coriñes", Veracruz
Hospital General del Centro Médico "La Raza", México
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, México

Cuadro II. Datos solicitados a los centros de trasplante

Nombre y cédula del paciente
Edad
Sexo
Enfermedad que indicó el trasplante
Órgano trasplantado
Fecha del trasplante
Esquema de inmunosupresión que se usó y dosis de los fármacos
Fecha de aparición de la neoplasia
Tipo de neoplasia
Tratamiento que se efectuó y resultado
Perdidas en el seguimiento de los pacientes y sus causas
Existencia o no de protocolos de detección de neoplasias

Resultados

De los 818 pacientes trasplantados, al momento del estudio se encontraron vivos y en control 716 pacientes.

La cantidad de neoplasias de novo por tipo de órgano trasplantado aparece en el cuadro III.

Cuadro III. Neoplasia de novo por órgano trasplantado

Órgano	Ptes. trasplantados	Neoplasias de novo
Riñón	704	5
Médula ósea	56	0
Corazón	40	0
Hígado	12	0
Pulmón	3	0
Corazón-Pulmón	2	0
Páncreas	1	0

Ptes= Pacientes

Se detectaron cinco casos de neoplasias de novo (Cuadro IV). El promedio de edad fue de 26 años. La edad mínima fue de 15 y la máxima de 33 años. Tres pacientes correspondieron al sexo masculino y uno al femenino.

Todos los casos fueron pacientes trasplantados de riñón por glomerulonefritis crónica y cuatro de ellos recibieron triple esquema de inmunosupresión (ciclosporina, azatioprina y esteroides), un paciente sólo recibió azatioprina y esteroides. Las dosis promedio que se utilizaron en los hospitales participantes en el estudio fueron de ciclosporina 2 mg/kg/día, azatioprina 2 mg/kg/día y prednisona 1 a 2 mg/día, todos administrados por vía oral.

La frecuencia de neoplasias fue de 0.7% en los nueve años que se analizaron.

El seguimiento mayor fue para los programas de trasplante de riñón de los hospitales participantes, nueve años, seguido de los programas de trasplante de corazón y pulmón con ocho y siete años respectivamente.

No hubo diferencia entre la presencia de sarcomas o carcinomas que orientara a que alguno de los fármacos inmunosupresores favoreciera el desarrollo de la neoplasia. Todos los pacientes en quienes se detectó la neoplasia viven y se encuentran sin problema actual.

Discusión

La incidencia de neoplasias postrasplante oscila entre 5 y 13% para enfermedad linfoproliferativa y 3.5% para cáncer de la piel,^{7,10} y en promedio oscila alrededor del 7.5% para pacientes trasplantados de riñón.¹

Para la población estudiada en este trabajo, la incidencia de tumores en general fue mucho menor a la esperada, y dado que las neoplasias que se detectaron ocurrieron sólo en el grupo de pacientes trasplantados de riñón, esta diferencia es mayor respecto a las observaciones de Alamartine y Barthoux.¹

Cuadro IV. Características de los pacientes con neoplasia			
Caso	Neoplasia	Tiempo transcurrido entre trasplante y neoplasia (años)	Tmtamiento utilizado y resultado
1 (fem)	CA de mama	4	Mastectomía radical, RTQT. (vive)
2 (masc)	Sarcoma de Kaposi	1	Excisión local (vive)
3 (masc)	Angioleiomiomasarcoma	5	Resección y QT. (vive)
4 (fem)	Sarcoma de Kaposi	1	Disminución de dosis de CsA. (vive)
5 (masc)	CA renal en riñón nativo	4	Nefrectomía (vive)

CA= Carcinoma, QT= Quimioterapia, RT= Radioterapia, Masc= Masculino, Fem= Femenino, CsA= Ciclosporina

El tumor de aparición más temprana fue el sarcoma de Kaposi al año postrasplante en uno de los casos, y el más tardío fue el angioleiomiomasarcoma (seis años postrasplante) en el paciente más joven.

En siete de los 11 centros se efectúa rutinariamente la búsqueda de neoplasias en forma periódica durante el seguimiento, aunque los protocolos de rastreo no son homogéneos y en los cuatro restantes el rastreo se inició sólo ante la menor evidencia clínica o en los exámenes de laboratorio para el control del paciente.

A pesar de que Harris y cols.⁸ encontraron mayor frecuencia de trastornos linfoproliferativos en receptores de órganos torácicos, con menor número de pacientes trasplantados respecto a receptores de riñón, y Burtin y cols.³ confirmaron riesgo mayor de desarrollar neoplasias para receptores de corazón y corazón-pulmón; en nuestra población, con similitud en la proporción de trasplantes de riñón, corazón y corazón-pulmón, no se encontraron casos de neoplasias en receptores de corazón o corazón-pulmón, cuyo seguimiento mínimo

es de tres años postrasplante, por lo que sería lógico pensar que la muestra y el tiempo de seguimiento son menores en algunos casos y que esta situación fuera la razón por la cual aún no se han observado casos de neoplasias en receptores de órganos torácicos.⁹ Esta situación es similar en los receptores de hígado y páncreas. Sin embargo, la observación de otros autores,⁹ obliga a pensar en otras posibilidades para no tener neoplasias en estos pacientes. Como factores de riesgo en pacientes trasplantados para el desarrollo de neoplasias se ha demostrado la edad y la supervivencia del órgano trasplantado. Así en pacientes que tienen edad promedio de más de 45 años al momento del trasplante o en los que tienen mayor supervivencia del órgano trasplantado, aumenta la posibilidad de que desarrollen alguna neoplasia.¹ Sin embargo, la población que se estudió tuvo menos de 40 años al momento de ser trasplantada y al momento de aparecer la neoplasia en quienes así sucedió. Es posible que la menor edad del grupo de pacientes de nuestra serie les ha permitido no desarrollar aún y con mayor frecuencia neoplasias a pesar de recibir terapia inmunosupresora. Sin embargo, será necesario un control más estricto, con protocolos de detección estandarizados para todos los centros, con la finalidad no sólo de tratarlos oportunamente, dado que se espera mayor esperanza de supervivencia con control adecuado de la terapia inmunosupresora y otros condicionantes de morbilidad y de mortalidad en pacientes trasplantados, sino además para establecer controles pareados con pacientes que no reciban fármacos inmunosupresores sometidos al mismo protocolo de detección de neoplasias que pudieran dar información en relación a si existe alguna diferencia en la incidencia de neoplasias.

Aunque llama la atención la presencia de un tumor en riñón contralateral al trasplantado, ésta situación ya ha sido descrita,¹² además de que por ello se ha recomendado a receptores de riñón una vigilancia periódica para descartar la presencia de dichos tumores.¹²

Otros factores que se han asociado son los antígenos de histocompatibilidad (HLA),¹³ pero por la casuística que se detectó en este trabajo no fue posible encontrar asociación alguna.

Los pacientes deben protegerse de la radiación ultravioleta con lentes para sol, uso regular de filtros solares y evitar la exposición excesiva a la luz solar.⁹

En conclusión, la incidencia de neoplasias en la población que se estudió fue menor a la que se ha informado y, aunque todos los casos se encontraron en receptores de riñón, la causa de ello es que tienen mayor tiempo de seguimiento y el número de pacientes trasplantados de riñón es mucho mayor que los receptores de otros órganos.

Referencias

1. Alamartine E, Serthoux F. Tumor in kidney-transplanted patients. A comprehensive one-centre study. *Transplant Proc* 1995;27:1761-1763.
2. Mouquet C, Benalia H, Ourahma A y cols. Incidence of noncutaneous malignancies in kidney transplant recipients. A 20-year follow up. *Transplant Proc* 1995; 27:1764.
3. Burtin P, Boman F, Pinelli G, Mattei MF, Dopff C, Villemot JP. Cancers following thoracic organ transplantation. A single center study. *Transplant Proc* 1995;27:1765-1766.
4. Euvrard A, Kanitakis J, Pouteil-Noble C y cols. Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:1767-1768.
5. Hardie IR, Strong RW, Hartley LCJ, Woodruff PWH, Clunie GJA. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1990;87:177-193.
6. Castaño R, Argüero R. Reacción de rechazo e inmunosupresión. En: *Trasplante de corazón, pulmón y corazón-pulmón*. Argüero R, Castaño R, Careaga O, Salvat, Ciencia y Cultura Latinoamérica. México, 1995:136-149.
7. Benalia H, Mouquet C, Luciani J y cols. Incidence of cutaneous tumors in kidney transplant patients: a 20-year follow up. *Transplant Proc* 1995;27:1769.
8. Harris KM, Schwartz ML, Slasky SS, Nalesnik M, Makowka L. Posttransplantation cyclosporine-induced lymphoproliferative disorders: Clinical and radiologic manifestations. *Radiology* 1987;162:697-700.
9. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA y cols. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1984;1:593-597.
10. Lloveras JJ, Cointault O, Huyn A y cols. Decreased incidence of lymphomas after heart transplantation under low-dose immunosuppression. *Transplant Proc* 1995;27:1778.
11. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55:742-747.
12. Cogny-Van Weydeveld F, Chautard D, Bourree Y y cols. Host renal cell carcinoma in kidney transplanted patient: ultrasonography screening study. *Transplant Proc* 1995; 27:1786-1788.
13. Bavinck JNB, Kootte AMM, Van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Vermeer BJ, Claas FHJ. HLA-A11-Associated resistance to skin cancer in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;32:1350