

## Capítulo 46.3

### Neoplasias en el trasplante renal

Josep Maria Campistol Planas

#### 1. INTRODUCCIÓN

#### 2. EPIDEMIOLOGÍA

- 2.1. Transmisión de la enfermedad a partir del donante
- 2.2. Recurrencia de una neoplasia previa en el receptor
- 2.3. Aparición de un cáncer *de novo*

#### 3. FACTORES DE RIESGO

#### 4. PATOGENIA

#### 5. MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER EN LISTA DE ESPERA

#### 6. CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN TRASPLANTADA

#### 7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

### 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer, al igual que en la población general, representa la segunda causa de muerte en la población trasplantada renal. La muerte con injerto funcional supone el 50% de pérdidas de injertos renales. Después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es una causa frecuente de mortalidad en estos pacientes. La incidencia de cáncer en la población trasplantada renal es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general, con una tipología y características específicas y con una mayor agresividad del proceso neoplásico. El tratamiento inmunosupresor probablemente desempeña un papel importante en el tipo de tumor (estirpe neoplásica) y en la mayor agresividad del cáncer. El conocimiento de este proceso neoplásico, su prevención y tratamiento resultan esenciales para prolongar la supervivencia del paciente y del injerto, y mejorar la calidad de vida.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias, junto a las enfermedades cardiovasculares y la comorbilidad infecciosa, constituyen hoy la principal causa de muerte a largo plazo de los pacientes con injerto renal funcionante. Para los pacientes receptores de un injerto de cadáver, se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de piel a los 10 años es mayor del 30%. Según Kasiske y cols. (2004), la incidencia acumulada de cáncer (excluyendo el de piel no melanocítico) es del 7,5% a los 3 años de trasplante.

Globalmente, el cáncer conlleva una mortalidad del 9-12% en los pacientes trasplantados. Esto hace que sea imperativa la implementación de medidas para su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento.

El desarrollo de una neoplasia puede producirse por tres vías diferentes, que se comentan a continuación.

### 2.1. Transmisión de la enfermedad a partir del donante

Se produce con una frecuencia extremadamente baja. Según el documento de consenso de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en los últimos 15 años sólo el 0,02% de los pacientes trasplantados desarrolló un cáncer transmitido por el donante. Debido a la escasez de órganos, diversos consensos aceptan donantes con ciertas enfermedades neoplásicas, como tumores de piel de bajo grado de malignidad o con poca capacidad metastatizante (carcinoma basocelular o espinocelular), carcinomas *in situ*, tumores renales de bajo grado de malignidad y ciertos tumores del sistema nervioso central (grados I y II de la Organización Mundial de la Salud [OMS] y, en ausencia de otros factores de riesgo, los de grado III).

Aunque se han propuesto estrategias para reducir el riesgo de transmisión de tumores, no siempre es posible llevarlas a cabo en la práctica, debido a que la urgencia en la obtención de órganos no permite realizar a tiempo las determinaciones o pruebas diagnósticas recomendadas. Por ello, en ocasiones el diagnóstico de un tumor en el donante se establece una vez realizado el trasplante.

Cuando el paciente trasplantado ha desarrollado un cáncer, pueden contemplarse diversas opciones, como la trasplantectomía y el cese de la inmunosupresión. En el trasplante renal se podría valorar el uso de los inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), sirolimus y everolimus, como terapia inmunosupresora de base, por su actividad antitumoral. Siempre habrá que considerar primero el tratamiento específico antitumoral con quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, y posteriormente adaptar el tratamiento inmunosupresor al tipo de tumor, a la situación clínica

del paciente y a los factores de riesgo. Diversos estudios retrospectivos apuntan al papel preventivo de la conversión de inhibidores de la calcineurina a inhibidores de mTOR en pacientes trasplantados con transmisión de cáncer, especialmente de carcinoma renal.

## 2.2. Recurrencia de una neoplasia previa en el receptor

Para la mayoría de los cánceres, el porcentaje de recurrencia aumenta en la medida en que disminuye el tiempo entre el tratamiento de éste y la realización del trasplante. Si el candidato a trasplante renal tiene historia previa de tumor, se recomienda establecer un período de espera entre el tratamiento de cáncer y el trasplante, siempre que el proceso neoplásico esté en remisión. Este período varía dependiendo del tipo de tumor entre 1 y 5 años (v. cap. 41).

También puede considerarse la utilización de inhibidores de mTOR, lo que podría ser una estrategia preventiva para evitar la recidiva de tumores tras el trasplante renal en aquellos pacientes con antecedentes de cáncer. Estudios prospectivos confirman el valor de dicha conversión, y la incidencia de cáncer *de novo* y/o recidiva es significativamente menor en los pacientes tratados con inhibidores de mTOR respecto a los que reciben inhibidores de la calcineurina.

Por otro lado, aunque el paciente en espera de trasplante no tenga antecedentes tumorales, es importante realizar una evaluación clínica para descartar la presencia de procesos neoplásicos —sobre todo en los que tienen más de 50 años— con el fin de detectar neoplasias no diagnosticadas.

## 2.3. Aparición de un cáncer *de novo*

Aparte de los casos de cáncer transmitido por el donante y de las recidivas de neoplasias previas, el paciente que recibe un trasplante renal presenta una elevada incidencia de cáncer. Según el registro ANZDATA, el riesgo relativo estandarizado para todas las neoplasias es del 1,35 para pacientes en diálisis frente al 3,27 para la población trasplantada, y la supervivencia global de los pacientes con cáncer es de 2,2 años. Al comparar la incidencia de diferentes tipos de cáncer entre pacientes trasplantados y la población general, Kasiske y cols. (**tabla 1**) observaron que los tumores de piel no melanocítico, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no hodgkiniano tuvieron una incidencia al menos 20 veces superior a la de la población general. Por su parte, el cáncer renal aumentó 15 veces, mientras que los de vejiga y testículo fueron sólo tres veces más frecuentes. El melanoma, la leucemia y los tumores hepatobiliares, de cuello uterino y vulvovaginales fueron aproximadamente cinco veces más frecuentes, y la mayoría de los tumores más comunes en la población general (colon, pulmón, próstata, estómago, esófago, ovario y mama) aumentaron sólo dos veces.

**Tabla 1**  
*Riesgo relativo de los distintos tipos de cánceres en la población trasplantada renal*

Riesgo	Tipo de cáncer	Riesgo relativo
Riesgo moderado	Colon, pulmón, próstata, estómago, esófago, páncreas, ovario y mama	2
	Testículo y vejiga	3
Riesgo medio	Melanoma, leucemia, hígado y vía biliar, cánceres ginecológicos	5
	Cáncer renal	15
Riesgo alto	Sarcoma de Kaposi, linfoma no hodgkiniano, cáncer cutáneo (no melanoma)	>20

*Tomada de Kasiske y cols. (2004).*

Otros autores coinciden en que los receptores de un trasplante renal tienen al menos cuatro veces más riesgo de desarrollar otras neoplasias, incluyendo cánceres de esófago, hígado, cavidad nasal, vulva, vagina, cuello uterino, pene y otros órganos genitales masculinos, vejiga, tiroides y otras glándulas endocrinas, mientras que otras neoplasias sólo presentan un riesgo moderadamente superior al de la población general, como son el cáncer de mama o el carcinoma de colon.

Podemos decir, por tanto, que ciertas neoplasias se asocian de una manera mucho más significativa al paciente trasplantado, como son los cánceres de piel —en especial los no melanocíticos—, los linfomas y enfermedades difusas linfoproliferativas, y el sarcoma de Kaposi.

El **cáncer de piel** es la neoplasia más frecuente en los pacientes con trasplante renal y está representado fundamentalmente por los tumores no melanocíticos, que suponen alrededor del 90% de todas las neoplasias de la piel. Según el registro australiano, su incidencia acumulada es del 30% a los 5 años y del 82% a los 20 años del trasplante. Los datos de incidencia, sin embargo, varían según los estudios y registros realizados. Así, el registro ANZDATA refiere que entre los receptores de un trasplante de donante cadáver, el riesgo de desarrollo de un cáncer de piel es superior al 30% a los 10 años. Otro estudio, también australiano, concluye que la frecuencia aumenta en relación directa con la duración de la inmunosupresión, de forma que el desarrollo de al menos un tumor no melanocítico se produce en un 29, 52, 72 y 82% cuando la inmunosupresión ha sido <5, 5-10, 10-20 y >20 años, respectivamente.

Las **enfermedades difusas linfoproliferativas** constituyen un importante grupo de neoplasias en esta población, tanto por su incidencia como por su alta mortalidad. Según diversos autores, el riesgo de padecer este tipo de neoplasias está aumentado entre 10 y 29 veces con respecto a la población general. En los pacientes pediátricos, la incidencia es superior respecto a la de la población adulta, y la enfermedad difusa linfoproliferativa es la neoplasia más frecuente y constituye el 50% de todos los tumores, mientras que el cáncer cutáneo aparece en segundo lugar (20%).

El **sarcoma de Kaposi**, infrecuente en la población general, se encuentra entre los cánceres cuya aparición aumenta considerablemente en el paciente trasplantado. Los datos de incidencia varían según las diferentes áreas geográficas, siendo frecuente en el área mediterránea, especialmente en los países árabes. Habitualmente cutáneo, puede tener un carácter visceral, con afectación de pulmón, ganglios linfáticos o tracto digestivo.

### 3. FACTORES DE RIESGO

El riesgo de desarrollar una neoplasia está aumentado en el enfermo con insuficiencia renal crónica y en el paciente en diálisis. La incidencia de cáncer es aún mayor en la población trasplantada renal. Kasiske y cols. analizaron la incidencia de tumores en los pacientes en lista de espera y después del trasplante, y observaron que determinados tumores fueron significativamente más frecuentes después del trasplante renal, como el cáncer de piel no melanocítico, el melanoma, el sarcoma de Kaposi, el linfoma no hodgkiniano, el cáncer de boca y el renal.

Esto sugiere que la inmunosupresión está implicada de forma importante en este aumento del riesgo de padecer cáncer. La afectación a largo plazo del sistema inmunitario desempeñaría un papel importante en el desarrollo tanto de infecciones víricas como de enfermedades neoplásicas. Los cánceres con mayor riesgo de aparición (enfermedad difusa linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, cáncer de hígado, esófago, cuello uterino, vulva, vagina y pene) tienen en común la presencia o sospecha de un componente vírico (oncovirus) en su etiología, lo que apoyaría la interacción entre el sistema inmunitario y los oncovirus en la etiología del cáncer.

Aunque la inmunosupresión sea el principal factor de riesgo, debemos considerar otros factores como la edad del paciente en el momento del trasplante, el sexo, el tiempo transcurrido desde el trasplante y el tiempo durante el que el paciente ha permanecido con una enfermedad renal en fase terminal antes del trasplante.

En este sentido, el informe del registro ANZDATA, que analiza los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de cánceres (excluyendo los de piel no

melanocíticos), muestra que el sexo y la edad en el momento del trasplante, así como el tiempo transcurrido desde éste, son factores predictores significativos del desarrollo de cáncer. Por otro lado, el tiempo durante el que el paciente permanece con una enfermedad renal en fase terminal —antes del trasplante— se considera un factor determinante del riesgo de desarrollar cáncer renal.

#### 4. PATOGENIA

El principal factor de riesgo de oncogénesis postrasplante está íntimamente relacionado con la inmunosupresión a la que está sometido el paciente.

Dos serían los mecanismos principales por los que la inmunosupresión puede incidir en el desarrollo del cáncer:

- Por acción directa de determinados fármacos inmunosupresores (no relacionada con el efecto inmunosupresor). Hay datos que sugieren que tanto la ciclosporina como el tacrolimus podrían inducir la expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), asociado con la invasión y diseminación de los tumores.
- Por depresión sostenida del sistema inmunitario, que:
  - Favorece las infecciones oportunistas por virus con potencial oncogénico (**tabla 2**).
  - Altera ciertos componentes del sistema inmunitario, como son las células agresoras naturales, involucradas en la vigilancia inmunológica y la eliminación temprana de células neoplásicas.

También la estimulación antigénica crónica a partir de órganos trasplantados y de infecciones de repetición podría estimular un sistema inmunitario parcialmente deprimido y favorecer el desarrollo de linfomas asociados al trasplante.

<b>Tabla 2</b>	
<i>Virus relacionados con el desarrollo de enfermedades neoplásicas</i>	
<b>Virus</b>	<b>Tipo de cáncer</b>
Papilomavirus humano	Carcinoma genital y posiblemente de células escamosas
Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad difusa linfoproliferativa
Virus del herpes 8	Sarcoma de Kaposi, linfomas
Virus de la leucemia de linfocitos T humanos 1	Linfoma de linfocitos T

## 5. MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER EN LISTA DE ESPERA

Todo paciente candidato a trasplante debe ser valorado clínicamente con el fin de descartar cualquier neoplasia no diagnosticada (v. cap. 41). El progresivo aumento de la edad de los pacientes susceptibles de trasplante hace que la posibilidad de desarrollar una neoplasia sea cada más frecuente. Por ello, se recomienda evaluar periódicamente a los pacientes mayores con cierto tiempo en lista de espera con el fin de detectar algún tumor oculto.

En general, se considera contraindicación para el trasplante la presencia de cualquier enfermedad que condicione una expectativa de vida inferior a 2 años, las infecciones sistémicas activas y el cáncer no controlado a pesar del tratamiento.

En principio, contraindican el trasplante el cáncer metastático, el cáncer de mama o de próstata avanzados y el mieloma múltiple. El resto de pacientes con antecedentes de cáncer deberían ser considerados para su inclusión en la lista de espera. Esta decisión, sin embargo, debe tener en cuenta dos factores importantes: el tipo de tumor, que condiciona la probabilidad de recurrencia, y el tiempo transcurrido desde la cirugía, diagnóstico o tratamiento, que se correlaciona de forma inversamente proporcional con el riesgo de recurrencia. Teniendo en cuenta el tiempo hasta el trasplante, el mayor índice de recurrencias (54%) se observa cuando la espera es inferior a 2 años.

Considerando cada tumor, la capacidad de recidiva depende del tipo y de su estadio. Así, el cáncer de testículo y de tiroides tienen, en general, un bajo índice de recidivas tras el trasplante, mientras que el mieloma y el cáncer de piel no melanocítico recidivan en un alto porcentaje de pacientes. Por otro lado, un mismo tipo de cáncer puede comportarse de forma diferente según su grado de evolución al diagnóstico. Así, en el cáncer de mama, el estadio parece ser el factor determinante de su recurrencia, y el cáncer de colon de grado A o B1 de Dukes presenta un 14 o un 19% de recidivas, respectivamente, mientras que grados más avanzados del mismo tumor llegan hasta un 42% de recurrencias.

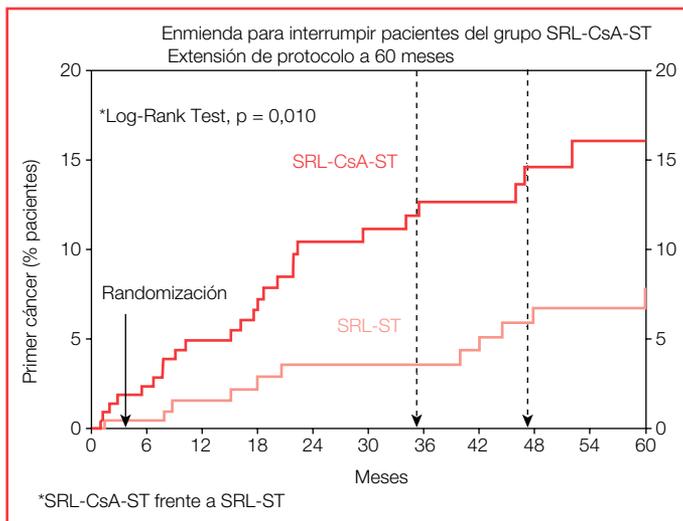
Atendiendo a estos factores, en determinados tumores no es preciso ningún tiempo de espera, como son los renales incidentales pequeños, los tumores *in situ* y los basocelulares, mientras que en otros casos se aconseja un tiempo de espera que, como hemos visto, dependerá del tipo y del grado del tumor, pero en general es de 2-5 años.

## 6. CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN TRASPLANTADA

La población que recibe un trasplante renal presenta una elevada incidencia de cáncer postrasplante, por lo que resulta esencial realizar una prevención activa en el desarrollo de procesos neoplásicos. En primer lugar deberíamos eliminar y/o evitar todos los factores externos negativos relacionados con el desarrollo de cáncer, en especial el consumo de tabaco y alcohol. También es esencial fomentar un estilo de vida saludable, con una dieta baja en calorías y proteínas, mantener el normopeso, fomentar el ejercicio físico y evitar la terapia hormonal. Otro aspecto importante en la prevención del cáncer son las exploraciones rutinarias de detección precoz para descartar cánceres de piel, mama, riñón, próstata, ginecológicos, de pulmón y de colon. Finalmente otro aspecto importante es la individualización de la terapia inmunosupresora, a través de minimizar la inmunosupresión y valorar la terapia con inhibidores de mTOR, en pacientes con alto riesgo de cáncer o con desarrollo de cáncer postrasplante.

En los últimos años existe evidencia del papel de la vía PI3K-AKT-mTOR en el desarrollo del cáncer. Los procesos tumorales utilizan esta vía para la proliferación celular y el desarrollo de metástasis. El bloqueo de esta vía con la utilización de inhibidores de mTOR inhibe la proliferación celular y el desarrollo de metástasis al bloquear la angiogénesis. Probablemente, el carcinoma renal y el sarcoma de Kaposi son las dos variedades más dependientes de la vía mTOR para su proliferación, y por tanto más sensibles a la terapia con inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus). De hecho, la Food and Drug norteamericana (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado recientemente el uso de temsirolimus (derivado del sirolimus) en el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales. Este hecho representa probablemente uno de los principales argumentos a favor del uso de inhibidores de mTOR en la prevención del cáncer en la población trasplantada renal.

Evidencias clínicas confirman el papel de los inhibidores mTOR en la prevención de los procesos tumorales en la población trasplantada. La reversibilidad del sarcoma de Kaposi con la conversión de inhibidores de la calcineurina a sirolimus está bien contrastada y supone una práctica clínica habitual. Datos del registro americano (USRDS) publicados por Kauffman y cols. mostraron que los pacientes tratados con inhibidores de mTOR tenían una incidencia significativamente menor de cáncer de piel y de órganos sólidos que los tratados con inhibidores de la calcineurina. Dos estudios prospectivos con sirolimus confirman que la terapia libre de anticalcineurínicos se asoció con una menor incidencia de cáncer de piel y de órgano sólido respecto al grupo tratado con ciclosporina, con un tiempo significativamente superior en el desarrollo del cáncer (**figura 1**). No obstante, el grupo



**Figura 1**

Estudio 310 (RMR) donde se demuestra que la terapia con sirolimus sin ciclosporina A se asocia a una incidencia menor de cáncer cutáneo y de órgano sólido que en el grupo con ciclosporina A. (Adaptado de Campistol y cols. [2006]).

control (que recibió sirolimus más ciclosporina) quizá no fuese el más adecuado para comprobar estos aspectos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-64.
- Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:581-9.
- Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.

- Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1582-8.
- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
- Otley CC, Berg D, Ulrico C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression task force of the international transplant skin cancer collaborative and the skin care in organ transplant patients Europe. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006;154:395-400.
- Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-31.
- Végsô G, Tóth M, Hídvégi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res* 2007;13:63-9.