

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

INCIDENCIA Y DETECCIÓN PRECOZ DE LOS TUMORES “DE NOVO” EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.

Autora: Leire Unibaso Zarragoitia

Director: Dr. Antonio Arruza Echevarria

Co-Director: Dr. Oskar Jon Estradé Suárez

© 2022, Leire Unibaso Zarragoitia

ÍNDICE

I.	ÍNDICE	
II.	RESUMEN	
III.	SUMMARY	
1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVO	4
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	4
3.1.	Diseño del estudio	4
3.2.	Búsqueda bibliográfica	5
3.2.1.	Fuentes de datos	5
3.2.2.	Estrategia de búsqueda	5
3.3.	Selección de estudios	5
3.3.1.	Tipos de estudios	6
3.3.2.	Tipo de participantes en estudios	6
4.	RESULTADOS	6
4.1.	Tabla resumen de resultados	11
5.	DISCUSIÓN	13
5.1.	Incidencia	13
5.2.	Factores de riesgo y efectos sobre la supervivencia	14
5.3.	Inmunosupresión	15
5.4.	Estrategias de detección precoz de cáncer	15
6.	CONCLUSIONES	19
7.	PROPUESTA DE ESTUDIO	19
8.	BIBLIOGRAFÍA	21

RESUMEN

Introducción

Las neoplasias son la 3ª causa de muerte en la población trasplantada renal en España. Con las mejoras en el seguimiento y el aumento de la supervivencia del injerto, se está produciendo un incremento en la incidencia de las neoplasias de novo en estos pacientes. Debido al impacto en la calidad de vida que pueda tener el desarrollo de una patología oncológica, el conocimiento de la incidencia, el efecto sobre la supervivencia, así como el desarrollo de estrategias de detección precoz son de vital importancia para garantizar el bienestar y calidad de vida de los pacientes trasplantados.

Material y métodos

Se ha realizado un análisis bibliográfico de las neoplasias de novo en pacientes trasplantados renales mediante la revisión sistemática de artículos publicados en bases de datos médicas online.

Resultados y Discusión

Se ha observado un predominio de neoplasias de piel no melanoma, seguido por las neoplasias hematológicas, y las urológicas en tercer lugar. Los virus prooncogénicos como el virus de Epstein-Barr y el Citomegalovirus juegan un papel importante en la aparición de las neoplasias, así como la dosis de inmunosupresión recibida. Ante la falta de protocolos de detección precoz específicamente validados en estos grupos de pacientes, se sugiere el seguimiento de las recomendaciones elaboradas para la población general, adaptándolas a cada paciente en función de sus antecedentes y circunstancias ²⁸. Además, sería recomendable añadir algunas medidas de DPC para las neoplasias con mayor incidencia en estos pacientes.

Conclusión

Pese a la necesidad de más estudios para definir claramente las vías por las que la incidencia de neoplasias en esta población es mayor que en la población general, los estudios revisados reflejan la necesidad de desarrollar protocolos específicos de detección de neoplasias en el seguimiento tras el trasplante, desarrollando estrategias que se ajusten a las variaciones geográficas e individuales.

Palabras clave

Receptor trasplante renal, cáncer, de novo.

SUMMARY

Introduction

Cancer is the 3rd cause of death in the kidney transplant population in Spain. Improvements in follow-up and increased graft survival have led to an increase in the incidence of de novo tumours in these patients. Due to the impact in the quality of life that an oncological pathology may have in these patients, knowledge of the incidence, the effect on survival, as well as the development of early detection strategies are of vital importance to guarantee the well-being and quality of life of transplant patients.

Material and methods

A bibliographic analysis of de novo tumours in kidney transplant patients has been carried out through a systematic review of articles published in online medical databases.

Results and Discussion

The tumours with the highest incidence in these patients were non-melanoma skin cancer, followed by hematological cancer, and urological tumours in third place. Pro-oncogenic viruses such as Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus play an important role in the appearance of cancer, as well as the dose of immunosuppression received. Due to the lack of early detection protocols specifically validated in these groups of patients, it is suggested to follow the recommendations made for the general population, adapting them to each patient based on their background and circumstances²⁸. In addition, it would be advisable to add some early detection measures for the neoplasms with the highest incidence in these patients.

Conclusion

Despite the need of more studies to clearly define the pathways by which the incidence of cancer in this population is higher than in the general population, the studies reviewed reflected the need to develop specific protocols for detecting tumours in post-transplant follow-up, using strategies that adjust to geographical and individual variations.

Keywords

Kidney transplant recipient, cancer, de novo.

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) continúa aumentando situándose en España en torno al 15%, siendo más prevalente en varones, en pacientes con edad avanzada y asociada a factores de riesgo cardiovascular ¹. Dentro de los tratamientos disponibles, el trasplante renal es considerado el tratamiento renal sustitutivo de elección en la mayoría de estos pacientes ². En los últimos años el número de trasplantes de riñón en España se encuentra en continuo ascenso, alcanzándose en 2019 un récord histórico de 3.423 riñones trasplantados (Figura 1).

El perfil de los pacientes a los que se les trasplanta en España también ha ido cambiando, siendo éstos cada vez de edad más avanzada y con mayores comorbilidades ³.

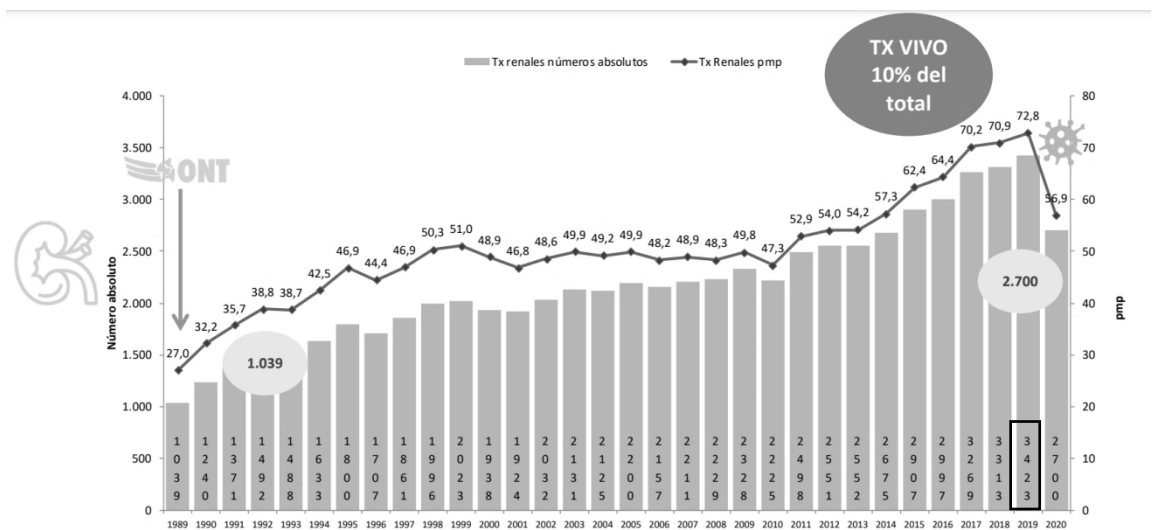


Figura 1. ONT. Actividad de trasplante renal (número absoluto y por millón de población). España 1989-2020 ⁴.

Las neoplasias, son la tercera causa de muerte en la población trasplantada en España (19,9%). La primera causa es cardiovascular (25,1%) y la segunda es infecciosa (21,5%) ⁵. Aun así, con las mejoras en el manejo de estos pacientes y el aumento de la supervivencia del injerto, se está produciendo una disminución de las muertes por

enfermedades cardiovasculares e infecciones, mientras que la incidencia de las neoplasias de novo en estos pacientes está en aumento ⁶.

Causa de muerte n (%)	
Cardiovascular	468 (25,1)
Cardiaca	311 (16,7)
Vascular	157 (8,4)
Infecciosa	400 (21,5)
Cáncer	370 (19,9)
Otras	306 (16,4)
Desconocida	317 (17)

Figura 2: Datos 2021 de causas de muerte en pacientes trasplantados renales ⁵.

El riesgo de desarrollar una neoplasia en esta población es multifactorial, pero la exposición prolongada al tratamiento inmunosupresor juega un papel fundamental. Varias publicaciones comentan que el tratamiento inmunosupresor puede facilitar el desarrollo de neoplasias mediante la disminución de los mecanismos implicados en la inmunovigilancia, favoreciendo las infecciones por virus prooncogénicos o mediante daño genómico directo, causando a su vez un comportamiento más agresivo por parte de la neoplasia.

Además, al igual que en la población general, en la población trasplantada también pueden estar implicados otros factores relacionados con la carcinogénesis como son la edad, sexo masculino, tipo de trasplante, raza, consumo de tabaco, obesidad, factores genéticos y enfermedad quística adquirida ⁷⁻¹⁰.

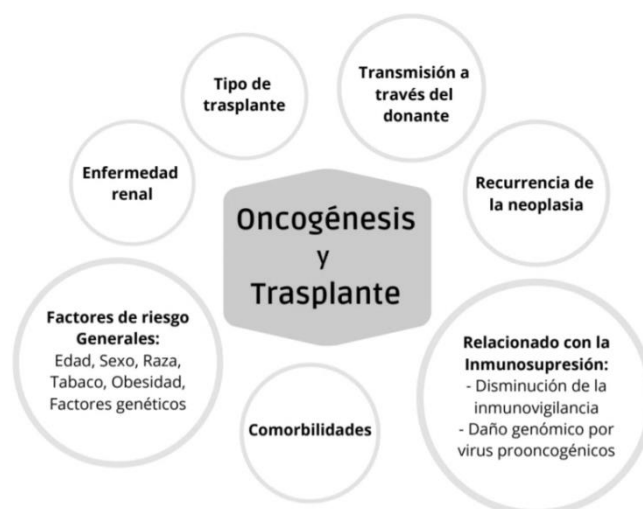


Figura 3. Factores relacionados con el desarrollo de neoplasias en el paciente trasplantado.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal, la inmunosupresión primaria tiene como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. En el Hospital de Cruces se emplea una terapia cuádruple de inducción con tacrolimus, ácido micofenólico, corticoide, y basiliximab ¹¹.

Por otro lado, la inmunosupresión de mantenimiento ideal es aquella que evita el desarrollo de fibrosis del injerto y rechazo crónico sin comprometer la vida del paciente. Para ello se emplean a dosis bajas tacrolimus o ciclosporina A, micofenolato y prednisona. La retirada completa de esteroides es deseable en pacientes de bajo riesgo inmunológico, receptores pediátricos o factores de riesgo cardiovascular, aunque sigue siendo un tema de debate cual es la mejor estrategia, si la retirada completa o el beneficio de mantener dosis bajas de forma indefinida ¹².

El rechazo agudo debe tratarse siempre de acuerdo a la severidad histológica. El rechazo celular agudo de grado leve-moderado se trata con altas dosis de prednisona o metil-prednisolona durante 3-5 días, disminuyéndose posteriormente de forma progresiva. En caso de un rechazo agudo recurrente, resistente al tratamiento con corticoides o un rechazo celular severo, se trata con bolos de metil-prednisolona y anticuerpos policlonales durante 7 días ¹².

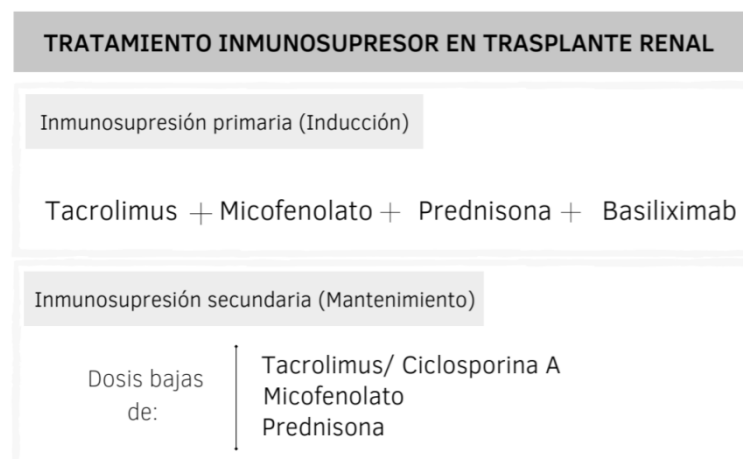


Figura 4. Tratamiento inmunosupresor del Hospital de Cruces en trasplante renal.

Como ya se ha comentado, el principal factor por el que los pacientes trasplantados tienen más riesgo de desarrollar cáncer comparado con la población general es la inmunosupresión que reciben. De hecho, la inmunosupresión recibida antes del trasplante, ya se asocia a un mayor riesgo de presentar cáncer postrasplante ⁷.

Debido al impacto en la calidad de vida que pueda tener el desarrollo de una patología oncológica, el conocimiento de la incidencia, el efecto sobre la supervivencia, así como el desarrollo de estrategias de detección precoz y tratamiento son de vital importancia para garantizar el bienestar y calidad de vida de los pacientes trasplantados.

Para tratar de reducir esa incidencia es imprescindible la correcta identificación de los factores de riesgo de cada paciente, el despistaje adecuado de los diferentes tipos de tumores y la individualización de la inmunosupresión ⁷. Además, un buen seguimiento médico de estos pacientes podría llevar a que las neoplasias fuesen diagnosticadas en estadios más tempranos mejorando el pronóstico de las mismas. En la actualidad, la evidencia sobre este tema es limitada ¹³.

2. OBJETIVO

Investigar la incidencia de tumores de novo en pacientes trasplantados renales descrita en la bibliografía, para poder identificar los tumores más incidentes que puedan estar afectando a la calidad de vida de los pacientes trasplantados. Además, a partir de estos datos poder proponer mejoras en el screening que se aplica en esta población.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un análisis bibliográfico sobre las neoplasias de novo en pacientes trasplantados renales mediante la revisión sistemática de artículos publicados en

bases de datos médicas online. Los hallazgos más relevantes en cuanto a incidencia y características tumor específicas se recogen en el apartado de resultados.

3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

3.2.1. Fuentes de datos

La búsqueda se ha basado en la literatura disponible en PubMed. Asimismo, se han consultado otras webs como Google Scholar o UpToDate.

También se realizó la búsqueda de artículos en algunas de las sociedades urológicas más importantes, revisando los “abstracts” publicados desde 2010 hasta 2020, en la American Urology Association, European Urology Association y American Society of Clinical Oncology.

3.2.2. Estrategia de búsqueda

Los artículos empleados para realizar esta revisión se encontraron en la base de datos PubMed utilizando las siguientes palabras clave: “Kidney transplant recipient”, “malignancy” y “de novo”.

3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda en PubMed de los estudios empleados para la realización del trabajo se ejecutó como ilustra la figura 5. Se fueron acotando los criterios de búsqueda hasta lograr los archivos más útiles para el trabajo.

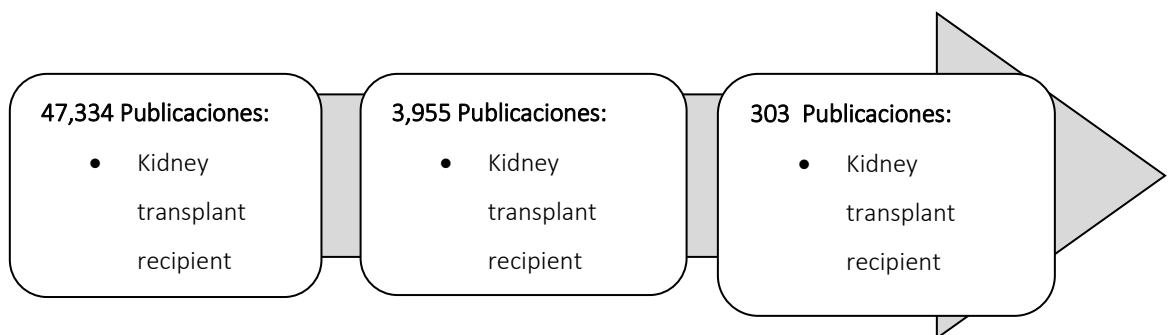


Figura 5. Secuencia de búsqueda de artículos en la base de datos de PubMed.

Una vez llegados a los 303 artículos mencionados en la figura 5, se procedió a la revisión manual de los “abstracts” de estos, y a su agrupación en función del objetivo que presentaban. Se analizaron y seleccionaron tanto artículos que recogían la experiencia de un único centro, como los registros de tumores multicéntricos y nacionales. Se rechazaron algunos de los artículos que disponían de un escaso número de pacientes, no recogían adecuadamente las características epidemiológicas y de incidencia, así como regímenes de tratamiento inmunosupresor o los que se trataban de artículos de revisión. Finalmente, junto con los artículos que se encontraron en las sociedades urológicas, se analizaron 12 artículos que cumplían las características necesarias para responder al objetivo del estudio.

3.3.1. Tipos de estudios

Se buscaron artículos que presentaran bases de datos uni o multicentricas independientemente de su idioma y situación de publicación.

3.3.2. Tipo de participantes en estudios

Pacientes que habían recibido un trasplante renal en modalidad cadáver y vivo a los cuales se les había hecho un adecuado seguimiento posterior hasta el diagnóstico de patologías oncológicas que no estaban presentes antes del trasplante.

4. RESULTADOS

1. Popov Z, et al. examinaron la incidencia y características clínicas de las neoplasias de nueva aparición tras la realización del trasplante renal en el área de los Balcanes a lo largo de 13 años ¹⁴. A lo largo de este tiempo estudiaron a 185 pacientes trasplantados (139 donante vivo y 46 cadáver) diagnosticando 19 neoplasias de nueva aparición en 15 de los pacientes. En su serie presentaron una clara predominancia de las neoplasias de piel (10 casos, 8 carcinomas escamosos y dos carcinomas de células basales) y sarcoma de Kaposi (3 casos).

2. Park B, et al. estudiaron la incidencia de neoplasias tras el trasplante renal y hepático en Corea ¹⁵. Recogieron 10.085 pacientes trasplantados renales con 465 neoplasias diagnosticadas en un tiempo medio de seguimiento de 3,8 años. De todas las neoplasias diagnosticadas, 289 fueron en varones y 176 en mujeres. Entre los varones la renal, estómago y tiroides-endocrino fueron las neoplasias más frecuentes con 41, 33 y 31 casos respectivamente, sin embargo, entre las mujeres las más frecuentes fueron las de tiroides-endocrino, mama y renal con 41, 30 y 17 casos respectivamente. Entre los varones los linfomas no Hodgkin y la neoplasia de pulmón también se presentaron en una importante proporción con 22 y 24 casos respectivamente. Con estos datos los autores refieren un riesgo de neoplasia de 2 a 3 veces mayor respecto a la población general con mayor riesgo en pacientes jóvenes. Como conclusión remarcan la importancia de la relación de las infecciones por virus y el desarrollo de neoplasias en estos pacientes haciendo referencia al virus Epstein-Barr con el linfoma no Hodgkin, y el virus del Papiloma Humano con tumores genitales. También relacionan la edad y la exposición al sol con el desarrollo de tumores de piel, así como la causa de enfermedad renal crónica con el desarrollo de tumores urológicos.

3. Sampaio MS, et al. realizaron una revisión de las neoplasias de novo en pacientes trasplantados de riñón en Estados Unidos entre 1999 y 2008 ¹⁶. Se analizaron un total de 123.380 pacientes trasplantados con el diagnóstico de 4179 neoplasias de novo. La más frecuente fue la enfermedad linfoproliferativa, seguida del carcinoma de pulmón y próstata. Sin embargo, en conjunto, las neoplasias urológicas fueron las de mayor incidencia en comparación con otros sistemas. El tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico de neoplasia fue de 1013 días. Factores como la edad mayor de 39 años, varones, raza blanca, infecciones víricas (VHC y EBV), tratamientos inmunosupresores de inducción y tratamiento con tacrolimus se relacionaron con un mayor riesgo en esta población.

4. Baccarani U, et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo que compara los pacientes trasplantados renales y de hígado que desarrollaron alguna neoplasia de novo ¹⁷. Revisaron 382 trasplantes renales realizados entre 1993 y 2005, con el diagnóstico de 26 neoplasias. La media de tiempo hasta el diagnóstico en los pacientes trasplantados renales fue de 45 meses. Las neoplasias más frecuentes fueron las de piel (46%) seguidas de las urológicas (19%) y gastrointestinales (19%). El perfil de pacientes con mayor riesgo de desarrollar neoplasias tras el trasplante renal fueron los varones jóvenes (media edad 57 años) que recibieron tratamiento inmunosupresor por un episodio de rechazo agudo. Además estos pacientes desarrollaron neoplasias más agresivas.

5. En 2019 Gioco R, et al. presentaron el análisis de su centro. Con un tiempo medio de seguimiento de 7,8 años analizaron a 535 trasplantados renales diagnosticando 39 neoplasias. El tiempo medio desde el trasplante al diagnóstico fue de 3 años ¹⁸. Diagnosticaron 9 casos de sarcoma de Kaposi, 6 neoplasias pulmonares y 5 renales como las más frecuentes, siendo más frecuente en varones. Sin embargo, en este estudio, a diferencia del resto, no se incluyeron las neoplasias de piel de tipo no melanoma lo que se refleja con una menor incidencia de neoplasias y un menor riesgo de desarrollo en comparación al resto de estudios (riesgo de 1,6 respecto a la población general).

6. Por otro lado, en el año 2020 Leon-Rodriguez E, et al. presentaron un estudio desde México donde revisaron el diagnóstico de neoplasias en una población de 1257 pacientes trasplantados renales a lo largo de 48 años con un seguimiento medio de 15 años ¹⁹. Objetivaron un total de 143 neoplasias de novo en 98 pacientes. En su serie las neoplasias de piel tipo no-melanoma fueron las más frecuentes (74 casos) seguidas de las neoplasias de órganos sólidos (53 casos) y de las hematológicas (22 casos). La neoplasia que mayor riesgo relativo presentó es el sarcoma de Kaposi.

7. Wimmer CD, et al. analizaron 2419 trasplantes renales realizados entre 1978 y 2005 en su centro en Múnich, con una media de seguimiento de 9,5 años se recogieron 498 casos de neoplasias de novo, siendo la incidencia global del 21% ²⁰. La media de tiempo de diagnóstico de la neoplasia desde el trasplante fue de 5 años, siendo diagnosticados el 45% de las mismas antes de esa fecha. Se encontraron diferencias significativas al analizar las variables de edad al trasplante, sexo y tiempo de inmunosupresión. Siendo mayor el riesgo por encima de 50 años de edad al trasplante, sexo varón y por encima de 25 años de tratamiento inmunosupresor. Las neoplasias más frecuentes fueron las de piel de tipo no melanoma (20.5%) seguidas de las renales (12%). En comparación con la población general, los pacientes trasplantados presentaron un riesgo 4.3 veces mayor de desarrollar neoplasias, siendo este riesgo mayor especialmente en las neoplasias de origen otorrinolaringológico, hematológicas, renal, de piel no melanoma y sarcoma de Kaposi.

8. Fröhlich FA, et al. presentaron los resultados de 1417 trasplantes renales realizados entre 1995 y 2016 en su centro de Berlín, de los cuales 154 desarrollaron neoplasias de novo con una media de seguimiento de 9.8 años ²¹. Dentro de los posibles factores de riesgo relacionados destacaron el sexo masculino, el mayor tiempo de diálisis previo a trasplante y trasplante de donante cadáver. La neoplasia más frecuente fue la renal (27,4%) seguida de las gastrointestinales (16,8%) y el resto de neoplasias urológicas (13,4%). Los pacientes trasplantados que desarrollaron una neoplasia de novo presentaron una elevada mortalidad al año del diagnóstico respecto al grupo control (23,9% vs 4.1%). La mayoría de pacientes que fallecieron debido al cáncer lo hicieron en los primeros 4 años desde el diagnóstico.

9. Jeong S, et al. analizaron la incidencia y la mortalidad de las neoplasias en los pacientes trasplantados renales en la población de Corea ²². Realizaron un seguimiento de 9915 pacientes, diagnosticando 598 casos de neoplasias post trasplante entre 2003 y 2016. En su serie la neoplasia más frecuentemente diagnosticada fue de tiroides (85 casos), colorrectal (67 casos), renal (64

casos), estómago (53 casos) y próstata (49 casos), a diferencia de los países occidentales donde las neoplasias postrasplante más frecuentes son las de piel y hematológicas. Sin embargo, los que mayor mortalidad presentaron en esta serie fueron las de hígado (seguramente al tratarse de una región con epidemia del virus de hepatitis), pulmón y linfoma no Hodgkin. Al finalizar el estudio observaron un mayor riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes de mayor edad (a diferencia de Rosales BM. et al.) y en aquellos con fracaso del injerto trasplantado. En este estudio concluyeron que los pacientes trasplantados presentaban un riesgo 3,9 veces mayor de ser diagnosticados de una neoplasia respecto a la población general.

10. Rosales BM, et al. por su lado analizaron la mortalidad relacionada con el cáncer en pacientes trasplantados desde 1980 hasta 2013 en Australia y Nueva Zelanda. Sumaron un total de 17628 pacientes trasplantados con una media de seguimiento de 8,3 años de los cuales 1061 murieron en relación al cáncer ²³. El 21% eran de origen cutáneo o labial, el 18% del aparato digestivo y el 16% hematológico. Observaron un mayor riesgo de mortalidad cáncer relacionada en pacientes varones y en jóvenes en comparación con la población general, posiblemente relacionado con que a mayor edad la causa de mortalidad cáncer relacionada también aumenta en el resto de la población. En el seguimiento los pacientes presentaron un riesgo tres veces mayor de mortalidad cáncer específica en comparación con la población en general. Concluyeron que las neoplasias con mayor riesgo de mortalidad son aquellas en relación a la exposición viral y a la alteración del sistema inmune, como las de piel y las hematológicas.
11. Farrugia D, et al. analizaron la mortalidad relacionada con el cáncer en pacientes trasplantados en Inglaterra desde 2001 a 2012 ²⁴. De 19.103 pacientes trasplantados, ocurrieron 2085 muertes de las cuales 376 fueron por neoplasias de novo (Linfoma 18.4%, cáncer de pulmón 17.6% y renal 9.8%), siendo el cáncer de pulmón la causa más frecuente en hombres y el linfoma en mujeres. El riesgo de mortalidad en estos pacientes aumentaba con la edad. Solo hubo 5 muertes relacionadas con neoplasia en la cohorte pediátrica (<18

años), y todas fueron por un linfoma. También se vio que los que recibían un trasplante de donante vivo tenían un menor riesgo de mortalidad por neoplasia que los receptores de donante cadáver.

12. En España también hay grupos que han llevado a cabo investigaciones sobre este tema. Rodríguez Faba O, et al. realizaron una revisión sobre la presencia de neoplasias en pacientes trasplantados con la diferencia de que se centraron exclusivamente en las urológicas ²⁵. Concluyeron que claramente existía un aumento del riesgo: 15 veces mayor en el caso del cáncer de células renales, tres veces en el transicional de vejiga y en el de testículo y dos veces mayor en el de próstata. Al final del estudio apuntan que, pese a requerir de seguimientos más estrechos debido al potencial peor pronóstico de los mismos, los tumores se deben tratar de la misma manera que en la población general.

RESUMEN DE RESULTADOS

	Artículo	Zona	Nº total trasplantes	Incidencia	Observaciones
1.	Popov Z ¹⁴	Balcanes	185	19 neoplasias Piel (10) SK ^b (3)	
2.	Park B ¹⁵	Corea	10.085	465 neoplasias ❖ Hombres: Renal (41) Estómago (33) Endocrino (31) ❖ Mujeres: Endocrino (41) Mama (30) Renal (17)	FR ^a : Jóvenes.
3.	Sampaio MS ¹⁶	Estados Unidos	123.380	4.179 neoplasias Urológicas > Hematológicas > Pulmón	FR ^a : >39 años, Varón, Raza blanca, VHC ^d , EBV ^e , Inmunosupresión de rechazo.
4.	Baccarani U ¹⁷	Italia	382	26 neoplasias Piel: 46% Urológicas: 19% G.I.f: 19%	FR ^a : Varones Jóvenes (media 57 años).

5.	Gioco R ¹⁸	Italia	535	39 neoplasias SK ^b (9) Pulmón (6) Renal (5)	FR ^a : Varones. *El estudio no incluye neoplasias de piel.
6.	Leon-RodriguezE ¹⁹	México	1.257	143 neoplasias NCNM ^c (74) Órgano sólido (53) Hematológica (22)	Mayor riesgo relativo de SK ^b .
7.	Wimmer CD ²⁰	Alemania	2.419	498 neoplasias NCNM ^c : 20.5% Renal: 12%	FR ^a : >50 años, Varones.
8.	Fröhlich FA ²¹	Alemania	1.417	154 neoplasias Renal: 27.4% GI ^e : 16.8% Otras urológicas: 13.4%	FR ^a : Varones, Diálisis previa, donante cadáver. Mortalidad al año 23.9%. Mayoría fallece antes de los 4 años.
9.	Jeong S ²²	Corea	9.915	598 neoplasias Tiroides (85) Colorrectal (67) Renal (64) Estómago (53) Próstata (49)	FR ^a : Mayor edad, Inmunosupresión previa. Mayor mortalidad: hígado, pulmón y LNH ^g .
10.	Rosales BM ²³	Australia y Nueva Zelanda	17.628	1.061 neoplasias Piel 21% Digestivo 18% Hematológico 16%	
11.	Farrugia D ²⁴	Inglaterra	19.103	2.085 muertes 376 por neoplasia Hematológico 18.4% Pulmón 17.6% Renal 9.8 %	
12.	Rodríguez Faba O ²⁵	España			Se centran en las neoplasias urológicas. - 15 veces más riesgo de neoplasias de células renales. - 3 veces más riesgo de carcinoma de células transicionales y de testículo. - 2 veces más riesgo de cáncer de próstata.

Tabla 1. Resumen de resultados. ^a Factores de Riesgo (FR), ^b Sarcoma de Kaposi (SK), ^c Neoplasia cutánea no melanoma (NCNM), ^d Virus de la hepatitis C (VHC), ^e Virus de Epstein Barr (EBV), ^f Gastrointestinal (GI), ^g Linfoma no Hodgkin (LNH).

5. DISCUSIÓN

5.1. INCIDENCIA

Después de revisar los estudios mencionados anteriormente, los cuales analizan poblaciones de distintas zonas del mundo, se pueden apreciar claras coincidencias en cuanto a la incidencia del cáncer de novo en pacientes trasplantados renales.

Se observa un predominio de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), enfermedades linfoproliferativas, y aquellas relacionadas con virus prooncogénicos destacando el sarcoma de Kaposi.

El cáncer cutáneo es la patología neoplásica más prevalente de la población trasplantada renal, y está representado hasta en un 90% por los CCNM. El carcinoma cutáneo epidermoide (CCE), a diferencia de la población general, es más frecuente que el carcinoma cutáneo basocelular ²⁶. Además, una vez diagnosticado un primer CCE, el riesgo de aparición de un siguiente en los 5 años posteriores es muy elevado (hasta de un 80%) ⁷.

Los factores de riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo en la población trasplantada serían los comunes a la población general (edad, perfil de piel y mucosas, exposición solar, historia de neoplasias previas o existencia de lesiones premalignas...), el estadio de enfermedad renal y los específicos de la población trasplantada (el estatus inmunosupresor, la existencia de oncovirus como el VPH y la medicación anti rechazo). Por ejemplo, el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina acelera el desarrollo de tumores cutáneos en general y la azatioprina el de CCE en particular. El uso de micofenolato mofetilo, aunque es controvertido como fármaco pro- o antineoplásico, en este tipo de tumores parece reducir el riesgo ²⁶.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PLTD) es la segunda neoplasia más frecuente entre pacientes trasplantados. Dentro de estas, la más común es el linfoma B de células grandes, que se asocia estrechamente con el virus de Epstein-Barr

(VEB)⁷. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, como son la seronegatividad del receptor para VEB, el grado de inmunosupresión neta global, el rechazo agudo y la enfermedad por citomegalovirus (CMV)²⁷.

En cuanto a las neoplasias de órgano sólido hay mayor variabilidad entre los estudios, probablemente por la diversidad de países y sus características demográficas, climáticas, culturales y nivel de desarrollo. Aun así, se podría decir que las neoplasias urológicas, concretamente el cáncer renal, es de los más frecuentes en estos pacientes. Desde el primer año postrasplante, el riesgo se multiplica por 10 con respecto a la población general, probablemente en relación con cáncer no detectado en quistes renales en situación pretrasplante.

5.2. FACTORES DE RIESGO Y EFECTOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA

Sobre los factores de riesgo, varios estudios comentan que la incidencia era superior en varones de raza blanca y aquellos que habían recibido una dosis alta de inmunosupresión tras un rechazo agudo del trasplante. En menor medida, algunos estudios también han reconocido en sus resultados que podrían ser también factores de riesgo el tener un donante cadáver y un mayor tiempo en diálisis antes del trasplante.

Respecto a la edad, no queda claro su influencia en el desarrollo de nuevos tumores. No se encuentran diferencias claras en incidencia entre pacientes jóvenes y de mayor edad. Existe una mayor incidencia de tumores en los pacientes trasplantados jóvenes respecto a la población general joven, pero también, aunque en menor medida, existe esta diferencia entre el grupo de pacientes adultos trasplantados con su equivalente poblacional.

En cuanto a la mortalidad, los arriba mencionados factores de riesgo para presentar una neoplasia de novo en estos pacientes (varón, raza blanca, inmunosupresión tras

rechazo agudo...) son también factores que implican una mayor agresividad de estas neoplasias, las cuales son un desafío terapéutico con peor pronóstico.

Cabe destacar el importante papel de los virus oncogénicos como el HHV-8 en sarcoma de Kaposi, VEB en linfoma no Hodgkin, VPH en cáncer de piel y genital... Por ello, hay que tener especial cuidado en prevenir la infección, monitorizar a pacientes de alto riesgo y con las reactivaciones tras la inmunosupresión.

5.3. INMUNOSUPRESIÓN

Sobre la inmunosupresión todos los estudios coinciden en que juega un papel crucial. Cuanto mayor sea la dosis de los fármacos que reciban estos pacientes, así como cuanto mayor sea el tiempo de tratamiento, mayor es el riesgo de presentar una neoplasia para estos pacientes. Viéndose esto reflejado también en el aumento de incidencia en pacientes que sufrieron un rechazo agudo del órgano requiriendo tratamiento con altas dosis de inmunosupresores.

5.4. ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER (DPC)

Una vez que los tumores de novo aparecen en los pacientes trasplantados, deben ser tratados de la misma manera que en la población general, según los protocolos de actuación establecidos. Por tanto, lo que verdaderamente puede cambiar el pronóstico de estos pacientes es una detección y tratamiento precoz de las neoplasias. En un estadio temprano, el tratamiento podría ser menos agresivo y se podrían esperar mejores tasas de curación.

A pesar de la ausencia de una evidencia robusta, la prevalencia y gravedad del cáncer en los pacientes postrasplante renal aconseja la adopción de diferentes estrategias de detección precoz. Ante la falta de protocolos específicamente validados en estos

grupos de pacientes, se sugiere el seguimiento de las recomendaciones de DPC elaboradas para la población general, adaptándolas a cada paciente en función de sus antecedentes y circunstancias ²⁸.

En general, cuanto mayor es la esperanza de vida del paciente, mayor es el riesgo de cáncer, menor el de sufrir consecuencias indeseables derivadas del cribado y mayor es la probabilidad de beneficio de la DPC, por tanto, con más fortaleza puede justificarse ²⁸.

Como primer paso y aun con todas las incertidumbres mencionadas, es necesario concienciar a los pacientes, y también al personal sanitario, de la importancia del seguimiento de las recomendaciones de DPC aplicables a la población general, ya que los datos disponibles sugieren que el cumplimiento de estos programas es muy inferior a lo recomendado ²⁸.

Los protocolos de DPC que se recomiendan en la población general sin factores de riesgo son para el cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de cérvix. En los pacientes trasplantados renales sería recomendable adaptar estos protocolos existentes adelantando la edad de inicio del cribado. Además, como recoge el artículo de Gutiérrez-Dalmau A, et al. sería recomendable añadir algunas medidas de DPC para las neoplasias con mayor incidencia en estos pacientes (Figura 7), que como ya se ha mencionado son el cáncer de piel, la enfermedad linfoproliferativa y las neoplasias urológicas, sobre todo el cáncer renal.

RECOMENDACIONES DPC EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES ²⁸:

CÁNCER DE PIEL	<ul style="list-style-type: none">• Informar a los pacientes de que su riesgo de cáncer cutáneo es muy elevado si poseen alguno de los siguientes factores de riesgo:<ul style="list-style-type: none">- Piel clara- Residencia en países con altos niveles de radiación solar- Ocupación profesional o recreativa con niveles elevados de exposición solar- Exposición solar intensa en la infancia y/o antecedentes de cáncer cutáneo o no cutáneo
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • Se sugiere a los pacientes realizar una autoexploración periódica (mensual) de la aparición de nuevas lesiones cutáneas. • Se sugiere una exploración cutánea anual por un profesional cualificado (preferentemente un dermatólogo). • Se recomienda que los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo deben ser seguidos de forma regular, al menos anual, por un dermatólogo.
ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja disponer de la serología de VEB de forma anticipada al trasplante renal. • Se sugiere monitorizar la carga viral de VEB en individuos seronegativos que reciben un órgano de un donante con serología positiva. • Se sugiere la determinación de la carga viral de VEB en la primera semana post-trasplante, mensualmente durante los primeros 3-6 meses y trimestralmente hasta el primer año.
CÁNCER RENAL	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-trasplante: Ecografía abdominal bianual • Post-trasplante: Ecografía abdominal bianual si el paciente tiene factores de riesgo añadidos: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad renal quística adquirida (QRA) - Esclerosis tuberosa - Poliquistosis renal - Antecedentes de cáncer renal - Receptor varón o de raza afroamericana - Tabaquismo - Edad avanzada en receptor y/o donante - Tiempo en diálisis pre-trasplante incrementado - Antecedentes de rechazo agudo en el primer año post-trasplante

Tabla 2. Recomendaciones DPC en pacientes trasplantados renales ²⁸:

En cuanto al cáncer cutáneo, no existe en la actualidad ninguna estrategia recomendada de DPC en la población general ni en diálisis. A pesar de ello, algunas guías clínicas proponen las medidas descritas en la tabla anterior para los pacientes

trasplantados, dado su bajo coste y escasos perjuicios potenciales, aunque no se haya demostrado su eficacia ²⁸.

Actualmente no se dispone de un test que permita la detección precoz de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, pero sí conocemos algunos factores de riesgo cuya detección y seguimiento de marcadores podría potencialmente facilitar un diagnóstico precoz de la enfermedad. Una vez detectados los individuos con riesgo incrementado, la modulación del tratamiento inmunosupresor, podría evitar su desarrollo ²⁸.

Por último, el cáncer renal presenta una distribución bimodal con un primer pico de incidencia en el primer año post-trasplante, posiblemente reflejando la presencia de tumores no detectados en la evaluación pre-trasplante; y un segundo pico entre los 5-15 años post-trasplante. Existen múltiples factores de riesgo como son el tabaco, la obesidad, la hipertensión arterial, factores genéticos, poliquistosis renal adquirida, exposición a agentes tóxicos... Los pacientes con factores de riesgo para el cáncer renal, especialmente con quistes en riñones nativos, podrían beneficiarse de las estrategias de DPC mostradas en la tabla anterior, aunque su beneficio no haya sido probado en el conjunto de pacientes trasplantados, y no pueda recomendarse de forma sistemática ²⁸.

A la luz de estos argumentos, parecería lógico asumir que la DPC en el candidato a trasplante renal, o en el seguimiento del paciente trasplantado, debería conseguir una mejoría de los resultados en estas poblaciones. Sin embargo, se carece de pruebas sólidas para sostener esta afirmación. A pesar de la importancia crucial de esta patología en estas poblaciones, no hay estudios de diseño, metodología y calidad adecuados para elaborar recomendaciones basadas en un nivel de suficiente evidencia en todos estos aspectos.

6. CONCLUSIONES

Pese a la necesidad de más estudios para definir claramente las vías por las que la incidencia de neoplasias en la población trasplantada es mayor que en la población general, los estudios revisados reflejan la necesidad de desarrollar protocolos específicos de detección de neoplasias en el seguimiento de estos pacientes tras el trasplante, desarrollando estrategias que se ajusten a las variaciones geográficas e individuales.

7. PROPUESTA DE ESTUDIO

Debido a las diferencias que se han encontrado entre países por la influencia de factores como el clima, el nivel de desarrollo socioeconómico, infecciones endémicas, estilo de vida, etc, sería interesante estudiar la incidencia de tumores presentes en nuestra Comunidad autónoma vasca para poder estudiar si existe alguna modificación necesaria en el screening que actualmente se somete a nuestros pacientes trasplantados.

Para ello propongo diseñar un estudio utilizando un diseño de cohorte retrospectivo, para evaluar la incidencia hasta hoy de neoplasias de novo en pacientes a los que se les realizó un trasplante de riñón en el Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo) desde enero de 2011 hasta diciembre 2018. Interesaría estudiar también la supervivencia del paciente tras el diagnóstico del tumor.

Los pacientes en el Hospital de Cruces son evaluados como candidatos a trasplante renal en la consulta de urología siguiendo los protocolos de screening de tumor aprobados en la población general y tras la realización de AngioTAC para estudio anatómico vascular. Una vez realizado el trasplante, los pacientes continúan controles periódicos estrictos en la consulta de nefrología.

Todos los pacientes trasplantados se someten a una pauta de inmunosupresión estandarizada de tres fármacos con corticoides, micofenolato de mofetilo y un

inhibidor de la calcineurina durante el primer año. Este tratamiento se ajusta de forma individual en función de la respuesta de cada paciente, pudiendo también recibir tratamiento inductor con anticuerpos anti-interleucina 2 o inmunoglobulinas antitimocíticas en base a las características del receptor y donante.

Los datos que se deberían recoger en el estudio se muestran a continuación (Tabla 8).

Hallazgos Clínicos
Número de trasplantes (totales)
Número de Tumores De Novo diagnosticados (totales)
Media de seguimiento (años)
Sexo (varón o mujer)
Edad Media al trasplante (años)
Edad media al diagnóstico del tumor (años)
Tiempo medio en terapia renal sustitutiva (meses)
Tiempo medio desde trasplante hasta diagnóstico de tumor (meses)
Número de pacientes que fallecen durante el seguimiento
Número de pacientes que fallecen por cáncer
Supervivencia media desde el diagnóstico hasta fallecimiento por cáncer (meses)
Infecciones víricas post-trasplante (Tipo / frecuencia)

Tabla 3. Datos a recoger en el estudio que se propone.

El objetivo del estudio sería conocer la incidencia de los tumores de novo en esta población y analizar el grupo de edad y los factores que puedan tener un papel en el desarrollo de nuevas neoplasias. Así como revisar si las estrategias de screening van dirigidas a detectar especialmente los tumores más incidentes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilopea LM, Graciana A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nephrology*. 2018; 38 (6): 606-615.
2. Gutiérrez-Dalmau A, Revuelta I, and Campistol JM. Renal Transplantation and Cancer: Focus on Immunosuppressive Therapy. *Trends in Transplant*. 2007; 1 (1): 3-14.
3. López V, Hernández Marrero D, González-Molina Alcaide M. Resultados Globales del Trasplante Renal. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/58>.
4. ONT, 2021. Actividad de trasplante renal. [online] Disponible en: <<https://www.sanidad.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/DOSSI180121114055629.pdf>>.
5. Villanega F, Vígara LA, López V, de Gracia MC, Rodríguez-Benotd A, Bernale G, et al. Cambios en el tiempo de las causas de muerte con injerto funcionando en los receptores de trasplante renal. *Nefrología*. 2022; 1010.
6. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLOS ONE*. 2020; 15 (11): 242-805.
7. Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno J, López-Oliva M, et al. Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Nefrología*. 2018; 9 (1): 24-36.

8. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, ShahT. Post-transplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012; 94: 990-8.
9. Lanza LL, Wang L, Simon TA, Irish WD. Epidemiologic critique of literature on post-transplant neoplasms in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23: 582-8.
10. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852-8.
11. Amenábara JJ, Camacho JA, Gómez-Larrambea N, Visusa T, Pijoanb JI, González del Tánago J, et al. Valor pronóstico de la biopsia renal preimplante en donantes fallecidos de edad avanzada en la función renal al año del trasplante. *Nefrología*. 2016; 36(1): 33–41.
12. Oppenheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/241>.
13. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, Koch LA, Li J, Pawlish KS, Morris CR, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019; 125 (6): 933-942.
14. Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P, Stankov O, Petrovski D, Cakalaroski K, et al. De novo malignancies after renal transplantation: a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc*. 2007; 39 (8): 2589-91.
15. Park B, Yoon J, Choi D, Kim HJ, Jung YK, Kwon OJ, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep*. 2019; 9: 17202.

16. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012; 94 (10): 990-8.
17. Baccarani U, Adani GL, Montanaro D, Risaliti A, Lorenzin D, Avellini C, et al. De novo malignancies after kidney and liver transplantations: experience on 582 consecutive cases. *Transplant Proc*. 2006; 38 (4): 1135-7.
18. Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giaquinta A, et al. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplantation Proceedings*. 2019; 51: 2927-2930.
19. Leon Rodriguez E, Armengol-Alonso A, Rivera-Franco MM, Alberú-Gómez J, Merchan-Alvear P. Malignancies after renal transplantation: experience of a Mexican referral center. *Clinical and Translational Oncology*. 2020; 22: 1796–1801
20. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*. 2007; 71 (12): 1271-8.
21. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLoS One*. 2020; 15 (11): 242805.
22. Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep*. 2020; 10: 21398.
23. Rosales BM, De La Mata N, Vajdic CM, Kelly PJ, Wyburn K, Webster AC. Cancer mortality in kidney transplant recipients: An Australian and New Zealand population-based cohort study, 1980-2013. *Int J Cancer*. 2020; 146 (10): 2703-2711.

24. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney International*. 2013; 85: 1395–1403.
25. Rodríguez Faba O, Breda A, Gausa L, Palou J, Villavicencio H. Tumores urológicos de novo en pacientes trasplantados renales. *Actas Urol Esp*. 2015; 39 (2):122-7.
26. Campistol Planas JM, Revuelta Vicente I. Neoplasias en el Trasplante Renal. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/211>.
27. Franco A, Jiménez L, Sillero C, Trigueros M, González D, Alcaraz E. et al. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante renal: Dos décadas de experiencia. *Nefrología (Madr.)*. 2010; 30 (6): 669-675.
28. Gutiérrez-Dalmau A, Agüera Morales M, Cillero Rego S, Fernández A, Franco Esteve A, García Álvarez T, et al. Evaluación y detección precoz del cáncer antes y después del trasplante renal. *Revista Nefrología*. 2018; 9 (1): 37-54.