

11209



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"NEOPLASIAS MALIGNAS Y FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS DE
RIÑON, EN LA UNIDAD DE TRANSPLANTE RENAL
DEL HE CMR".**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO GENERAL
P R E S E N T A :**

DR. LUIS ANTONIO PEREZ AGÜERO

**ASESOR DE TESIS: DR. JESUS ARENAS OSUNA
DRA. ELBA NELLY PEREZ GRANADOS**



IMSS

MEXICO, D. F.

AGOSTO, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN 1 Y 2 DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“ NEOPLASIAS MALIGNAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
EN PACIENTES TRANSPLANTADOS DE RIÑÓN, EN LA UNIDAD
DE TRANSPLANTE RENAL DEL HECMR “**

FIRMAS :

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de División de Educación Médicas e Investigación

Dr. Luis Galindo Mendoza

Titular del curso universitario de especialización en Cirugía General

Dr. Luis Antonio Pérez Agüero

Residente de 4° año Cirugía General

Número Definitivo de protocolo: 2003-690-123



**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

ÍNDICE.

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	15
ANEXO	17

RESUMEN

TÍTULO: Neoplasias malignas y factores de riesgo asociados en pacientes transplantados de riñón, en la Unidad de Transplante Renal del HE CMR.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de neoplasias malignas en pacientes transplantados de riñón y los factores de riesgo asociados en la Unidad de Transplante Renal del HE CMR.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y abierto, en la Unidad de Transplante Renal del HE CMR. Se identificó a los pacientes reportados con desarrollo de neoplasias en la estadística de morbilidad de la UTR además de las listas de mortalidad del HE CMR. Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

RESULTADOS: Se encontraron 10 casos de neoplasias, de estos solo 7 se incluyeron en el estudio. La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico de neoplasia fue de 45.2 años, con rango de 23 a 64 años. Fueron 6 hombres y una mujer. El tiempo promedio para desarrollo de neoplasia fue de 84.7 meses (7 años) con un rango de 19 a 227 meses, este mismo tiempo fue el tiempo que recibieron inmunosupresores. Los pacientes recibieron hasta 4 inmunosupresores, los esquemas variaban entre 2 y 3 fármacos asociados. Los que se modificaron según el desarrollo de daño renal secundario o toxicidad sobre otros órganos. La inmunosupresión primaria más común fue a base de prednisona, azatioprina y ciclosporina. Para inmunosupresión secundaria se utilizó micofenolato de mofetilo y sirolimus asociados a prednisona. 6 presentaron infecciones virales en el periodo postransplante. Las neoplasias que se presentaron fueron LNH en tres casos (uno del riñón nativo y dos de intestino delgado), tres carcinomas epidermoides, un cáncer de mama y un tumor neuroendocrino de vejiga, todos se asociaron a inmunosupresión con ciclosporina excepto el tumor de vejiga que se asoció a ciclofosfamida. No hubo datos con respecto a HLA. Solo dos pacientes desarrollaron rechazo agudo y recibieron tratamiento con prednisona.

CONCLUSIONES: Consideramos que pese al escaso número de casos para apoyar nuestro estudio, es posible ver la relación entre factores de riesgo ya conocidos y el desarrollo de neoplasias en pacientes transplantados. El tipo de neoplasias que se presentan, la evolución y la asociación a determinados inmunosupresores son claros, sin embargo no fue posible tener acceso a otros datos interesantes (HLA donador y receptor, serologías, etc). Creemos amerita un estudio de mayor profundidad para determinar por que existe una aparición más temprana de las neoplasias en cuanto a la edad de el paciente y tiempo de inmunosupresión

PALABRAS CLAVE: Neoplasias malignas, transplante renal, inmunosupresores

SUMMARY

TITLE: Malignancies and risk factors associated in renal transplantation patients, at the Renal Transplantation Unit HE CMR.

OBJECTIVE: Determinate the incidence of malignancies among renal transplantation patients and risk factors associated at the Renal Transplantation Unit HE CMR.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective, descriptive, transversal and open study was made, in the Renal Transplantation Unit at the HECMR. The patients were identified in morbidity and mortality lists for malignancies in the Renal Transplantation Unit and the HE CMR.

Statistical analysis: Descriptive statistics.

RESULTS: We found 10 cases of malignancies, only 7 cases were included for present study. The mean age at the diagnostic of malignancy was 45.2 years, with a range from 23 to 64 years. There were 6 men and one woman. The mean age for development of malignancy was 84.7 months (7 years) with a range form 19 to 227 months, this was the same time which the patients received immunosuppressive drugs. The patients received from 2 to 4 immunosuppressive drugs, the therapy varied between 2 and 3 drugs associated. This was modified according to renal or organ toxicity. Primary immunosuppression was made with prednisone, azathioprine and cyclosporine. In secondary immunosuppression it was used sirolimus and mycophenolate mofetil associated with prednisone. 6 patients developed viral infections in postransplantation period. The malignancies reported were Non-Hodgking lymphomas in three cases (one of native kidney and two of the small bowel) , two squamous cell carcinomas, one breast cancer and a bladder neuroendocrine tumor, all of them were associated to immunosuppression therapy with cyclosporine except for the bladder tumor which associated with cyclophosphamide. There was no data about HLA. Only two patients developed acute rejection and were treated with prednisona.

CONCLUSIONS: We consider despite the small number of cases to support our study, it is possible to see the relationship between already known risk factors and presentation of malignancies in transplantation patients. The malignancies that present , the evolution and association to certain kind of immunosuppression drugs are clear, but there was no access to important information (Donor and receptor HLA, viral serology, etc). We believe it needs a deep study in order to determinate why there is an earlier apparition for malignancies about age and time of immunosuppression therapy.

KEY WORDS: Malignancies, renal transplantation, immunosuppressive drugs

INTRODUCCIÓN:

Existe una asociación entre el uso crónico de inmunosupresores y la aparición de neoplasias malignas (1-5,12,14). Esta asociación se estableció a finales de los años 60 por Penn y cols.; quienes demostraron que estas neoplasias son una causa importante de morbimortalidad, en pacientes que por otro lado tienen un injerto renal funcional (5). A lo largo de el tiempo se ha observado un aumento en la incidencia de las neoplasias en general y de neoplasias específicas en la población de pacientes transplantados. El riesgo de cáncer es acumulativo conforme pasa el tiempo del trasplante, siendo de 13-18 % a los 10 años, de 34-50% a los 20 años y de 60 - 70% a los 25 años (3,10,11). El riesgo de cáncer es de 3 a 8 veces mayor en comparación con la población general según diversos estudios (1,3,4). Los tumores mas frecuentes son de piel y labio aproximadamente el 38% de todos las neoplasias. La enfermedad linfoproliferativa del postransplantado (PTLD) en un 17% de los casos y el sarcoma de Kaposi en 4 % de los casos (3). En algunas series reportadas el riesgo relativo de presentar linfoma de SNC y sarcoma de Kaposi fue de 1000 veces la incidencia esperada para la edad. Otras neoplasias que se reportan con mayor frecuencia en pacientes postransplantados incluyen la leucemia (riesgo relativo 5.6), cáncer de vulva y vagina (riesgo relativo 34.0), cáncer cervix (riesgo relativo 3.9) y cáncer de hígado (riesgo relativo 6.5) (4).

Otros tumores no están claramente asociados con la inmunosupresión en trasplante, como ocurre con los tumores de colon, aunque se han reportado casos en que se establece como factor de riesgo probable (4,5).

Se han asociado diversos factores para la aparición de neoplasias malignas. Como ya se mencionó, el uso de inmunosupresores es el factor mas frecuentemente asociado ya que estos tienen efectos directos sobre el ADN celular y sobre la vigilancia inmunológica, permitiendo que proliferen células con transformación maligna. Los mecanismos que se sugieren para el fallo en la vigilancia inmunológica son: defectos en células T helper, deficiencias en las células T killer, en las células T supresoras, células B y macrófagos (1,5,12, 14,17). El fármaco que mas se relaciona y que mejor se ha estudiado en cuanto a su relación con la presencia de neoplasias es la ciclosporina. Esta induce crecimiento tumoral mediante la estimulación de una citocina llamada Factor Transformador de crecimiento β (TGF β). En algunos estudios incluso se reporta la regresión tumoral al suspender el uso de ciclosporina (3,14).

Existe una relación causal directa entre algunas infecciones virales y el desarrollo de ciertos tipos de tumores, esto aunado a las alteraciones en la vigilancia inmunológica del huésped, lleva a una mayor incidencia de neoplasias. Como ejemplo la infección por virus Epstein Barr que se relaciona con el desarrollo de neoplasias de novo (16). Tiene un tropismo importante por los linfocitos B y células epiteliales, aunque también infecta linfocitos T, monocitos y granulocitos. Después de la infección primaria, el virus Epstein Barr persiste en las células B y es reactivado cuando existe una alteración en la inmunidad. En este proceso de transformación neoplásica, se encuentra un oncogén llamado Proteína Latente de Membrana 1 (LMP1), el cual facilita la transformación celular al interactuar con

proteínas de la familia del factor de Necrosis Tumoral (TNF) ^(7,13,16) . En últimas fechas se ha relacionado el poliomavirus hominis 1 (VBK), el cual infecta al 90% de la población general. Sin embargo rara vez existe manifestación clínica de esta infección, y esta generalmente se limita a individuos con función inmunológica comprometida. El VBK se ha relacionado con diversas entidades, entre ellas: cistitis hemorrágica, estenosis uretral, vasculopatías, neumonitis, encefalitis, retinitis, además de enfermedades autoinmunes y cáncer ⁽¹⁵⁾ .

Finalmente existen otros factores diversos que se han relacionado con el desarrollo de neoplasias en pacientes transplantados como son la edad, el tabaquismo el uso de diálisis peritoneal, la presencia o no de rechazo agudo con su tratamiento inmunosupresor de rescate, etc. ^(1,6,8,9).

MATERIAL Y METODOS.

Objetivo: Determinar la incidencia de neoplasias malignas en pacientes transplantados de riñón y los factores de riesgo asociados en la Unidad de Transplante Renal del HE CMR.

Diseño: Transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional, abierto de 1984 a diciembre 2002 en pacientes transplantados de riñón en el Hospital de Especialidades CMR. Del expediente clínico se analizó: En el donador periodo pretransplante; carga genética, haplotipo, antígeno, serología viral, género, edad. En el receptor en el periodo pretransplante: Historia de tabaquismo, tiempo de IRC, terapia de sustitución renal, edad al momento del diagnóstico de cáncer, serología viral, tipo de donación, tipo de transplante, número de haplotipos, tipo de antígenos, grupo sanguíneo. En el periodo postransplante: Tiempo de transplante al desarrollo de neoplasia, tipo, número y esquemas de inmunosupresión, presencia o no de rechazo agudo si como tratamiento de rescate, tratamiento de inducción y tipo, infecciones virales y tipo.

Para interpretar los datos se utilizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se encontraron 10 pacientes (2.2%) del universo de 450 sujetos transplantados en esta unidad, se excluyeron a 3 , por no contar con expediente clínico completo (TABLA 1). El seguimiento postoperatorio y control de inmunosupresores, así como enfermedades concurrentes se realizó a través de la consulta externa de la UTR.

Se encontró como neoplasia más frecuente al linfoma extranodal; 3 casos, 37.5% - 2 de intestino delgado 25% y uno del riñón nativo 12.5% - ; las neoplasias cutáneas específicamente epidermoides en diferentes localizaciones (3 casos, 37.5%). Otros tumores encontrados fueron el cáncer de mama y el de vejiga, un caso respectivamente (TABLA 2). Un mismo paciente desarrolló dos tumores de diferente estirpe histológica, primero un cáncer epidermoide y dos años después un linfoma de intestino delgado, que fue causa de su muerte.

Con respecto a los donadores se analizaron diferentes variables encontrando: existía carga genética para neoplasias en dos de los casos. En uno de ellos para cáncer hepático y en otro para cáncer de mama. En este caso se diagnóstico el tumor en forma simultanea en la madre donadora y la hija receptora. Solo hubo un caso en que el donador tenía serología positiva para citomegalovirus (CMV) o algún otro virus, por lo que se administró ganciclovir en forma profiláctica al receptor por tres meses.

Con respecto al genero de los donadores fueron 3 hombres y 3 mujeres, en un caso no se conoció el sexo del donador ya que el riñón procurado provenía de un

cadáver y no existía información sobre esto. La edad de el donador se encontraba entre los 18 y 35 años en 3 casos y entre 35-60 en tres mas.

La historia de tabaquismo en el receptor previa y posterior al trasplante fue positiva en solo 2 de los 7 pacientes. El tiempo de el diagnóstico de insuficiencia renal al momento del trasplante fue de 1 a 12 años con un promedio de 5 años. Seis pacientes estuvieron en un programa de diálisis peritoneal como terapia de sustitución para la función renal, dos de ellos tuvieron complicaciones relacionadas con la misma - peritonitis, disfunción del catéter, perdida de la cavidad -, por lo que requirieron de hemodiálisis temporal antes de el trasplante, un solo paciente estuvo en hemodiálisis desde el principio de su falla renal hasta el trasplante. Los 7 pacientes tenían serologías negativas para CMV, HSV, HVC, HVB previo al trasplante y no tenían historia de infección activa previa por estos (TABLA 4), como ya se mencionó solo en un donador se encontró serología positiva para CMV, por lo que se administró ganciclovir profiláctico en el postoperatorio.

El tipo de donación mas frecuente fue de donador vivo relacionado en 5 de los 7 casos, un caso tuvo donador emocionalmente relacionado y uno más de donador cadáver, en los 7 casos se trataba de el primer trasplante, no existía una perdida significativa de la función de este. El grupo sanguíneo mas frecuente fue O +, 5 de los casos; los restantes fueron A+ y B +, uno de cada uno. La etiología de la IRC fue variada, en tres de los casos fue secundaria a glomerulonefritis postestreptocócica,

dos de etiología no determinada, uno por nefropatía hipertensiva y uno más por nefrocalcinosis.

De los siete pacientes 6 eran hombres y una mujer, con una edad de 23 a 64 años en promedio de 45.2 años al momento de la aparición de la neoplasia. El tiempo transcurrido desde el trasplante al desarrollo de neoplasia abarco un amplio rango de 19 a 227 meses con un promedio de 84.7 meses (7 años). De los 7 pacientes que se revisaron solo dos han muerto (TABLA 2). El primero a los 23 años de edad secundarió a choque hipovolémico por hemorragia del tumor en intestino delgado. El segundo falleció a causa de la actividad tumoral de el linfoma.

Los fármacos inmunosupresores usados fueron diversos. Los pacientes recibieron terapia inmunosupresora por 19 a 227 meses con un promedio de 84.7 meses antes del desarrollo de cáncer. Los pacientes recibieron hasta 4 inmunosupresores diferentes a lo largo de el periodo postransplante. Los esquemas variaban entre 2 y 3 fármacos asociados (TABLAS 2 y 3). Estos fueron modificados de acuerdo a la aparición de efectos adversos sobre la función renal o efectos tóxicos sobre otros órganos. La inmunosupresión primaria que mas comúnmente se ocupó fue a base de: prednisona, azatioprina y ciclosporina, esto en 4 pacientes que equivale a 57.1% de los casos. Los fármacos que se ocuparon como inmunosupresión secundaria incluyeron micofenolato de mofetilo y sirolimus asociados a esteroide, o ciclosporina asociada a prednisona solamente. En 2 de los 7 casos hubo rechazo agudo del riñón transplantado y el tratamiento utilizado fue a base de esteroide

(metilprednisolona) por 3 días. En uno de los 7 pacientes se ocupo terapia de inducción y fue con anticuerpos monoclonales (Basiliximab). Seis de los siete pacientes desarrollaron infecciones virales en el periodo postransplante, dos por HSV, dos por Varicela Zoster, uno con CMV y el último con VHC (TABLA 4). En los casos de linfoma de intestino delgado y cáncer epidermoide la inmunosupresión primaria o secundaria incluyó: ciclosporina, prednisona y azatioprina.

Con respecto a los otros factores relacionados no fue posible realizar estudios en base a la compatibilidad HLA debido a que solo existían datos a este respecto en uno de los casos. Las infecciones virales se presentaron en 6 de los 7 pacientes, 2 infecciones por HSV, 2 por Herpes Zoster , uno por CMV y uno más por VHC.

DISCUSION:

La incidencia de neoplasias malignas aumenta conforme se incrementa el tiempo del trasplante. Los mecanismos propuestos para el riesgo incrementado de cáncer incluyen: el compromiso de la vigilancia inmunológica, la susceptibilidad de los receptores del trasplante a infecciones virales particularmente oncogénicas (HSV 8 y EBV), la estimulación crónica del sistema linforeticular debido a la presencia de antígenos extraños y la acción directa de los inmunosupresores sobre el ADN celular. (1-5,12,14,18).

El tipo de neoplasias diagnosticado en nuestra serie es similar a lo observado en otros estudios: las neoplasias cutáneas y los procesos linfoproliferativos (3,4,18) ; las primeras asociadas al tiempo con inmunosupresión, las segundas asociadas a la intensidad de la inmunosupresión - altas dosis y varios fármacos asociados- (2,9) .

La edad promedio al momento de el diagnóstico fue de 44.6 años la cual es ligeramente menor en relación a lo publicado que es de 48 a 53 años (2,18) .

Todos los pacientes recibieron al menos 3 y hasta 4 inmunosupresores, en estudio previos se ha observado que el uso de terapia con cuatro inmunosupresores incrementa el riesgo de neoplasias (9) . El tiempo promedio de inmunosupresión fue de 84.7 meses con un rango de 23 a 227 meses, el cual es también ligeramente menor a lo reportado en la literatura que es de 96 meses con un rango de 1 a 360 meses (2,18) .

Ocurrieron dos muertes, en pacientes con LNH de intestino delgado, uno de ellos por actividad tumoral y el otro por hipovolemia secundaria a hemorragia

proveniente del tumor. Estos datos coinciden con la agresividad reportada sobre los linfomas en el paciente transplantado (Enfermedad linfoproliferativa del paciente transplantado, PTLTD) los cuales se asocian a una mortalidad de el 34% (2,3,18). Esta entidad se asocia a infección por EBV en los linfocitos B desafortunadamente no se realizó determinación serológica para EBV en el donador o el receptor.

De los factores de riesgo mas frecuentemente asociados son los agentes inmunosupresores particularmente la ciclosporina (3) , en esta serie 6 de los 7 pacientes la recibieron como parte del esquema inmunosupresor. Con respecto a la ciclofosfamida se ha encontrado que esta promueve el desarrollo y recurrencia de neoplasias de vejiga urinaria (3) , en esta serie el único paciente que tenía ciclofosfamida como parte de el régimen inmunosupresor desarrolló un tumor neuroendocrino de vejiga. La azatioprina se ha relacionado con el incremento en el riesgo de desarrollo de linfomas en pacientes no transplantados, así como en la agresividad de canceres cutáneos particularmente los de células escamosas (3) , en esta serie los 3 pacientes que desarrollaron cáncer cutáneo recibieron azatioprina, uno de estos pacientes desarrolló posteriormente un LNH intestinal que fue finalmente la causa de su muerte.

Las infecciones virales que mas frecuentemente se asocian al desarrollo de neoplasias son las infecciones por EBV, HSV 8 y a últimas fechas el VBK (15,16,18) . En esta serie en un solo caso se encontró serología positiva para CMV en el donador:

en el caso del receptor se desarrollo infección viral en 6 de los 7 pacientes: 2 HSV, 2 Herpes Zoster, 1 CMV y 1 VHC.

Solo un paciente recibió terapia de inducción con anticuerpos monoclonales (basiliximab), por lo que no se pudo establecer una relación entre esta y la aparición de neoplasias.

Dos pacientes desarrollaron rechazo agudo el tratamiento se dio en base a esteroide, por lo que no se encontró una relación directa entre el rechazo y su tratamiento de rescate y la aparición de neoplasias ⁽⁸⁾ .

Solo se disponia de datos en cuanto al HLA en un caso por lo que tampoco se pudo concluir nada a este respecto.

CONCLUSION.

Consideramos que pese al escaso número de casos para apoyar nuestro estudio, es posible ver la relación entre factores de riesgo ya conocidos y el desarrollo de neoplasias en pacientes transplantados. El tipo de neoplasias que se presentan, la evolución y la asociación a determinados inmunosupresores son claros sin embargo no fue posible tener acceso a otros datos interesantes (HLA donador y receptor, serologías, etc). Creemos amerita un estudio de mayor profundidad para determinar por que existe una aparición mas temprana de las neoplasias en cuanto a la edad de el paciente y tiempo de inmunosupresión

BIBLIOGRAFIA.

1. Danovitch, Gabriel M. Handbook of Kidney Transplantation. 3rd Edition. 2001. Lippincott Williams & Wilkins
2. Winkelhorst J.T., Brokelman W.J., Tiggeler R.G. et al. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *EJSO* 2001; 27: 409-413
3. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003; 185: 229-240.
4. Trivedi M, Agrawal S, Muscato M, et al. High Grade, synchronous colon cancers after renal transplantation: Were immunosuppressive drugs to blame ? *AJG* 1999; 94 (11) 3359-3361.
5. Saidi RF, Dudrick PS, Goldman MH, et al. Colorectal cancer after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35(4) 1410-1412.
6. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *The Lancet* 2000; 35 1886-1887.
7. Knecht H, Berger C, Rothenberger S, Odermatt BF, et al. The role of Epstein-Barr virus in neoplastic transformation. *Oncology* 2001; 60(4) 289-302.
8. Jamil B, Nicholis K, Becker GJ, et al. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 68(10) 1597-1603.
9. Melosky B, Karim M, Chui A, et al. Lymphoproliferative disorders after renal transplantation in patients receiving triple or quadruple immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 1992; 2 (12 suppl) 290-294.
10. Zavos G, Bokos J, Papaconstantinou J, et al. Study of " de novo " malignancies among greek renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2003; 35(4) 1399-1403.
11. Lutz J, Heemann U. Tumors after kidney transplantation. Current opinion in urology. 2003; 13(2) 105-109.
12. Haberal M, Karayal H, Emiroglu R, et al. Malignant tumors after renal transplantation. *Artificial organs*. 2002; 26(9) 778-781.

13. Michael J, Greenstein S, Schechner R, et al. Primary intestinal posttransplant T-cell lymphoma. *Transplantation*. 2003; 75(12) 2131-2132.
14. Tremblay F, Fernandez M, Fadi Habbab, et al. Malignancy alter renal transplantation: Incidence and Role of type of immunosuppression. *Annals Surgical Oncology*. 2002; 9 785-788.
15. Hirsch H, Steiger J. Polyomavirus BK. *The Lancet*. 2003; 3(10) 611-623.
16. Lorenzo F, Fraser R, Gaboury L, et al. Epstein Barr virus associated pulmonary leiomyosarcoma arising twenty-nine years after renal transplantation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 126 (3) 877-879.
17. Gonzalez Martin, Garcia Buitron. *Transplante renal*. España 2000. Aula Medica Ediciones
18. Pedotti p, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: Results from the north Italy transplant program. *Transplantation*. 2003, 10 (76) 1448-1451.

ANEXOS.

TABLA 1. NEOPLASIAS DESARROLLADAS EN TRANSPLANTADOS

No transplantados	No. Neoplasias	No. linfomas	No. ca. cutáneos	Ca mama	Ca vejiga
450	8	3	3	1	1

TABLA 2. EDAD PROMEDIO Y TIEMPO INMUNOSUPRESIÓN.

TIPO DE TUMOR	NO. DE CASOS	%	TIEMPO INMUNOSUPRESIÓN	EDAD PROMEDIO	MUERTES
1.- LNH - INTESTINO DELGADO	2	25	59 MESES	41 AÑOS	2
- RIÑÓN NATIVO	1	12.5	27 MESES	54 AÑOS	0
2.- CA EPIDERMIOIDE CUTÁNEO	3	37.5	91.6 MESES	54.3 AÑOS	0
3.- CÁNCER DE MAMA	1	12.5	19 MESES	28 AÑOS	0
4.-TUMOR NEUROENDOC RINO DE VEJIGA	1	12.5	227 MESES	46 AÑOS	0
	8		84.7 meses	45.2 años	2

TABLA 3. Inmunosupresores utilizados (rechazo agudo, esquemas diarios).

Tumor	Ciclosporina	Ciclofosfamida	Prednisona	Azatioprina	MMF	sirolimus	No farmacos
Ca mama	1		1	1		1	3 a 4
LNH riñón nativo	1		1		1	1	3 a 4
Ca epidermoide LNH intestinal	1		1	1			3
Carcinoma vejiga		1	1	1			2 a 3
Ca epidermoide	1		1	1			3
Ca epidermoide	1		1	1			3
LNH intestinal	1		1	1	1		3 a 4
	6	1	7	6	2	2	

TABLA 4. INFECCIONES Y SEROLOGIA VIRAL

Tumor	Serología	Infección	Tipo
Ca mama	negativa	Si	Herpes Zoster
LNH riñón nativo	negativa	Si	CMV
Ca epidermoide LNH intestinal	negativa	Si	HSV orai y genital
Ca neuroendócrino vejiga	negativa	Si	VHC
Ca epidermoide	negativa	Si	HSV
Ca epidermoide LNH intestino delgado	negativa	Si	Herpes Zoster
	negativa	No	