



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Neoplasias malignas en pacientes trasplantados renales en el
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán entre 1967 y 2012”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. PAOLA MERCHÁN ALVEAR

TUTOR DE TESIS

DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

MÉXICO D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Sergio Ponce de León
Director de Enseñanza

Dr. Eucario León Rodríguez
Profesor Titular del curso de Oncología Médica

Dra. Alejandra Armengol Alonso
Asesora de Tesis
Profesor adjunto de Oncología Médica

Agradecimientos

Nada de esto hubiera sido posible sin el apoyo de quienes amo, gracias a mi familia por el apoyo constante durante este arduo camino, pero sobre todo gracias David por haber sabido comprender y aceptar todas las dificultades que ha implicado, por ti todo mi esfuerzo y para ti todos mis logros.

Mis sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que han intervenido en mi formación y han contribuido a que logre mis metas. Dr. Eucario León gracias por confiar en mi al haberme permitido iniciar este proceso y haberme apoyado durante el camino para convertirme en oncóloga. A mis tutores Roberto, David y Alejandra, gracias por las enseñanzas y el compromiso demostrado durante mi período de formación y sobre todo gracias por esa entrega al transmitir su experiencia.

Dra. Alejandra Armengol, no tengo palabras para agradecer el apoyo continuo e invaluable sin el cual no hubiera sido posible concluir este trabajo de tesis.

ÍNDICE

Resumen.....	7
Introducción.....	10
Epidemiología.....	11
Fisiopatología.....	12
1. Inmunosupresión y transformación maligna.....	12
2. Infecciones virales y riesgo de cáncer.....	14
3. Exposición solar y riesgo de cáncer.....	15
4. Diálisis y riesgo de cáncer.....	15
Características clínicas.....	15
Tratamiento.....	16
Escrutinio.....	17
Planteamiento del problema.....	18
Justificación del estudio.....	20
Hipótesis.....	22
Objetivos.....	23
1. Objetivo principal.....	23
2. Objetivos secundarios.....	23
Materiales y métodos.....	24
1. Diseño del estudio.....	24
2. Problema de estudio.....	24
3. Definiciones.....	24
4. Criterios de inclusión.....	25
5. Criterios de exclusión.....	25
6. Criterios de eliminación.....	26
7. Definición de variables.....	26
Descripción del estudio.....	32
Análisis estadístico.....	33
Resultados.....	34

Características del trasplante renal.....	34
Características de los pacientes con cáncer.....	35
Riesgo de cáncer.....	36
Comparación de subgrupos.....	36
Factores de riesgo para cáncer.....	37
Supervivencia.....	38
Discusión.....	40
Conclusiones.....	46
Referencias Bibliográficas.....	47
Anexos.....	56
Figura1. Algoritmo de inclusión de pacientes.....	56
Tabla 1. Características basales de los pacientes.....	57
Tabla 2. Características del trasplante renal.....	58
Figura 2. Distribución de tumores según histología.....	59
Figura 3. Distribución de tumores por localización.....	59
Tabla 3. Características de las neoplasias malignas.....	60
Tabla 4. Características de las neoplasias más frecuentes..	61
Tabla 5. Características de los pacientes con tumores múltiples.....	62
Tabla 6. Razón de incidencia estandarizada (SIR) para cáncer.....	66
Tabla 7. Comparación por subgrupos.....	66
Tabla 8. Factores de riesgo para cáncer.....	67
Tabla 9. Esquema de inmunosupresión utilizado.....	68
Tabla 10. Análisis multivariado para factores predictores de cáncer.....	68

Tabla 11. Supervivencia global.....	69
Figura 3. Supervivencia global para toda la cohorte.....	69
Figura 4. Supervivencia global por subgrupos.....	70

RESUMEN

Neoplasias malignas en pacientes trasplantados renales en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1967 y 2012

Antecedentes: La aparición de neoplasias malignas ha sido ampliamente reconocida como una complicación en los pacientes trasplantados renales, con un incremento del riesgo de cáncer entre 2 y 4 veces en relación a la población general. Los principales tumores son los de piel y las enfermedades linfoproliferativas, confiriendo un pronóstico peor que en la población general con tumores similares. La capacidad de prevenir y detectar de forma temprana las neoplasias malignas requiere un conocimiento del perfil epidemiológico, sin embargo la información en México es escasa.

Objetivos del estudio: Evaluar la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes trasplantados renales en el INNSZ entre 1967 y 2012 y el tiempo de latencia entre el trasplante renal y el tipo de inmunosupresión

Materiales y métodos: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva. Se identificaron los pacientes trasplantados renales que desarrollaron cáncer y se los comparó con un grupo control de pacientes con trasplante renal sin cáncer, pareados por edad, sexo y tiempo de inmunosupresión. Con fines de comparación se dividió a toda la cohorte en tres grupos: cáncer de piel no melanoma, cáncer no piel y grupo control.

Resultados En el INNSZ, entre agosto de 1967 y diciembre de 2012, se realizaron 1074 trasplantes renales. Con una mediana de seguimiento de 13.5 años se identificaron 94 pacientes con diagnóstico de cáncer (8.75%), con un total de 147 tumores, los cuales se compararon con 150 controles pareados. Las características basales fueron similares entre los dos grupos de estudio, teniendo una mediana de edad al trasplante renal de 34.5 años, el 57% de los pacientes fueron de sexo masculino, el 78% de los pacientes fueron sometidos a trasplante

renal de donador vivo y la función renal al último contacto fue adecuada en el 59% de los pacientes. Se encontraron diferencias entre casos y controles en cuanto al tratamiento inmunosupresor final, con mayor uso de tres drogas en los casos versus los controles (71.3% vs 41.3% $p=0.001$) La mediana del tiempo de inmunosupresión fue de 17 años (10-28), siendo de 12 años (7-20) para los casos y de 13.5 años (8-18) para los controles. La mediana de tiempo de latencia entre el trasplante renal y la aparición de cáncer fue de 8.6 años (3.5-11.9), la principal histología reportada fue carcinoma epidermoide (48.3%), seguido por carcinoma basoceleular (12.9%), linfomas (12.2%) y adenocarcinoma (6.9%); el principal sitio de aparición de los tumores fue en piel (50.3%), seguido por tracto gastrointestinal (11.6%) y tumores ginecológicos (7.4%). Se observó un incremento de tres veces más en el riesgo de cáncer en contraste con la población general (SIR 3.9), estando incrementado el riesgo de forma estadísticamente significativa para linfoma no Hodgkin (SIR 30), cáncer de vejiga (SIR 23), renal (SIR 15), tiroides (SIR 15) y cérvix (SIR 6). El 92.5% de los pacientes recibieron tratamiento para el cáncer. Al dividir a la cohorte en grupos,

no hubo diferencias en el tipo de inmunosupresión ($p=0.65$), el tiempo de inmunosupresión fue mayor para los pacientes con cáncer de piel no melanoma que para los grupos de cáncer no piel y control (17, 12 y 13.5 años respectivamente, $p=0.016$). La supervivencia media para toda la cohorte fue de 25.5 años (23.1-27.8), se encontró que la supervivencia media fue de 26.32 años (23.9-28.7) para el grupo control, 31.9 años (26.7-36) para el grupo de cáncer de piel no melanoma, y 16.21 años (13.9-18.4) para cáncer no piel. En el análisis multivariado encontramos relación significativa entre desarrollo de cáncer y haber tenido un segundo trasplante renal (OR 9.2), uso de esquema de inmunosupresión con tres drogas (OR 5.2) y tiempo prolongado de inmunosupresión (OR 3.5)

Discusión y conclusiones: La mejoría en las técnicas de trasplante y el uso de mejores fármacos de inmunosupresión ha aumentado notoriamente la expectativa de vida de los pacientes trasplantados renales, sin embargo esta ganancia conlleva un riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Se encontró un incremento

en el riesgo de cáncer de 3 veces en relación a la población general, con una incidencia del 8.75% de tumores malignos, siendo los tumores de piel los más frecuentes. La supervivencia de los pacientes trasplantados renales que desarrollan cáncer en otros sitios diferentes a la piel disminuyó notoriamente, lo que plantea la necesidad de crear un programa de escrutinio y diagnóstico temprano de cáncer en este grupo particular de pacientes.

Neoplasias malignas en pacientes trasplantados renales en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1967 y 2012

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se ha convertido en el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), ya que incrementa la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes con ERCT, además con la mejoría en el rechazo agudo y crónico del injerto constituye un método más costo efectivo que el tratamiento sustitutivo con diálisis ^[1,2].

Las nuevas drogas inmunosupresoras han mejorado la supervivencia en los pacientes trasplantados renales, llegando a 95% a 2 años, lo cual ha cambiado el perfil epidemiológico en cuanto a las complicaciones; actualmente los eventos cardiovasculares, las infecciones y el desarrollo de neoplasias malignas son las principales causas de morbi-mortalidad en estos pacientes ^[3,4].

Las neoplasias malignas han superado a las otras patologías como causa de muerte post trasplante renal en la última década ya que la muerte por eventos cardiovasculares e infecciones han disminuido dramáticamente debido a una combinación de programas de escrutinio, profilaxis y manejo agresivo de los factores de riesgo ^[5]. En contraste a esto la detección temprana, la prevención y el tratamiento del cáncer están pobremente entendidos y utilizados en los pacientes trasplantados renales ^[6].

La aparición de cáncer de novo causa una mortalidad significativa a corto y largo plazo, pudiendo aportar con un 30% de las causas de muerte en los receptores de injertos renales con un seguimiento mayor a 20 años ^[7].

EPIDEMIOLOGÍA

Existen diversas series de revisión epidemiológica, en las que se ha encontrado un incremento del riesgo de cáncer en pacientes receptores de trasplante renal entre 2 a 4 veces en relación a la población general en el mismo grupo de edad y sexo ^[8-10]. La incidencia reportada de neoplasias de novo es variable, con un rango entre el 1% y el 15.4% a 10 años de seguimiento ^[11-18] y hasta 46% con un seguimiento de 20 años ^[19].

Los tumores encontrados con mayor frecuencia son piel no melanoma en alrededor del 40% de pacientes, tracto urinario 22%, linfoma 16%, tracto digestivo 12%, mama 10%, sarcoma de Kaposi 10% y melanoma 10% ^[15].

En el estudio de Engels et al ^[20] se encontró una razón de incidencia estandarizada (SIR), para cáncer de 2.10 comparado con la población general, con un exceso absoluto de riesgo (EAR) de 719 casos por 100.000 personas-año.

Se ha reportado un incremento significativo del riesgo en más de 30 diferentes sitios primarios. Los tumores con un incremento de riesgo en relación a la población general incluyen los siguientes: ^[20].

- Sarcoma de Kaposi SIR 61 y EAR 15
- Cáncer de piel no melanoma SIR 13.9 y EAR 22
- Linfoma No Hodgkin SIR 7.5 y EAR 168
- Hígado SIR 11.6 y EAR 9.6
- Ano SIR 5.8 y EAR 9.6
- Vulva SIR 7.6 y EAR 6.5
- Labio SIR 16.8 y EAR 16
- Pulmón SIR 2.0 y EAR 85
- Riñón SIR 4.7 y EAR 76
- Colorrectal SIR 1.2 y EAR 15.8
- Páncreas SIR 1.5 y EAR 6.4

- Linfoma de Hodgkin SIR 3.6 y EAR 7.9
- Melanoma SIR 2.4 y EAR 29

El incremento del riesgo parece ser mayor para carcinoma epidermoide, especialmente piel, labio y cérvix y para neoplasias asociadas a infecciones virales, como el sarcoma de Kaposi y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, estando íntimamente relacionado con la inmunosupresión [6, 21].

FISIOPATOLOGÍA

Los tumores malignos luego del trasplante renal pueden desarrollarse por tres vías diferentes: 1. Aparición de tumores de novo asociado al receptor, 2. Recurrencia de un tumor previo en el receptor y 3. Transmisión del cáncer del donante [21].

En relación a la aparición de tumores de novo se han encontrado varios mecanismos asociados, incluyendo factores genéticos, exposición solar, tipo, intensidad y duración del tratamiento inmunosupresor, infecciones virales concomitantes y diálisis pre-trasplante [2, 22].

1. INMUNOSUPRESIÓN Y TRANSFORMACIÓN MALIGNA

Para evitar el rechazo del injerto renal es necesario utilizar tratamiento inmunosupresor múltiple [23]. Varios autores han postulado que los fármacos inmunosupresores serían la causa del incremento en la incidencia de tumores en los receptores de trasplantes, esta observación está apoyada por el hecho de que los pacientes que reciben terapia inmunosupresora por otras razones (como colagenopatías) tienen un incremento en el riesgo de neoplasias [22].

Diversos mecanismos están involucrados en la aparición de neoplasias malignas asociadas a la inmunosupresión, entre estos: daño directo del ADN, inhibición de su reparación, y aumento en la producción de factores de crecimiento como TGF β y VEGF [24, 25].

Aunque la inmunosupresión es un claro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer luego de un trasplante renal, no se ha podido demostrar que una clase específica de inmunosupresor sea responsable del aumento en la frecuencia de neoplasias ^[26]. Se ha planteado que el aumento del riesgo estaría en relación a la introducción de terapias inmunosupresoras nuevas y más potentes, sin embargo no se ha podido apoyar esta hipótesis en la evidencia epidemiológica, ya que los resultados de los estudios son contradictorios y en muchos de ellos la validez para responder esta pregunta se ve limitada por la distribución desigual de variables confusoras ^[21].

La carcinogenicidad relativa del tipo específico del agente o combinación de agentes inmunosupresores no está bien entendida, esto se debe a que los ensayos clínicos de varias drogas inmunosupresoras no han reportado desenlaces para cáncer, o los receptores de trasplante renal no han tenido el tiempo suficiente de seguimiento para desarrollar neoplasias malignas ^[19].

Existe evidencia basada en modelos preclínicos ^[27] que sugiere que la ciclosporina por sí misma puede promover la progresión a cáncer. In vitro la ciclosporina induce un comportamiento celular invasor y cambios morfológicos; además promueve el crecimiento tumoral en animales inmunodeficientes. Se ha reportado ^[28, 29] mayor riesgo de neoplasias con el uso de triple terapia inmunosupresora.

De igual manera el inhibidor de calcineurina tacrolimus produce estimulación de TGF β 1 ^[30]; existen reportes de aumento del riesgo de tumores malignos con este fármaco, similar a lo visto con el uso de ciclosporina ^[31-33].

En cuanto al uso de inhibidores de mTOR (sirolimus) existe evidencia que sugiere que pueden conferir una disminución del riesgo de cáncer, comparado con otros tratamientos inmunosupresores ^[34, 35]. En el meta-análisis realizado por Knoll et al ^[36] el uso de sirolimus se asoció con una disminución del 40% en el riesgo de cáncer en general (HR 0.60) y una reducción del 56% en el riesgo de cáncer de piel no melanoma (HR 0.44). Los mecanismos de acción planteados incluye inhibición de la proliferación celular al actuar en p70 S6K, inhibe la producción de

IL-10, bloquea la actividad del ciclo celular al actuar sobre las ciclinas e inhibe la linfangiogénesis a través de la vía del VEGF A y C [30 37].

El micofenolato mofetilo, un fármaco antimetabolito utilizado para inmunosupresión en pacientes trasplantados renales, actúa a través del bloqueo enzimático de la biosíntesis de purinas, por lo que podría tener un efecto antiproliferativo [38], sin embargo estudios poblacionales [39, 40] han dado resultados contradictorios en cuanto a la disminución riesgo de neoplasias post trasplante renal.

Así mismo existe discusión respecto al aumento del riesgo de neoplasias linfoproliferativas en pacientes que reciben anticuerpos monoclonales o policlonales como terapia de inducción o rescate [21], Opelz y Henderson [41] reportaron un incremento en el riesgo de linfomas (HR 1.80) en aquellos pacientes que recibieron anticuerpos antilinfocitos.

2. INFECCIONES VIRALES Y RIESGO DE CÁNCER

Las infecciones virales pueden tanto iniciar como promover la carcinogénesis, esto a través de la inducción de inflamación crónica y formación de radicales libres de oxígeno, que lleva finalmente a daño en el ADN; además los virus pueden transformar directamente las células al insertar oncogenes activos en el genoma del huésped o al inhibir los genes supresores tumorales [42]. Los virus frecuentemente asociados al desarrollo de neoplasias son Epstein Barr (EBV), papiloma humano (HPV), virus de hepatitis B y C (HBV y HCV) y Herpes 8, (HHV-8) [43].

Se ha reportado aumento de riesgo de presentar cáncer en relación a infecciones virales, especialmente sarcoma de Kaposi (RR 199), linfoma de Hodgkin (RR 19), linfoma no Hodgkin (RR 15), cáncer anal (RR 55) y hepatocarcinoma (RR 1.4) [44].

La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones con virus pro-oncogénicos, por lo que la coinfección ha sido asociada al desarrollo de cáncer en los pacientes trasplantados renales [4]. La infección por VEB está asociada con linfomas, HHV-

8 se asocia a sarcoma de Kaposi, HPV se asocia con cáncer de piel, cérvix, pene y ano-genital ^[21].

3. EXPOSICIÓN SOLAR Y RIESGO DE CÁNCER

El tumor sólido más frecuente en los pacientes trasplantados, contando cerca del 40%, es el cáncer de piel, en particular el carcinoma escamoso y basocelular ^[8]. La exposición solar, a través del daño oxidativo al ADN por la radiación ultravioleta, es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar cáncer de piel en la población general, se ha notado que también incrementa el riesgo en pacientes receptores de trasplante renal con un HR 5.15 ^[45-47].

4. DIALISIS Y RIESGO DE CÁNCER

Existen varias alteraciones metabólicas durante la insuficiencia renal avanzada, que se corrigen de forma incompleta y pueden exacerbarse durante la diálisis, que podrían estar relacionadas al mayor riesgo de cáncer. Entre estas, cobra especial importancia la alteración del sistema inmune, daño al ADN por estrés oxidativo, menor capacidad de reparación del ADN, y liberación de citocinas ^[48].

Existe evidencia ^[49, 50] que sugiere que el uso de diálisis como terapia de la enfermedad renal crónica terminal puede aumentar el riesgo de cáncer, con SIR de 1.4 – 1.8, especialmente en pacientes jóvenes, siendo mayor el riesgo para la aparición de tumores genitourinarios ^[48].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los tumores de novo en pacientes trasplantados renales tienden a aparecer en población más joven de lo habitual, se ha visto que los pacientes trasplantados, entre 25 y 30 años tiene tasas de cáncer similares a aquellos de 50 a 60 años en la población general. La edad al trasplante renal asociado al sexo es un factor de riesgo importante, las mujeres jóvenes presentan un riesgo 23% mayor de

desarrollar cáncer que sus contrapartes masculinos de la misma edad, esta diferencia se pierde después de los 45 años ^[13].

Cuando se consideran todos los tumores, la edad promedio de aparición es aproximadamente a los 40 años y el tiempo de latencia va entre 3 y 5 años postrasplante ^[16, 51]. El tiempo de aparición varía según el tipo de tumor, sin embargo el promedio de tiempo de presentación reportado es: Sarcoma de Kaposi entre 1-2 años, carcinoma epidermoide 5.75 años, tumores ano-genitales 7-9 años, linfomas 4.5 años, cáncer de piel no melanoma 8 años. ^[12, 52, 53].

El pronóstico de los pacientes con cáncer luego de un trasplante renal es peor que en la población general, los tumores malignos en estos pacientes son más agresivos, condicionando una supervivencia menor al compararlos con los pacientes no trasplantados, sin importar el estadio y el tiempo al diagnóstico ^[6, 54].

TRATAMIENTO

La principal duda que surge luego del diagnóstico de un cáncer de novo en un paciente receptor de trasplante renal es el manejo de la inmunosupresión. Por un lado se considera útil reducir o suspender la inmunosupresión para permitir la recuperación del sistema inmune del paciente y facilitar el tratamiento del cáncer, pero por otro lado esto puede llevar a rechazo del injerto renal ^[21].

En ocasiones la reducción de la inmunosupresión es suficiente para favorecer el control de la neoplasia, como en el caso del sarcoma de Kaposi, sin embargo la mayoría de las veces se requiere un tratamiento dirigido a la enfermedad maligna, que en general no difiere al utilizado en la población general ^[21, 28]

ESCRUTINIO

La capacidad de prevenir y detectar tumores sólidos en los pacientes trasplantados renales, particularmente de forma temprana requeriría un programa periódico de escrutinio y una adherencia estricta del paciente al mismo. Existen guías publicadas al respecto en receptores renales por la Sociedad Americana de trasplante ^[11], sin embargo debido a que esta población en particular tiene riesgos competitivos de muerte por otras causas (especialmente cardiovascular) y una expectativa de vida reducida, en comparación a la población general, se ha puesto en duda la validez de estas recomendaciones ^[2].

Dentro del escrutinio para diagnóstico temprano de cáncer en los pacientes trasplantados renales se recomienda, además de los exámenes habituales para la población general ^[11]:

- Autoexamen mensual de la piel, revisión anual por un dermatólogo y referencia temprana ante cualquier lesión sospechosa.
- Examen anual de la región ano-genital, que incluya examen pélvico y estudios citológicos para las mujeres.
- Historia completa y examen físico cada tres meses, particularmente en el primer año post trasplante, en búsqueda de enfermedad linfoproliferativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está ampliamente demostrado que los receptores de trasplante renal tienen un riesgo mayor de padecer cáncer. Se ha reportado un incremento del riesgo de desarrollar tumores malignos 3 a 4 veces mayor que la población general, sin embargo en ciertos tipos específicos de cáncer (como sarcoma de Kaposi, cáncer de vulva y anal), el riesgo llega a ser varios cientos de veces mayor [7, 53, 55, 56].

Este incremento de la incidencia de cáncer fue reconocido a inicios de la década de 1970, y se asoció a la administración de terapia inmunosupresora, sin embargo en aquella época no constituyó un problema real, debido a que existían aspectos más urgentes por enfrentar, como los episodios de rechazo agudo y las infecciones graves [21].

En la actualidad tanto la disfunción y rechazo del injerto renal y los procesos infecciosos se han convertido en fuentes menores de morbi-mortalidad para los receptores de trasplantes, lo que ha ocasionado que el cáncer sea un factor limitante mayor de la expectativa de vida, por lo que su detección y manejo oportuno es crucial para el cuidado de estos pacientes [4].

La supervivencia cáncer específica de los pacientes con trasplantes renales parece ser menor que la de aquellos pacientes no sometidos a trasplante renal; según los datos reportados por Chapman [57] la supervivencia a 5 años para todos los tumores, en la población trasplantada, en Australia y Nueva Zelanda es menor al 10%. Sumado a esto hay que considerar que las opciones terapéuticas se ven limitadas debido a las comorbilidades existentes, especialmente cardiovasculares, y al manejo excesivamente precavido de la quimioterapia e inmunoterapia por el miedo al rechazo del injerto renal y los efectos adversos como la cardio y la nefrotoxicidad [2].

Se han realizado varios esfuerzos en la prevención del cáncer y su diagnóstico temprano [11], sin embargo no existe claridad sobre el beneficio real o la forma adecuada de realizar los programas de escrutinio [2].

La mejor manera de afrontar el problema es conociendo el perfil epidemiológico que presenta. Al respecto existen varias series internacionales [8-11, 19, 20, 47, 58-68] que nos orientan sobre su frecuencia e impacto en la calidad de vida y mortalidad en los pacientes trasplantados, sin embargo existe poca información que compara los factores de riesgo y la evolución de los pacientes con cáncer tomando como controles a los pacientes trasplantados que no han desarrollado neoplasias malignas. Sumado a esto la información existente en nuestro medio y en toda Latinoamérica es escasa [12, 14, 18, 69-73], lo que plantea una importante área de estudio para determinar el perfil epidemiológico de nuestros pacientes, creando así la posibilidad de una mejor vigilancia en los pacientes trasplantados y poder ofrecer detección y tratamiento oportuno a aquellos que desarrollen neoplasias malignas

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), debido a que ha demostrado aumento en la supervivencia y calidad de vida comparado con la terapia sustitutiva con diálisis^[1]. Durante los últimos años, la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido reducir de forma significativa la tasa de rechazo agudo y mejorar los resultados del trasplante renal a corto plazo, se ha reportado una incidencia de rechazo agudo <15% y supervivencia del injerto >90% al año postrasplante^[74]. Con la introducción de nuevos esquemas de inmunosupresión, aunado al mejor manejo de las complicaciones a corto plazo, la esperanza de vida de los pacientes trasplantados renales ha mejorado considerablemente en los últimos años, llevando a que las complicaciones crónicas, como los eventos cardiovasculares y el cáncer, sean la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes^[1].

La aparición de cáncer ha sido ampliamente reconocida como una complicación en los pacientes trasplantados, probablemente en relación a la mayor edad tanto de los donantes como de los receptores y a la mayor supervivencia de estos últimos^[19]. En este contexto es importante recalcar que el curso del cáncer en los pacientes trasplantados se caracteriza por una progresión más rápida, una menor respuesta al tratamiento y un peor pronóstico al compararlos con la población general^[6].

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se ha tratado 1235 pacientes con trasplante renal desde 1967 hasta abril de 2015. Existe un reporte previo^[12] de la incidencia de tumores malignos postrasplante renal en nuestro instituto hasta el año 2000. En 499 trasplantes renales, con un seguimiento promedio de 7.28 años, se encontró una incidencia de 8.28% de neoplasias malignas, siendo los diagnósticos principales carcinoma epidermoide de piel y linfomas, sin embargo, este estudio no tiene un grupo control para comparación.

Nos parece de suma importancia actualizar la investigación previamente mencionada para tener conocimiento de lo que ha ocurrido en los últimos 15 años en nuestro Instituto, si el cambio en los tratamientos inmunosupresores y el uso de inducción previo al trasplante renal han ocasionado cambios en el perfil epidemiológico de estos pacientes.

Consideramos que al contar con los datos que proporcionará esta investigación se pueden plantear estrategias más adecuadas de tamizaje y diagnóstico temprano del cáncer.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- 1) La incidencia de neoplasias malignas de novo en la población con trasplante renal del INCMNSZ será de acorde a lo reportado a la literatura (entre el 1 y 15%)
- 2) El desarrollo de neoplasias malignas impactará negativamente en la supervivencia de los pacientes trasplantados renales, disminuyendo su expectativa de vida, en comparación de los pacientes trasplantados que no desarrollen cáncer.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar la incidencia y pronóstico de las neoplasias malignas de novo en los pacientes incluidos en el programa de Trasplante Renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período comprendido entre agosto 1967 y diciembre de 2012.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1 Comparar la supervivencia de los pacientes trasplantados con diagnóstico de cáncer (grupo de casos) versus pacientes trasplantados sin cáncer (grupo control)

2.2 Determinar los tumores más frecuentes en la población de pacientes trasplantados renales.

2.3 Definir las características demográficas de los pacientes trasplantados renales que desarrollan neoplasias malignas, y compararlos con los pacientes trasplantados renales que no desarrollan cáncer.

2.4 Determinar los factores de riesgo para desarrollar cáncer en la población de pacientes trasplantados renales

2.5 Determinar el tiempo de latencia entre el trasplante renal y la aparición de cáncer.

2.6. Definir si existe asociación entre los diferentes esquemas inmunosupresores y el desarrollo de cáncer

2.7 Valorar si ha existido cambio en la incidencia y el tipo de cáncer con los nuevos esquemas de inmunosupresión.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal, observacional, de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el período de tiempo comprendido entre agosto de 1964 y diciembre de 2012.

El universo está formado por los 1074 pacientes trasplantados renales en el período de tiempo previamente definido.

La muestra estará formada por los casos que se obtendrán de forma consecutiva con todos los pacientes que hayan desarrollado neoplasias malignas. Para la obtención de los controles se realizó una selección de pacientes pareados por edad, sexo y año de trasplante. Se eliminaron a todos los pacientes que fallecieron por complicaciones del trasplante tomando como punto de corte 6 meses post trasplante

3. DEFINICIÓN

3.1 CASOS

Se definió como casos a los pacientes receptores de trasplante renal que desarrollaron cáncer durante su seguimiento.

3.2 CONTROLES

Se definió como controles a los pacientes receptores de trasplante renal que no desarrollaron cáncer durante su seguimiento. Se parearán de acuerdo a la edad, sexo y año de trasplante, en relación 1.5:1 a los casos

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

4.1 CASOS

- Pacientes que tengan registro en el INNSZ.
- Que hayan sido sometidos a trasplante renal en el INNSZ en el período de tiempo entre agosto de 1964 y Diciembre de 2012.
- Que tengan diagnóstico de cáncer (invasor o in situ) durante un tiempo de seguimiento de por lo menos dos años.
- Todas las edades.

4.2 CONTROLES

- Pacientes que tengan registro en el INNSZ.
- Que hayan sido sometidos a trasplante renal en el INNSZ en el período de tiempo entre agosto de 1964 y Diciembre de 2012
- Que no hayan desarrollado cáncer durante un tiempo de seguimiento de por lo menos dos años.
- Todas las edades.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

5.1 CASOS

- Pacientes que hayan desarrollado neoplasias malignas dentro del primer mes del trasplante.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados de cáncer previo al trasplante renal.
- Pacientes en los que no se pueda acceder a la información necesaria para el estudio.

5.2 CONTROLES

- Pacientes en los que no se pueda acceder a la información necesaria para el estudio.

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

6.1 CONTROLES

- Que hubieran fallecido dentro de los 6 primeros meses postrasplante

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se definió como variable dependiente o desenlace, la presencia de cáncer en pacientes con trasplante renal. Todas las demás variables fueron definidas como independientes.

Variable	Definición	Tipo	Escala	Indicador
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	-Masculino -Femenino
Edad	Número de años cumplidos al	Cuantitativa	Continua	-Años cumplidos

	momento de estudio			
Nivel socioeconómico	Medida socioeconómica asignada por trabajo social en el INNSZ	Cuantitativa	Continua	-1 al 7
Exposición solar laboral	Trabajo con exposición solar	Cualitativa	Nominal	Si No
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Alcoholismo	Consumo de alcohol	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Antecedentes familiares	Antecedentes de cáncer en los familiares de primer y segundo grado	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Comorbilidades	Presencia de otras patologías crónicas además de la causa de ERCT y cáncer	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Número de comorbilidades	Número de patologías concomitantes	Cuantitativa	Continua	-Número
Serología para virus de hepatitis	Resultado de la prueba serológica para virus B (VHB) y virus C de hepatitis (VHC)	Cualitativa	Nominal	-Negativo -Positivo para VHB -Positivo para VHC -Positivo para VHB y VHC
Serología para citomegalovirus	Resultado de la prueba serológica	Cualitativa	Nominal	-Positiva -Negativa

	para citomegalovirus (CMV)			
Causa de la insuficiencia renal	Patología que llevó al paciente a insuficiencia renal	Cualitativa	Nominal	-Tipo de patología
Tipo de diálisis	Tipo de tratamiento sustitutivo al que fue sometido el paciente antes del trasplante	Cualitativa	Nominal	-Peritoneal -Hemodíalisis
Tiempo de diálisis	Tiempo durante el cual el paciente estu vo sometido a terapia sustitutiva antes del trasplante	Cuantitativa	Continua	-Número de Meses o años
Edad al trasplante renal	Años cumplidos al momento del trasplante	Cuantitativa	Continua	-Años cumplidos
Número de trasplantes	Número de trasplantes renales a los que ha sido sometido el paciente	Cuantitativa	Continua	-1 -2
Tipo de donador	Fuente de la que se obtuvo el injerto renal	Cualitativa	Nominal	-Vivo -Cadavérico
Inducción	Uso de medicación inmunomoduladora temprana para prevención del	Cualitativa	Nominal	-Si -No

	rechazo hiperagudo o agudo			
Inmunosupresión	Esquema de tratamiento inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo del injerto renal	Cualitativa	Nominal	-Combinación de fármacos
Cambios inmunosupresión	Cambio en el tratamiento inmunosupresor desde el trasplante	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Numero de cambios	Número de cambios en el esquema inmunosupresor desde el trasplante	Cuantitativa	Continua	-Número
HLA	Identificación de haplotipos compatibles entre donador y receptor	Cuantitativa	Continua	0-2
Función renal	Estado de la función renal al momento de la última valoración del paciente	Cualitativa	Nominal	-Funcional -Rechazo sin diálisis -Rechazo con diálisis
Cáncer	Tumores malignos diagnosticados al menos un mes después del trasplante renal	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Número de	Número de tumores	Cuantitativa	Continua	- Número

tumores	malignos encontrados en el mismo paciente			
Edad al diagnóstico	Edad en años al diagnóstico de cáncer	Cuantitativa	Continua	-Edad en años
Tiempo de latencia	Tiempo transcurrido entre el trasplante renal y el diagnóstico de cáncer	Cuantitativa	Continua	-Años
Tipo histológico	Diagnóstico histológico del (los) tumor (es) malignos (s)	Cualitativa	Nominal	Histología
Extensión	Extensión de la invasión tumoral en relación a la capa basal	Cualitativa	Nominal	-In situ -Infiltrante
Localización	Región anatómica en la que se encuentra localizado el tumor	Cualitativa	Nominal	-Parte del cuerpo
Etapa	Etapa clínica en la que se diagnosticó el cáncer	Cuantitativa	Continua	0-4
Tratamiento	Recibir tratamiento dirigido al cáncer	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Tipo de tratamiento	Tipo de tratamiento recibido para el cáncer	Cualitativa	Nominal	-Tipo de tratamiento

Recaida	El paciente presenta recurrencia tumoral	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Ultima valoración	Fecha de la última valoración del paciente	Cuantitativa	Continua	Fecha
Estatus	Estado en el que se encontró al paciente en la última valoración	Cualitativa	Nominal	-Vivo -Muerto
Muerte por cáncer	El paciente falleció debido a su patología oncológica	Cualitativa	Nominal	-Si -No
Condición final	Estado en el que se encuentra el paciente al momento del estudio	Cualitativa	Nominal	-Vivo sin cáncer -Vivo con cáncer -Muerto sin cáncer -Muerto con cáncer -Perdido

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Para la realización del estudio se utilizó la base de datos de la cohorte prospectiva de los pacientes trasplantados renales en el INNSZ, se revisó si existía un diagnóstico de neoplasias en todos los pacientes incluidos en el programa de trasplante durante el período de tiempo establecidos para definir los casos y luego se pareó de la forma previamente fijada para aparear los controles.

Para la obtención de las datos del estudio se utilizó la base de datos previamente mencionada, en la que se realizó una búsqueda de las variables definidas y se complementó la información faltante mediante revisión del expediente del paciente físico y electrónico; tanto en los casos como en los controles.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y proporciones. Se utilizó prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para evaluar diferencias entre ellas. Las variables continuas se evaluaron mediante la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov para conocer su distribución. Para las comparaciones bi-variadas se utilizó la prueba de T de Student ó U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos.

Para medir el riesgo relativo de cáncer en los pacientes trasplantados renales, calculamos la razón de incidencia estandarizada (SIR) para todos los tumores y para cada tipo de cáncer, a través de la comparación de los casos observados / casos esperados, por sexo, basados en los reportes de incidencia para la población mexicana del Globocan 2012. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC95%) para cada SIR usando un método exacto que asume que los casos observados siguen una distribución de Poisson

La supervivencia global y cáncer específica fue analizada por el método de Kaplan-Meier, las curvas fueron contrastadas mediante la prueba de log rank.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para identificar aquellas variables independientes de riesgo para cáncer, se calcularon el OR y sus intervalos de confianza al 95%.

Para todos los resultados de la estadística inferencial se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v 21.0

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se realizan trasplantes renales desde agosto de 1967, hasta abril de 2015 se llevaron a cabo un total de 1235 trasplantes. Durante el período de seguimiento del estudio, comprendido entre agosto de 1967 y diciembre de 2012, se realizaron 1074 trasplantes renales. Con una mediana de seguimiento de 13.5 años (8 - 21.5 años) se encontró 94 pacientes que desarrollaron neoplasias malignas y se parearon con 150 controles, en una relación 1.5:1, basados en la edad al trasplante renal, sexo, tiempo de inmunosupresión y tiempo de seguimiento.. **Figura 1.**

Las características basales de los pacientes fueron comparables entre casos y controles: la mayoría de pacientes fueron de sexo masculino (57.4% casos y 56% controles), la mediana de edad al trasplante renal fue de 34.5 años para los casos y 33 años para los controles, se encontró una mediana de 2 comorbilidades por paciente, siendo las principales hipertensión arterial (84%) y dislipidemia (26%).

Tabla 1.

Características del trasplante renal.

La población del estudio comprendió 244 pacientes, divididos en 94 casos y 150 controles.

La principal causa de insuficiencia renal fue desconocida (48.3%), seguida por glomerulopatía (18.8%), se encontraron más casos de lupus eritematoso generalizado como causa de insuficiencia renal entre los controles. **Tabla 2.**

La mayoría de pacientes recibieron 1 trasplante renal, fue más frecuente la realización de un segundo trasplante entre los casos (13.8%) que entre los controles (2.7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.008$). El donante fue vivo en el 78.7% de los casos y 76.7% de los controles, más de la mitad de los pacientes compartía por lo menos 1 haplotipo con su donante.

Menos del 10% de los pacientes no recibieron tratamiento de sustitución renal previo al trasplante; el tipo de terapia de sustitución realizado con mayor frecuencia fue diálisis peritoneal en los casos (45.7%) y hemodiálisis en los controles (49.4%), sin que existiera diferencia estadísticamente significativa, la mayoría de los pacientes tenía una función renal conservada en el momento de la última valoración. **Tabla 2.**

Características de los pacientes con cáncer.

Se identificaron 94 pacientes (8.75%) que desarrollaron neoplasias malignas, con un total de 147 tumores. Se encontraron hasta 9 tumores en un mismo paciente durante el tiempo de seguimiento. La mediana del tiempo de latencia entre el inicio de la inmunosupresión y la aparición de cáncer fue de 8.6 años (3.5-11.9), Una de las fortalezas de esta cohorte es el tiempo de seguimiento lo que nos permitió observar pacientes con inmunosupresión prolongada y tumores múltiples.

El 81.6% de los tumores fueron infiltrantes, la principal histología fue carcinoma epidermoide (71%), seguido por carcinoma basocelular (19%), linfoma (18%) y adenocarcinoma (6.9%). **Figura 2.** La principal localización de las neoplasias malignas fue piel (49.6%), seguido por tracto gastrointestinal (12.2%) y tumores ginecológicos (7.4%). **Figura 3.** Se logró identificar la etapa en el 78.9% de los casos, con los datos disponibles se encontró que la mayor parte estaban en etapas localizadas (65.3%). El 95.2% de tumores recibieron algún tipo de tratamiento, siendo el más frecuente cirugía (78.2%), se utilizó quimioterapia en el 4.1% de los casos y tratamiento combinado en el 12.2%. Se identificó recaída en el 4% de los tumores. **Tabla 3.**

Entre los 147 tumores encontramos 73 neoplasias malignas en piel (49.6%), de ellas 54 (74%) de estas fueron carcinoma epidermoide y 19 (26%) carcinoma basocelular, con una relación epidermoide:basocelular de 2.8:1. La segunda neoplasia en frecuencia fue linfoma (18 casos), al realizar el análisis de este tipo de tumores encontramos que 15 (83.3%) fueron linfoma no Hodgkin y 3 (16.7%)

fueron linfoma de Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin se presentaron predominantemente en tejido extraganglionar, con mayor frecuencia en tracto digestivo (38.5%) y renal (16.7%) **Tabla 4.**

Entre los 94 casos de cáncer se identificaron 23 pacientes (24.5%) que desarrollaron más de un tumor, siendo en total 75 tumores múltiples; la gran mayoría fueron neoplasias de piel. Las características y supervivencia de los pacientes que desarrollaron tumores múltiples pueden verse en la **Tabla 5.**

Riesgo de cáncer

Comparamos el riesgo de desarrollar cáncer entre los pacientes trasplantados renales y la población general, para lo cual utilizamos la razón de incidencia estandarizada (SIR).

Debido a que no contamos datos sobre la incidencia en la población general de cáncer de piel en México lo excluimos del análisis con SIR.

Encontramos incremento significativo en el riesgo para todos los tumores (excepto piel no melanoma) con un SIR de 3.9, manteniéndose estadísticamente significativo al realizar el análisis por sexo, encontrando para los hombres un SIR de 7, y de 3 para las mujeres. Al realizar el análisis para los tumores más frecuentes encontramos incremento significativo para linfoma (SIR 30), cáncer de vejiga (SIR 23), cáncer renal (SIR 15), cáncer de tiroides (SIR 15) y cáncer de cérvix (SIR 6). **Tabla 6.**

Comparación por subgrupos

Con fines comparativos se dividió a la población en tres subgrupos: cáncer de piel no melanoma (31 pacientes), cáncer no piel (63 pacientes) y grupo control (150 pacientes).

El tiempo de seguimiento fue similar para los tres grupos de estudio, 17 años para el grupo de cáncer de piel no melanoma, 13.3 años para el grupo de cáncer no piel y 13 años para el grupo control. La mayoría de pacientes fueron de sexo masculino, sin diferencia entre los grupos. Se encontró diferencia significativa ($p=0.016$) en la mediana tiempo de inmunosupresión siendo mayor para el grupo de cáncer de piel no melanoma que para los pacientes con cáncer no piel y control (17 años, 12 años y 13.51 años respectivamente); no hubo diferencias en el tipo de tratamiento inmunosupresor inicial ($p=0.65$). Las causas de muerte en el grupo de cáncer no piel fueron cáncer específica, mientras que en los otros dos grupos estuvo asociada principalmente a eventos cardiovasculares y/o infecciosos. **Tabla 7.**

Factores de riesgo para cáncer

Los factores de riesgo estudiados incluyeron antecedentes familiares de cáncer, exposición solar laboral (para cáncer de piel), tabaquismo, alcoholismo, tiempo y tipo de inmunosupresión

Al realizar el análisis por grupos encontramos más frecuentemente antecedentes familiares de cáncer entre los casos (30.9%) que entre los controles (24.7%), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.018$). Se encontró mayor exposición solar laboral en los casos que en los controles (21.3% vs 15.3% respectivamente), sin embargo no alcanzó significancia estadística. El tabaquismo como el consumo de alcohol fue mayor para el grupo control **Tabla 8.**

El tratamiento inmunosupresor en toda la cohorte tuvo una mediana de tiempo de administración de 17 años (10 – 28); no se encontró diferencias entre casos y controles (12 y 13.5 años respectivamente). La inmunosupresión prolongada (≥ 20 años) fue mayor en los casos que en los controles (28.9% vs 18.7% $p=0.044$), siendo un factor de riesgo para mayor incidencia de cáncer.

La minoría de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor de inducción para evitar rechazo agudo (14.9% casos vs 17.3% controles). El esquema inicial de inmunosupresión no fue diferente entre casos y controles ($p=0.46$), la mayoría de pacientes inició con un esquema de tres drogas inmunosupresoras (73%). El esquema con dos drogas preferido fue un antimetabolito + prednisona (26.6%), el esquema con tres drogas incluyó un inhibidor de calcineurina + antimetabolito + prednisona; no hubo pacientes que utilizaran inhibidor de mTOR en el esquema de inmunosupresión inicial **Tabla 9**.

Se encontró una mediana de 1 cambio en el esquema inmunosupresor, posterior al cual quedó sin tratamiento el 7% de la población de estudio, sin diferencias entre los grupos, el 12% recibió una droga, siendo la prednisona el fármaco más utilizado. El uso de inhibidores de mTOR se realizó en la minoría de pacientes, siendo en duplete en el 1% y en triple esquema en el 7.6% de la población estudiada.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el esquema final de inmunosupresión ($p=0.001$) (definido como el esquema que recibieron durante mayor tiempo ya que la mayoría de pacientes tuvo cambios en el tratamiento durante el período de seguimiento) utilizándose un esquema de tres drogas con más frecuencia entre los casos (71.3%) que entre los controles (47.3%) **Tabla 9**.

Realizamos un análisis multivariado en búsqueda de factores predictores de cáncer, encontrando asociación significativa con haber recibido un segundo trasplante renal OR9.2 (2.4-35.1), uso de tres drogas inmunosupresoras OR5.2 (2.5-10.9) y el tiempo prolongado de inmunosupresión (≥ 20 años) OR3.5 (1.5-7.8) **Tabla 10**.

Supervivencia

La supervivencia media para toda la cohorte fue de 25.5 años (IC95% 23.18 - 27.85). **Tabla 11 y Figura 4**.

Al realizar la comparación por subgrupos se encontró una supervivencia media similar para el grupo de cáncer de piel no melanoma (31.39 años) y el grupo control (26.32 años), sin embargo la supervivencia para el grupo de cáncer no piel fue inferior (16.21 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (log rank =0.001) **Figura 5.**

Discusión

Desde que se ha logrado mayor supervivencia del injerto renal y un control adecuado de las complicaciones agudas que ponen en riesgo la vida de los pacientes trasplantados, las complicaciones a largo plazo post trasplante renal han cobrado importancia y múltiples series internacionales han reportado un incremento en el riesgo de neoplasias malignas en este grupo de pacientes comparado con la población general [5-19].

En nuestro estudio la supervivencia de los pacientes postrasplantados renales es larga, encontramos una mediana de 26 años para toda la cohorte, con una frecuencia alta de funcionalidad del injerto renal (alrededor del 60%), , sumado a esto, encontramos que los casos tenían con mayor frecuencia dos trasplantes que los controles (13.8% vs 2.7% $p=0.08$), lo que implica un tiempo prolongado de exposición a fármacos inmunosupresores, y explicaría, en parte, el incremento en el riesgo de aparición de neoplasias malignas en esta población.

Al realizar la comparación entre casos y controles encontramos datos similares en cuanto a la edad al trasplante renal y a la inmunosupresión, lo cual nos confirma un adecuado pareamiento entre los casos y los controles, permitiéndonos sacar conclusiones. Al analizar las causas de insuficiencia renal notamos un número importante de pacientes con lupus eritematoso generalizado, lo cual se explica porque el INCMNSZ es un centro de referencia para el tratamiento de esta patología a nivel nacional.

Encontramos más antecedentes familiares de cáncer entre los casos (30.9% vs 24.7% $p=0.018$). Aunque sabemos que los cánceres familiares, causados por alguna anomalía genética, constituyen sólo el 5% - 10% de todos los tumores [75-76] consideramos que es un factor importante a tener en cuenta en esta población, ya que podría contribuir en el incremento de riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Otro factor que se encontró incrementado entre los casos fue la exposición solar laboral (21.3% vs 15.3%) aunque no alcanzó significancia estadística, probablemente en relación a que no contamos con una medición

cuantitativa sobre la exposición solar. En un estudio realizado en el INCMSZ por el departamento de dermatología [71], que analizó pacientes trasplantados, se midió la exposición solar de manera objetiva y se encontró que la exposición ocupacional >20 horas por semana, confería mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma en los pacientes postrasplantados, con un OR 7.2. Existe amplia información sobre el papel de la exposición solar en la incidencia de los tres principales tipos de cáncer de piel (melanoma, carcinoma basocelular y carcinoma escamoso) [77], por lo que consideramos que es un factor de riesgo modificable, importante sobre el cual se debe trabajar en esta población de pacientes, con la finalidad de disminuir la incidencia de cáncer de piel. En cuanto al tabaquismo, encontramos mayor frecuencia entre los controles (36.2% vs 67.3% $p=0.022$), consideramos que podría tratarse de un sesgo de selección, debido a que los controles no fueron pareados para este factor.

Está bien reconocido que las drogas inmunosupresoras utilizadas para evitar el rechazo del injerto renal en pacientes trasplantados pueden inducir defectos en la respuesta inmune que incrementan el desarrollo de cáncer [80], el mismo que aumenta con la dosis y el tiempo de inmunosupresión. En nuestro estudio encontramos el esquema final de inmunosupresión con tres drogas fue más frecuente en los casos que en los controles (71.3% vs 47.3% $p=0.001$), lo que implica una inmunosupresión más intensa en los pacientes en que desarrollaron cáncer; adicionalmente los inhibidores de calcineurina fueron los más utilizados, con poco uso de inhibidores mTOR (alrededor del 8%). Si bien la carcinogenicidad de cada fármaco inmunosupresor no está bien entendida, existe evidencia que sugiere que los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) por si mismos pueden promover la progresión a cáncer [27-29], mientras que los inhibidores de mTOR (sirolimus) podrían conferir una disminución del riesgo de cáncer comparados con otros fármacos inmunosupresores [34-36]. En nuestra población el acceso a inhibidores mTOR es limitado, por lo que su uso es escaso, lo que puede explicar el que no exista cambios en la incidencia de cáncer en relación a la serie previamente publicada en el INNMSZ [12], hasta el año

2000, en la que encontraron una incidencia de 8.28%, con un seguimiento de 7.28 años.

El uso de fármacos inmunosupresores por largo tiempo ha sido descrito como un factor de riesgo para desarrollar cáncer [5], la mayoría de estudios reportan un seguimiento medio menor a 10 años postrasplante renal, encontrándose que el tiempo de latencia para desarrollo de tumores desde el inicio de la inmunosupresión está entre 3.5 y 6 años [11, 83-86], en nuestra serie el tiempo de medio entre al inmunosupresión y el diagnóstico de cáncer fue de 8 años. Encontramos que el tratamiento inmunosupresor fue largo (mediana 17 años) y el uso prolongado de fármacos inmunosupresores (≥ 20 años) estuvo relacionado de forma significativa con el desarrollo de cáncer (OR 3.5), lo que concuerda con la literatura internacional que ha reportado un seguimiento mayor a 10 años [19, 47, 63, 68, 88], donde la incidencia de cáncer aumenta con el tiempo de inmunosupresión pudiendo ser tan alta como 30% a 15 años; sin embargo no se menciona un punto de corte en el tiempo de inmunosupresión para tomarlo como factor de riesgo. Consideramos que al haber encontrado un punto de corte en el tiempo de inmunosupresión (≥ 20 años) relacionado con el desarrollo de cáncer, nuestro estudio representa un aporte valioso para conocer mejor el perfil epidemiológico del riesgo en este grupo de pacientes.

La incidencia de cáncer encontrada en nuestro estudio es de 8.75%, lo que concuerda con la literatura internacional, donde la incidencia reportada de neoplasias de novo está entre el 1% y el 15.4% [11-18].

El aumento en la incidencia de cáncer en los pacientes postrasplantados está ampliamente establecido, con un incremento reportado del riesgo para todos los tumores (SIR 2.10) [20], siendo en hombres SIR 2.19 y en mujeres SIR 3.01 [89], en nuestro estudio encontramos un incremento de riesgo para todos los tumores superior a lo reportado en series internacionales, llegando a ser SIR 3.9 para toda la cohorte, con SIR 7 en hombres y SIR 3 en mujeres. Los tumores en los que se

encontró un incremento significativo en el riesgo fueron linfoma no Hodgkin, cáncer de cérvix, vejiga, renal y tiroides, con un aumento significativo del riesgo, mayor que lo reportado en la literatura internacional, lo cual podría explicarse por la inmunosupresión sostenida y prolongada (mediana de tiempo de uso 13 años), asociado a esto podría existir infecciones virales oncogénicas (para linfoma y cáncer de cérvix) lo que plantea la necesidad de estudiar en esta población la coinfección con citomegalovirus, virus Epstein Barr y virus de papiloma humano como parte de su abordaje y seguimiento.

Los datos encontrados en cuanto a la frecuencia de aparición de tumores son similares a lo reportado en la literatura, siendo las principales malignidades las de piel y los trastornos linfoproliferativos. Se conoce que en la población general el carcinoma basocelular es la lesión maligna más frecuente de piel, con una relación usual carcinoma epidermoide:basocelular de 1:4, sin embargo en los pacientes trasplantados renales esta relación se encuentra invertida [71,82]. En nuestro estudio encontramos que los tumores de piel más frecuentes fueron carcinoma epidermoide (74%), con una relación carcinoma epidermoide:basocelular de 2.8:1, confirmando los datos previamente reportados por Rodríguez et al. [71], quienes encontraron 76% de carcinoma epidermoide y 24% basocelular en pacientes trasplantados renales. Si bien la supervivencia de los pacientes con cáncer de piel no melanoma no fue diferente a la de los pacientes del grupo control, estos tumores constituyen una fuente importante de morbilidad, consideramos que se requiere un programa de educación, prevención y detección temprana del cáncer de piel con la intención de disminuir su incidencia en esta población de alto riesgo.

El linfoma no Hodgkin forma parte del espectro de los desórdenes linfoproliferativos postrasplante, una entidad clínica ampliamente descrita, asociada a infección por virus Epstein Barr [90], ocupando el segundo lugar en frecuencia en pacientes trasplantados, ocurriendo hasta en el 10% de ellos. Hasta dos tercios de los casos pueden tener involucro extraganglionar, principalmente en el injerto renal, pulmón, intestino delgado y sistema nervioso central [91-93], lo que concuerda con lo encontrado en nuestro estudio donde el linfoma fue el segundo

tumor en frecuencia y la mayor parte de pacientes tenían presentación extraganglionar.

Existe poca información reportada sobre el desarrollo de múltiples tumores malignos primarios en el mismo paciente [58,80,81], definida como cada tumor sólido, con diagnóstico histopatológico de malignidad, topográficamente distinto y que no sea considerado metástasis del primario conocido [58], sin embargo es esperable que esta condición sea vista con más frecuencia a través de los años, ya que una vez que un paciente trasplantado desarrolla un tumor y se recupera del mismo, al continuar recibiendo inmunosupresión, el riesgo de desarrollar nuevas malignidades es potencialmente mayor [80]. Encontramos datos similares a los reportados por Santagelo et al [58], quienes en su estudio mencionan una incidencia de cáncer de 6.4% entre 1200 pacientes con trasplante renal, 31% de sus casos desarrollaron tumores múltiples, siendo en su mayoría tumores de piel; en nuestro estudio, durante el tiempo de seguimiento identificamos a 23 pacientes (24.5%) que desarrollaron más de un tumor (hasta 9 tumores en el mismo paciente), con un total de 75 tumores múltiples, en su mayoría de piel no melanoma. La evidencia existente hasta el momento [58,80,81] no nos permite concluir que el desarrollo de tumores múltiples constituya un problema asociado a la inmunosupresión, sin embargo todo parece indicar que lo será en un futuro cercano, lo que cobra gran relevancia al momento de identificar factores de riesgo como infecciones oncovirales y factores oncogénicos ambientales (como exposición solar, tabaquismo y alcoholismo) y plantear programas estrictos de seguimiento y diagnóstico temprano, con mayor énfasis en aquellos pacientes que han sobrevivido a un primer tumor.

En cuanto a la supervivencia global encontramos un impacto importante en los pacientes que desarrollaron cáncer distinto a piel, con una disminución de 10.11 años en la expectativa de vida de en relación al grupo control; si consideramos que la mayoría de pacientes se diagnosticaron de cáncer en etapa localizada o localmente avanzada (72%), esta disminución en la supervivencia podría

explicarse por una mayor agresividad en la biología tumoral y/o infratratamiento oncológico. En esta serie encontramos que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento local con cirugía (78.2%), pero el tratamiento oncológico con quimioterapia, radioterapia o tratamiento combinado se administró en la minoría de pacientes (4.1%, 0.7% y 12.2% respectivamente), lo que nos indica que el tratamiento sistémico podría haber sido subutilizado, y en parte explicaría el impacto tan importante encontrado en supervivencia en los pacientes que desarrollaron cáncer no piel. El infratratamiento oncológico podría explicarse por el temor a administrar terapias agresivas por el uso concurrente y necesario de la inmunosupresión o las posibles comorbilidades esperadas en este grupo de pacientes, sin embargo no contamos aún con los datos para observar si estos pacientes tuvieron disminución en la intensidad de la inmunosupresión cuando se realizó el diagnóstico de cáncer. Por último consideramos importante mencionar que podría existir una subvaloración de la etapa del cáncer debido a la depuración renal y/o comorbilidades, de manera que las etapas localizadas o localmente avanzadas en realidad podrían haber tenido enfermedad avanzada, lo que podría explicar la pobre supervivencia global.

Todas estas interrogantes abren la posibilidad de un nuevo estudio para determinar los factores de mal pronóstico y/o infratratamiento oncológico en esta población.

Conclusiones

En nuestra población de pacientes trasplantados renales existe un incremento del riesgo de desarrollar cáncer 3 veces mayor que en la población general, con una incidencia de 8.75% de tumores malignos, siendo los más frecuentes cáncer de piel y trastornos linfoproliferativos. Encontramos que el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer fue la intensidad de la inmunosupresión. Otros factores asociados fueron: el uso de tres drogas, tiempo prolongado de inmunosupresión y un segundo trasplante . Como lo habíamos previsto la población de pacientes trasplantados renales que desarrolló cáncer (no piel) tuvo una supervivencia menor a sus contrapartes sin cáncer.

Consideramos importante esta información ya que nos permite proponer crear un programa de vigilancia estrecha en los pacientes trasplantados con el objetivo de prevenir o detectar tempranamente las neoplasias malignas que puedan desarrollar, consideramos importante educar a los pacientes para que lleven un autoexamen de la piel de forma periódica y por nuestra parte brindar por lo menos una consulta médica anual para examen físico completo de la piel, en búsqueda de signos y síntomas de trastornos linfoproliferativos y realización de examen físico pélvico y Papanicolaou. Consideramos igualmente importante que, una vez diagnosticado cáncer, se debe realizar la discusión de cada caso en un grupo multidisciplinario para evitar infraestadaje e infratratamiento oncológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thiruchelvam P. Renal Transplantation. *BMJ* 2011; 243: d7300 doi: 10.1136/bmj.d7300 (Published 14 November 2011).
2. Wong G, Chapman J. Cancers after renal transplantation. *Transplant Reviews* 2008; 22: 141-149.
3. Marcén R Immunosuppressive Drugs in kidney transplantation. *Drugs* 2009; 69 (16): 2227 – 2243.
4. Flechner S. Cancer and Renal Transplantation. *Advanced Studies in Medicine* 2007; 7 (13): 411-419.
5. Chapman J, Webster A, Wong G. Cancer in the Transplant Recipient *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a015677
6. Wong G, Chapman J, Cragin J. Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney International* 2014; 85: 1262-1264.
7. Amado A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 56: 71-85.
8. Vadjic C, Van Leeuwen M. Cancer incidence and risk factors after renal transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125 (8): 1747-1754.
9. Collet D, Mumford L, Banner N, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10 (8): 1889-1896.
10. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *British Journal of Cancer* 2003; 89 (7): 1221-1227.
11. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Wong C. Cancer after kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 905-913.
12. Gómez-Roel X, León-Rodríguez E. Neoplasias Malignas en receptores de Trasplante Renal. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57 (2): 225-229.

13. Webster A, Craig J, Simpson J, et al. Risk of Cancer after kidney transplantation: A Cohort Study of 15.138 recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 2140-2151.
14. Pérez-Granados E. Prevalencia de Neoplasias en Receptores de Trasplante renal 2002 – 2010. Tesis de Grado para Maestría en Ciencias en Investigación Clínica.
15. Piselli P, Serraino D, Sandrini S, et al. Risk of the novo cancers after transplantation: Results from a Cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 336-344.
16. Watorek E, Boratynska M, Smolska D, et al. Malignancy after renal transplantation in the new era of immunosuppression. *Ann Transplant* 2011; 16 (2): 14-18.
17. London J, Farmery S, Will E, et al. Risk of Neoplasia in Renal Transplant Patients. *Lancet* 1995; 346: 403-406.
18. Jimenez J, Herrera N, Mayo A, et al. Cáncer de Novo en receptores de trasplante renal. Camagüey 1991-2000. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Cuba.
19. Gallagher M, Kely P, Jardine M, et al. Long Term Cancer Risk of Immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852-858
20. Engels E, Pfeiffer R, Faumeni J, et al. Spectrum of cáncer among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306 (17): 1891-1901.
21. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 1582-1588.
22. Venyo A, Al-Hammadi A. Malignancy after Renal Transplantation: A review of the literature. *WebmedCentral TRANSPLANTATION* 2012; 2 (3): VMC003186
23. Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1-7.

24. Buell J, Gross T, Woodle E. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (supp 2): S254-264.
25. Swann P, Waters T, Moulton D, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science* 1996; 273 (5728): 1109-1111.
26. Torres R. Neoplasias y Trasplante Renal, impacto de nuevos esquemas de inmunosupresión. *Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial* 2007; 1; 29-47.
27. Hojo M, Morimoto T, Asano M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 37: 530-534.
28. Penn I, First M. Development and incidence of cancer following cyclosporine therapy. *Transplant Proc.* 1986; 18: 210-215.
29. Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, et al. Malignancy after Renal transplantation; Incidence and role of type of immunosuppression. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9 (8): 785-788.
30. Guba M, Graeb C, Jauch K, Geissler E. Pro and anticancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *TRANSPLANTATION* 2004; 77 (12): 1777-1782.
31. Imao T, Ichimari N, Takahara S, et al. Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients. *Cancer* 2007; 109 (10) 2109-2115.
32. Schumacher G, Oidtmann M, Rosewicz S, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth. *Transplant Proc* 2002; 34: 1392.
33. Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus based protocols or cyclosporine based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 2003; 80: 1141.
34. Kahan B, Yakupoglu Y, Schoenberg L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 749-758.

35. Campistol J, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation, *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589.
36. Knoll G, Kokolo M, Mallik R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014;349 g6679 doi: 10.1136/bmj.g6679 (Published 24 November 2014)
37. Huber S, Bruns C, Schmidt G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int* 2007; 71 (8): 771-777.
38. Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer* 2005;5: 4-15.
39. Robson R, Cecka J, Opelz Z, et al. Prospective registry based observational cohort study of the long term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.* 2005; 5 (12): 2954-2960
40. O'Neill J, Edwards L, Taylor D. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1186-1191
41. Opelz G, Henderson R. Incidence of Non-Hodgkin lymphoma In kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 1514-1516.
42. Kuper H, Adami H, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248: 171-183.
43. Carrillo-Infante C, Abbadessa G, Bagella L, Giordano A. Viral infections as cause of cancer (Review). *International Journal of Oncology* 2007; 30: 1521-1528.
44. Silverberg M, Chao C, Leyden W, et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication and the Risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12): 2551-2559.

45. Ramsay H, Fryesr A, Hawley C, Smith A et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3): 397-406.
46. Gilchrest B, Eller M, Geller A, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *New England Journal of Medicine* 1999; 340 (17): 1341-1348.
47. Fuente M, Sabat M, Rooca J, et al. A prospective study of the incidence of skin cancer and it risk factors in a spanis Mediterranean population of kidney transplant recipients. *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 1221-1226.
48. Mandayam S, Shahiinian V. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer?. *J Nephrol* 2008; 21: 166-174.
49. Hssuen-Fu L, Yi Hwei L, Chich-Hsein W, et al. Increased risk of cancer in chonic dialysis patients: a population based cohort study in Taiwan. *Neprol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (4): 1585-1590.
50. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *The Lancet* 1999; 354 (9137): 93-99.
51. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from de North Italy transplant program. *Transplantation* 2003; 76 (10): 1448-1451.
52. Euvrad S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transnsplantation. *New England Journal of Medicine* 2003; 348 (17): 1681-1691.
53. Penn I. De novo malignances in pediatric organ transplant recipients. *Pediatric Transplant* 1998; 2 (1): 56-63.
54. Miao Y, Everly J, Gross T, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347-1359.
55. Sheil A. Organ Transplantation and malignancy: inevitable linkage. *Transplant Proc* 2002; 34: 2436-2437.

56. Fairley C, Sheil A, McNeil J, et al. The risk of anogenital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol* 1994; 41: 101-105.
57. Chapman J, Webster A. Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 25th annual report; 2002.
58. Santangelo M, Criscitiello C, Renda A, et al. Immunosuppression and Multiple Primary Malignancies in Kidney-Transplanted Patients: A Single-Institute Study. *BioMed Research International* 2014; Article ID 183523.
59. Karamchandani D, Arias-Amaya R, Donaldsson N, et al. Thyroid cancer and renal transplantation a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 159-167.
60. Anaya F, Escribano G, Hernández C. Incidencia y tratamiento de neoplasias después del trasplante renal. *Nefrología* 1995; 15 (3): 42-50.
61. Park G, Chang S, Won C, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: An 18-year single center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 465-472.
62. Ponticelli C, Cucchiari D. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol* 2014; 27: 385-394.
63. Ng J, Cumming S, Leung V, et al. Accrual of non-melanoma skin cancer in renal-transplant recipients: Experience of a Victorian tertiary referral institution. *Australian Journal of Dermatology* 2014; 55: 45-48.
64. Öhman J, Rexius H, Mjörnsted L, et al. Oral and lip cancer in solid organ transplant patients – A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncology* 2015; 51: 146 – 150.
65. Nelissen C, Lambrecht M, Nevens F, et al. Noncutaneous head and neck cancer in solid organ transplant patients: single center experience. *Oral Oncology* 2014; 263-268
66. Rascente M, Pisani F, Barletta A, et al. Malignancies after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 2529-2531.
67. Kao Y, Ou Y, Yang C, et al. Transitional Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients. *World J Surg* 2003; 27: 912-916.

68. Villeneuve P, Schaubel D, Fenton S, et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 941-948.
69. Coreaga-Reyna G, Argüero-Sánchez R. Neoplasias de Novo en pacientes trasplantados. *Gaceta Médica de México* 1999; 135.
70. Nieto J, Aristizabal A, Ocampo C, et al. Baja incidencia de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante renal con uso predominante de alemtuzumab. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2014; 34 (1): 21-26.
71. Rodríguez E, Calva J, Alberú J, et al. Pacientes con trasplante de órgano sólido y cáncer de piel: Determinación de factores de riesgo con énfasis en la fotoexposición y el esquema inmunosupresor. *Gaceta Médica de México* 2015; 151: 20-26.
72. Lindelöf B, Granath F, Dial H, et al. Sun Habits in Kidney Transplant Recipients with Skin Cancer; A Case-Control Study of Possible Causative Factors. *Acta Derm Venerol* 2003; 83: 189-193.
73. Wetering J, Roodnat J, Hemke A, et al. Patient Survival After the Diagnosis of Cancer in Renal Transplant Recipients: A nested Case-Control Study. *Transplantation* 2010; 90: 1542 – 1546.
74. Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión?. *Nefrología* 2013; 33 (1): 14-26.
75. Cancer Genetics Overview – for health professionals (PDQ) http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/overview-pdq#section/_1
76. Family Cancer Syndromes. <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/geneticsandcancer/heredity-and-cancer>
77. Armstrong B, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of photochemistry and photobiology B: Biology* 2001; 63 (1): 8-18.
78. Vineis M, Alaavanja P, Buffler P, et al. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. *JNCI* 2003; 96 (2): 99-106.

79. Hecht S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 733-744.
80. Carlomagno N, Santangelo L, Mastromarino R, et al. Rare multiple primary malignancies among surgical patients – a single surgical unit experience. *Ecanrmedicalsience* 2014; 8, article 438.
81. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *American Journal of Transplantation* 2013; 1: 214-221.
82. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrolo* 2014; 27: 385-394.
83. Barret W, First M, Aron B, et al. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72 (7): 2186-2189.
84. Agraharkar M, Cinclair R, Kuo Y, et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant patients. *Kidney International* 2004; 66: 383-389.
85. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, et al. The incidence of tumors in renal transplant recipients with long term immunosuppressive therapy. *International Urology and Nephrology* 1999; 31 (4): 417-422.
86. Jensen P, Hansen S, Meller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-186.
87. Kessler M, Jay N, Molle R, et al. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transplant International* 2006; 19: 908-914
88. Marcén R, Pascual J, Tato A, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1714-1716.
89. Hoshida Y, Li T, Dong Z. Lymphoproliferative disorders in renal transplant patients. *Int J Cancer* 2001; 91: 869-875.
90. Loren A, Porter D, Stadtmayer E, Tsai D. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 145-155.

91. LaCasce A. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *The Oncologist* 2006; 11: 674-680.
92. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C et al. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 1997;10: 136–145
93. Loren A, Tsai D. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Clin Chest Med* 2005; 26: 631-645

ANEXOS

Figura 1. Algoritmo de inclusión de pacientes

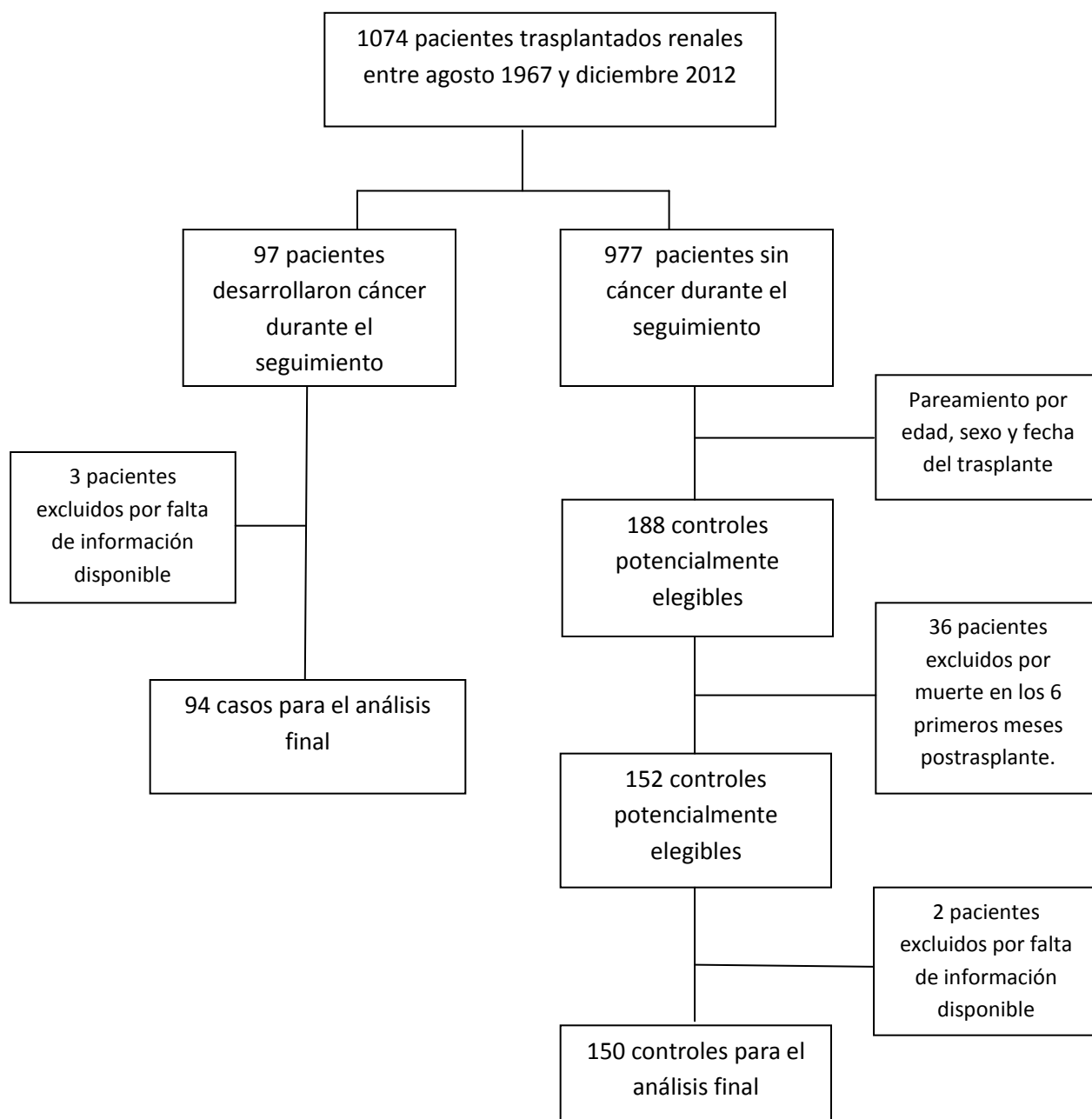


Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Casos n=94	Controles n=150	p
Seguimiento en años			
Mediana (P25-75)	13.50 (8-21.5)	13.58 (8-18)	0.240
Sexo			
Masculino n (%)	54 (57.4)	84 (56)	0.895
Femenino n (%)	40 (42.6)	66 (44)	
Edad al trasplante			
Mediana (P25-75)	34.5 (27.7-46)	33 (26-44)	0.403
Nivel de educación			
Ninguna	8 (8.5)	2 (1.3)	0.610
Básica n(%)	18 (19.2)	41 (27.3)	
Media n(%)	35 (37.2)	57 (38)	
Superior n(%)	23 (24.5)	45 (30)	
Dato perdido n(%)	10 (10.6)	5 (3.4)	
Comorbilidades			
Mediana (P25-75)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.144
Tipo de comorbilidad			
Hipertensión	74 (49.3)	131 (53.7)	0.560
Dislipidemia	38 (25.3)	26 (10.7)	
Diabetes	10 (6.7)	15 (6.14)	
Lupus	2 (1.3)	12 (4.9)	
Cardiopatía isquémica	13 (8.7)	7 (7.4)	
Otras	13 (8.7)	39 (17.1)	

Tabla 2. Características del trasplante renal

Características	Casos n=94	Controles n=150	P
Causa de la insuficiencia renal			
Desconocida	42 (44.5)	76 (50.7)	0.600
Glomerulopatía	21 (23.2)	25 (16.7)	
Riñones poliquísticos	5 (5.2)	9 (6.1)	
Diabetes	5 (5.2)	5 (3.3)	
Hipertensión arterial	3 (3.1)	3 (2)	
Lupus	3 (3.1)	10 (6.7)	
Otras	15 (15.7)	22 (14.5)	
Tipo de diálisis pretrasplante			
Sin diálisis n (%)	7 (7.4%)	7 (4.6)	0.213
Hemodiálisis n (%)	37 (39.4)	74 (49.4)	
Peritoneal n (%)	43 (45.7)	66 (44)	
No reportado n (%)	7 (7.4%)	3 (2)	
Número de trasplantes			
1 n (%)	81 (86.2)	146 (97.3)	0.008
2 n (%)	13 (13.8)	4 (2.7)	
Tipo de donante			
Vivo n(%)	74 (78.7)	115 (76.7)	0.070
Cadavérico n(%)	20 (21.3)	35 (23.3)	
HLA			
0H n(%)	34 (36.2)	48 (32)	0.064
1H n(%)	37 (39.4)	65 (43.3)	
2H n(%)	15 (16)	34 (22.7)	
Dato perdido	8 (8.4)	3 (2.1)	
Estado de la función renal a la última valoración			
Funcional n (%)	56 (59.6)	88 (58.7)	0.385
Rechazo n (%)	33 (35.1)	61 (40.6)	
Dato perdido n (%)	5 (5.3)	1 (0.7)	

Figura 2. Distribución de los tumores según diagnóstico histológico

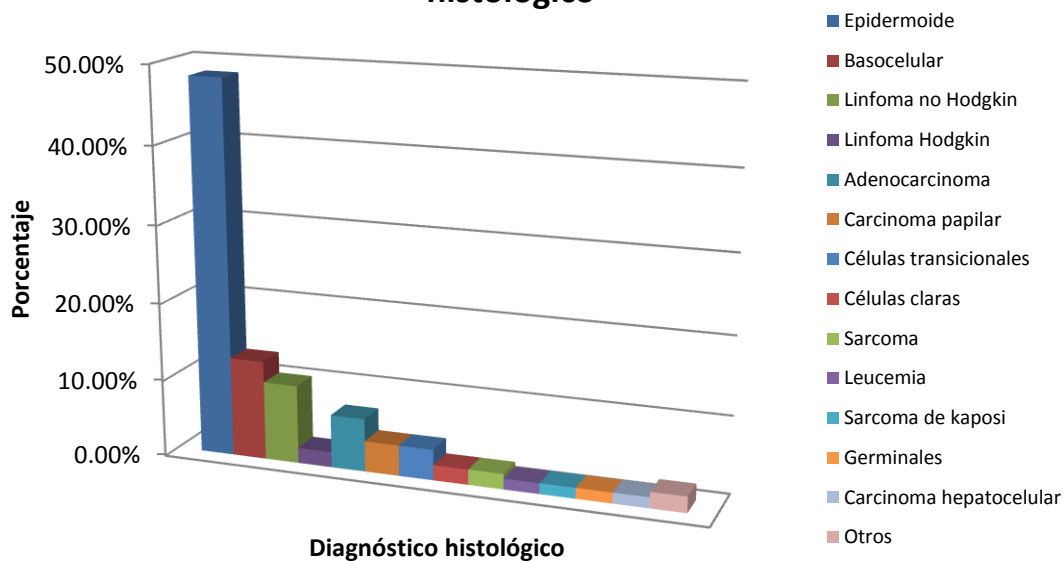


Figura 3. Distribución de los tumores según localización

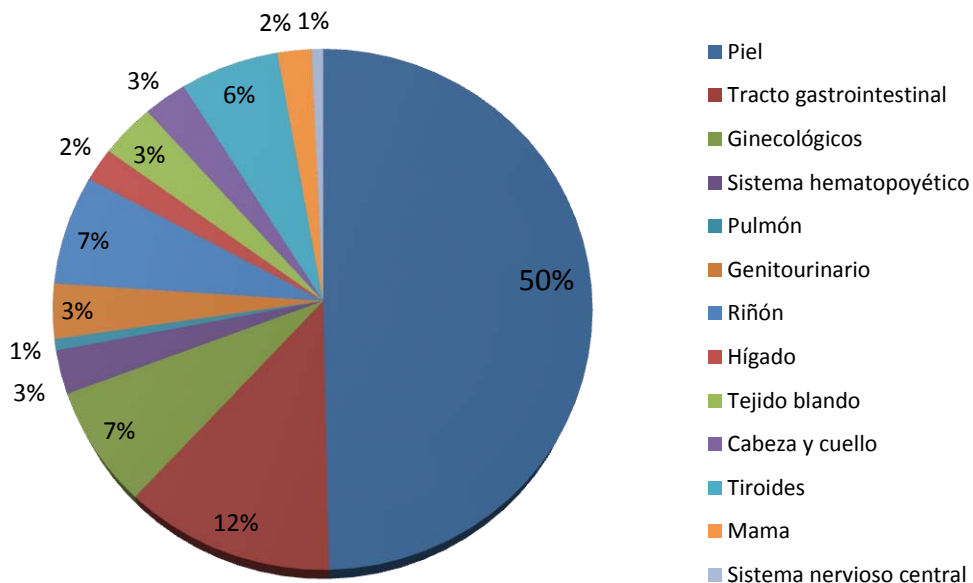


Tabla 3. Características de las neoplasias malignas.

Cáncer	n=94	%
Meses postrasplante renal al diagnóstico de cáncer		
Mediana (P25-75)	104.50 (43-143.25)	
Extensión (147 tumores)		
Infiltrante	120	81.6
In situ	23	15.6
Dato perdido	3	2.8
Histología Cáncer		
Carcinoma Epidermoide	71	48.3
Carcinoma Basocelular	19	12.9
Linfomas	18	12.2
 No Hodgkin	15	10.2
 Hodgkin	3	2
Adenocarcinoma	10	6.9
Carcinoma papilar	6	4
Células transicionales	6	4
Células claras	3	2
Sarcoma	3	2
Leucemia	2	1.4
Sarcoma de Kaposi	2	1.4
Geminales	2	1.4
GIST	1	0.7
Melanoma	1	0.7
Carcinoma hepatocelular	2	1.4
Tumor neuroectodérmico primitivo	1	0.7
Localización del cáncer		
Piel	73	49.6
Tracto gastrointestinal	18	12.2
 Ginecológicos	11	7.4
Sistema hematopoyético	4	2.7
Vía respiratoria y pulmón	1	0.7
Genitourinarios	5	3.4
 Riñón	10	6.8
 Hígado	3	2.1
 Tejido blando	5	3.4
 Cabeza y cuello	4	2.7
 Tiroides	9	6.1
 Mama	3	2.1
 SNC	1	0.7
Etapas del cáncer		

0	23	15.6
1	73	49.7
2	7	4.8
3	4	2.7
4	9	6.1
Desconocido	31	21.1
Tratamiento del Cáncer		
No	7	4.8
Si	140	95.2
Tipo de tratamiento		
Cirugía	115	78.2
Qumioterapia	6	4.1
Radioterapia	1	0.7
Combinado	18	12.2
Dato perdido	7	4.8
Recaída del cáncer		
No	126	85.7
Si	6	4
Dato perdido	15	10.3

Tabla 4. Características de las neoplasias más frecuentes

Tumor	n	%
Cáncer de piel n=73		
Carcinoma epidermoide	54	74
Carcinoma basocelular	19	16
Relación epidermoide: basocelular	2.8:1	
Linfomas n=18		
Linfoma no Hodgkin n=15		
Ganglios	1	5.5
Intestino Delgado	3	16.7
Faringe	1	5.5
Pulmón	1	5.5
Riñón	3	16.7
Colon	3	16.7
Estómago	1	5.5
SNC	1	5.5
Tejidos blandos	1	5.5
Linfoma de Hodgkin n=3		
Ganglios	3	16.7

Tabla 5. Características de los pacientes con tumores múltiples													
Pt	Sexo	Año TR	Edad TR	Esquema inmunosup	N. tumor	Primer tumor	Fecha de diagnos	Tumor subsecuente	Fecha de diagnost	Estado de función renal	Condición último seguimiento	Muerte cáncer específica	SG desde el TR Años
1	M	1973	25	AZA -PDN	2	Ano epid	1984	2 Hígado HCC	2. 1997	Funcional 2 TR	Muerto 1999	Si	25
2	F	1976	40	AZA - PDN	2	Labio epid	1985	2 Esofago epid	2. 1988	Funcional	Muerto 1988	Si	12
3	F	1976	29	AZA - PDN	8	Piel epid	1987	2 Piel epid 3 Piel epid 4 Piel epid 5 Piel epid 6 Piel epid 7 Piel basoc 8 Piel basoc	2. 1993 3. 1994 4. 1995 5. 1995 6. 1997 7. 1998 8. 2005	Rechazo	Muerto 2005	No	28
4	F	1977	25	AZA - PDN	3	Piel epid	2004	2 Piel epid 3 Piel epid	2. 2008 3. 2011	Funcional	Vivo 2011	--	33
5	F	1979	36	AZA - PDN	3	Piel basoc	2004	2 Piel epid 3 Piel epid	2. 2013 3. 2013	Funcional 2 TR	Vivo 2015	--	35
6	M	1983	26	AZA - PDN	4	Piel basoc	2014	2 Piel basoc 3 Piel basoc	2. 2005 3. 2010	Rechazo	Vivo 2015	--	31

								4 Piel basoc	4. 2011				
7	M	1985	27	CyA – AZA – PDN	2	Piel basoc	1996	2 Piel basoc	2. 1997	Rechazo	Muerto 1997	No	12
8	M	1985	27	AZA – PDN	9	Piel epid	1990	2 Piel epid 3 Piel epid 4 Piel epid 5 Musculo epid 6 Piel epid 7 Piel basoc 8 Piel epid 9 Esofago epid	2. 1993 3. 1994 4. 1995 5. 1996 6. 1996 7. 1996 8. 1996 9. 1996	Funcional	Muerto 1996	Si	11
9	M	1985	28	AZA – PDN	3	Piel epid	2008	2 Piel epid 3 Piel epid	2. 2011 3. 2013	Funcional	Vivo 2014	--	29
10	M	1985	19	AZA – PDN	2	Vejiga CCT	1987	2 Riñón CCT	2. 1998	Funcional 2 TR	Muerto 2010	Si	25
11	F	1987	29	CyA – AZA – PDN	2	Cérvix epid	2000	2 Vulva epid	2. 2009	Funcional	Vivo 2014	--	27
12	F	1987	44	CyA – AZA–PDN	3	Piel epid	1997	2 Labio epid	2. 2005	Funcional	Vivo	--	27

								3 Piel epid	3. 2007		2015		
13	M	1988	39	AZA - PDN	2	Piel epid	2009	2 Piel epid	2. 2012	Rechazo	Muerto 2014	No	26
14	M	1993	31	AZA – PDN	2	Riñón CCT	1999	2 Tejido blando sarcoma	2. 2008	Funcional	Vivo 2014	--	21
15	M	1994	37	CyA –AZA – PDN	3	Piel epid	2003	2 Piel epid 3 Piel epid	2. 2004 3. 2015	Rechazo	Vivo 2014	--	19
16	M	1995	39	CyA – AZA – PDN	6	Piel epid	2000	2 Piel epid 3 Piel epid 4 Piel epid 5 Piel epid 6 Piel epid	2. 2002 3. 2005 4. 2007 5. 2008 6. 2009	Funcional	Vivo 2013	--	17
17	M	1996	42	AZA – PDN	2	Vejiga CCT	1997	2 Tejido blando LNH	3. 2006	Funcional	Vivo 2015	--	18
18	F	1997	27	CyA – AZA – PDN	2	Vejiga CCT	2001	2 Piel epid	2. 2013	Funcional	Vivo 2014	--	17
19	F	1999	56	CyA –AZA – PDN	2	Piel basoc	2003	2 Piel basoc	2. 2007	Funcional	Vivo 2015	--	16
20	F	2002	68	CyA– AZA	3	Piel	2008	2 Piel basoc	2. 2011	Funcional	Muerto	No	10

				- PDN		epid		3 Piel epid	3. 2012		2012		
21	F	2003	44	CyA – AZA - PDN	4	Tiroide papilar	2007	2 Piel epid 3 Piel basoc 4 Piel epid	2. 2008 3 2011 4. 2012	Funcional 2 TR	Vivo 2015	--	12
22	F	2004	41	Tac – AZA - PDN	4	Piel epid	2007	2 Piel epid 3 Piel epid 4 Piel epid	2. 2012 3. 2013 4. 2014	Funcional	Vivo 2015	--	10
23	M	2010	55	Tac – MFM-PDN	2	Piel epid	2012	2 Recto adenoca	2. 2014	Funcional	Vivo 2010	--	5
F femenino, M masculino, TR trasplante renal AZA azatioprina, PDN prednisona, Tac tacrolimus, MFM micofenolato mofetilo, CyA ciclosporina A, epid carcinoma epidermoide, basoc carcinoma basocelular, CCT carcinoma de células transicionales, HCC hepatocarcinoma, LNH linfoma no Hodgkin													

Tabla 6. Razón de incidencia estandarizada (SIR: standardized incidence ratio) para cáncer en pacientes trasplantados renales versus población general

Tipo de tumor	Observado	Esperado	SIR (IC95%)	P
Todos excepto piel no melanoma	63	1589	3.9 (3-5)	0.022
Todos excepto piel no melanoma – Hombres	48	703	7 (5-9)	0.021
Todos excepto piel no melanoma - Mujeres	30	885	3 (2-5)	0.022
Linfoma no Hodgkin	15	49.7	30 (14-46)	0.018
Cérvix	9	149	6 (2-10)	0.021
Vejiga	8	34.8	23 (6-40)	0.014
Renal	6	41.3	15 (2-27)	0.017
Tiroides	5	32.5	15 (8-31)	0.007

Tabla 7. Comparación por subgrupos

Variable	Cáncer de piel no melanoma n=31	Cáncer no piel n=63	Controles n=150	p
Sexo n (%)				
Masculino	18 (58.1)	36 (57.1)	84 (56)	0.97
Femenino	13 (41.9)	27 (42.9)	66 (44)	
Tipo de inmunosupresión inicial				
2 drogas	10 (32.2)	18 (28.6)	38 (25.3)	0.69
3 drogas	21 (67.8)	45 (71.4)	112 (74.6)	
Tiempo de uso de inmunosupresión años				
Mediana (P25-75)	17 (10-28)	12 (7-20)	13.51 (8-18)	0.016

Tabla 8. Factores de riesgo para cáncer

Características	Casos n=94	Controles n=150	p
Antecedentes familiares de cáncer			
Si n(%)	29 (30.9)	37 (24.7)	0.018
No n(%)	60 (63.8)	113 (75.3)	
Dato perdido	5 (5.3)	--	
Tabaquismo			
Si n (%)	34 (36.2)	49 (67.3)	0.022
No n (%)	55 (58.5)	101 (32.7)	
Dato perdido	5 (5.3)	--	
Alcoholismo			
Si n (%)	15 (16)	33 (22)	0.011
No n (%)	74 (78.7)	117 (78)	
Exposición solar laboral			
Si n(%)	20 (21.3)	23 (15.3)	0.235
No n(%)	74 (78.7)	127 (84.7)	
Uso de inducción			
Si n(%)	14 (14.9)	26 (17.3)	0.616
No n(%)	80 (85.1)	124 (82.7)	
Tiempo de uso del tratamiento inmunosupresor			
Mediana (P25-75)	12 (7-20)	13.5 (8-18)	0.397
Inmunosupresión prolongada (≥20 años) n(%)	28 (29.8)	28 (18.7)	0.044
Número de cambios en el esquema de inmunosupresión			
Mediana (P25-75)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.501

Tabla 9. Esquema de inmunosupresión utilizado

Inmunosupresión	Total n (%) n=244	Caso n (%) n=94	Control n (%) n=150	P
Esquema inicial de inmunosupresión				
Dos drogas	66 (27)	28 (29.9)	38 (25.4)	0.46
Tres drogas	178 (73)	66 (70.1)	112 (74.6)	
Esquema final de inmunosupresión				
Dos drogas	106 (43.4)	27 (28.7)	79 (52.7)	0.001
Tres drogas	138 (56.6)	67 (71.3)	71 (47.3)	

Tabla 10. Análisis multivariado para factores predictores de cáncer

Variable	Coficiente B	Error estándar	OR	IC 95%	p
Segundo trasplante	2.22	0.67	9.2	2.4 - 35.1	0.001
Esquema de inmunosupresión 3 vs 2 drogas	1.651	0.37	5.2	2.5 – 10.9	<0.001
Tiempo de inmunosupresión prolongado	1.25	0.40	3.5	1.5 – 7.8	0.002

Tabla 11. Supervivencia global

Supervivencia	Media Años	IC 95%	Mediana Años	IC 95%
Toda la cohorte n=244	25.52	23.18 - 27.85	26	22.80 - 29.19
Cáncer de piel no melanoma n=31	31.39	26.70 – 36.01	29	22.60 – 35.20
Cáncer no piel n=63	16.21	13.99 – 18.44	16	9.78 – 22.21
Controles n=150	26.32	23.95 – 28.70	31	22.51 – 39.48

Figura 4. Supervivencia Global toda la cohorte

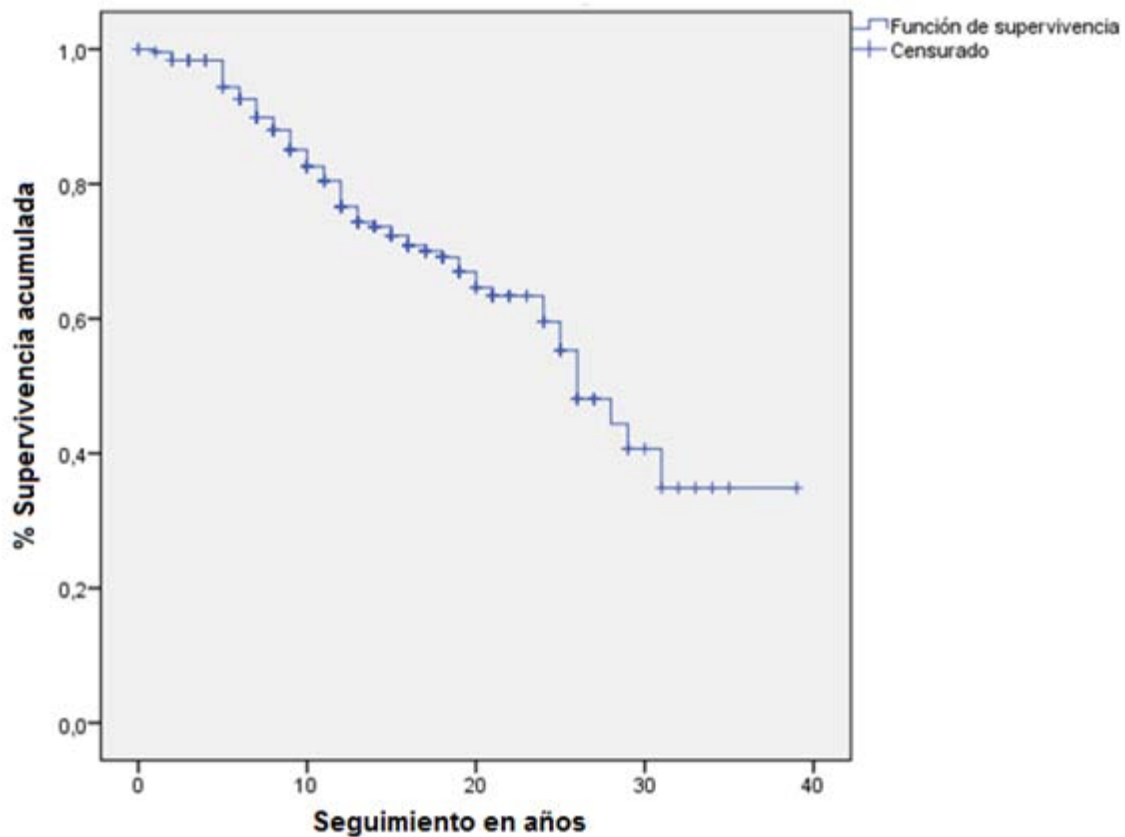


Figura 5. Supervivencia Global por subgrupos

