



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSGRADO
INCIDENCIA Y TRATAMIENTO DE TUMORES GENITOURINARIOS EN PACIENTES
POST TRASPLANTADOS RENALES**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

**PRESENTA
JUAN MANUEL OCHOA LÓPEZ**

**TUTOR DE TESIS
Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
Dr. Fernando Gabilondo Navarro**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Guillermo Feria Bernal

Jefe del Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Fernando Gabilondo Navarro

Profesor Titular del Curso de Posgrado de la Especialidad de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina

Médico Adscrito del Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INDICE

• RESUMEN	4
• ANTECEDENTES	7
• MÁRCO TEÓRICO	11
• JUSTIFICACIÓN	15
• HIPÓTESIS	16
• OBJETIVOS	17
• METODOLOGÍA	18
• RESULTADOS	19
• DISCUSIÓN	26
• CONCLUSIONES	33
• BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

INTRODUCCION

Una complicación tardía poco conocida del trasplante renal es el desarrollo de neoplasias malignas, cuya incidencia varia de acuerdo al centro académico, país y periodo de tiempo de estudio. Los pacientes post-trasplantados tienen un riesgo incrementado que la población general de desarrollar cáncer, siendo el linfoma y en cáncer de piel las mas frecuentes, seguidas de las neoplasias genitourinarias. La inmunosupresión, uremia y virus oncogénicos son los factores de riesgo mas importantes para el desarrollo de neoplasias en recipientes de trasplante renal. En contraste con la población general, en esta población de estudio, los tumores malignos tienden a ser mas agresivos, de mayor grado, de diseminación temprana y diseminación temprana, de manera temprana y sistémica.

Por lo tanto el objetivo de este tratamiento fue analizar la incidencia y tratamiento de tumores genitourinarios en la serie de pacientes post-trasplantados renales del Instituto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de una base que se lleva en forma prospectiva de la serie de trasplantes renales del Instituto de Agosto 1967 a Agosto 2015. Un total de 1256 trasplantes renales (717 hombres y 539 mujeres) fueron analizados. De los trasplantes renales, 939 fueron de donador vivo relacionado y 317 de

donador cadavérico. El seguimiento promedio fue de 118 ± 76 (R 10-221). Se analizaron variables demográficas, tiempo en diálisis, intervalo de trasplante renal a diagnóstico de cáncer, inmunosupresión, tabaquismo, localización y tipo de tumor, disparidad de HLA, disparidad o igualdad de género entre receptor y donador, tipo de tratamiento y seguimiento. Se realizó un análisis descriptivo de las variables.

RESULTADOS

De un total de 1256 receptores de trasplante renal, 88 pacientes desarrollaron tumores malignos (7%) , de los cuales se encontraron 21 tumores genitourinarios en 19 pacientes (23,8% de todas las neoplasias malignas), con una incidencia de 1,51 %. La edad media al diagnóstico fue de 35 ± 15 (rango 17 a 70). La mediana de seguimiento del trasplante fue de 197 meses (R , 36-336) . El tiempo promedio de trasplante renal a desarrollo de cáncer fue de 84 ± 72 (R , 12-276). La ciclosporina A y la azatioprina fue el régimen de inmunosupresión más común en 73,6 %. Hubo una disparidad de HLA y de género en un 47.3 % y 68.4 %, respectivamente. La media de seguimiento después del diagnóstico fue de 118 ± 76 (R 10-221). La sobrevida libre de tasa de recurrencia fue del 100 %, ninguno presentó recurrencia tumoral durante el seguimiento. La sobrevida global fue del 89,5 %; hubo dos muertes no relacionadas con el cáncer durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la incidencia de neoplasias malignas en receptores de trasplante renal fue menor que lo reportado en otras series, con resultados oncológicos y funcionales favorables posterior al tratamiento. Esto sugiere que las acciones encaminadas en reducir el riesgo de estas malignidades, así como un seguimiento estrecho son mandatorios para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

ANTECEDENTES

El trasplante de riñón es reconocido como uno de los grandes avances de la medicina moderna al ser un procedimiento que ha demostrado alargar considerablemente la supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Hace 50 años se consideraba una opción de tratamiento experimental, muy limitada y que presentaba bastantes riesgos; se beneficiaban de ella unos pocos individuos en un pequeño número de centros académicos líderes en todo el mundo.

Hoy, sin embargo, forma parte de la práctica clínica habitual en más de 80 naciones, y constituye un procedimiento de rutina que transforma la vida de los pacientes alrededor del mundo.

En los años en que se desarrolló la técnica del trasplante renal, entre 1965 y 1980, la supervivencia de los pacientes mejoró progresivamente hasta alcanzar un 90%, mientras que la del injerto aumentó de ser menor al 50% a un año a por lo menos un 60% después del primer trasplante en donante cadavérico, basado en la inmunosupresión con azatioprina (AZA) y prednisona (PDN). La introducción de la ciclosporina A (CsA) a mediados de los años ochenta constituyó un avance mayor, mejorando la tasa de supervivencia a un año a más del 90%, y del injerto a más del 80%. [1] En los últimos 20 años se ha logrado una mayor comprensión sobre los beneficios de combinar drogas inmunosupresoras y la importancia de contar con una mayor compatibilidad entre donante y receptor, así como la preservación de órganos y la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas. Todos

estos adelantos contribuyen a una progresiva mejoría en la evolución clínica. Así, receptores no sensibilizados de un primer trasplante de riñón de donante cadavérico o vivo tienen ahora una expectativa de supervivencia al año de al menos un 95% para el paciente y un 90% del injerto.[2]

Nuevos avances han llevado a varios grupos a reportar excelentes resultados aun en trasplantes con incompatibilidad de grupo ABO, en receptores cuidadosamente seleccionados con bajos títulos de anticuerpos anti-ABO, [3] e incluso en pacientes con altos títulos de anticuerpos anti-HLA (antígenos de histocompatibilidad) específicos de donante, [4] previamente considerados no-trasplantables. Todo lo anterior ofrece hoy en día la oportunidad de lograr un trasplante exitoso.

El trasplante renal es la terapia estándar de sustitución renal, ya que mejora la supervivencia a largo plazo en mayor medida que las terapias de diálisis renal y con una mayor calidad de vida. Estudios han mostrado en pacientes entre 20 a 39 años de edad, una expectativa de vida 17 años mayor que en aquellos que permanecieron en la lista de espera para trasplante con terapia sustitutiva con diálisis. [5]

El trasplante renal apropiadamente indicado es, por lo tanto, el tratamiento de elección para los pacientes con ERCT debido a sus menores costos y a que ofrece mejores resultados a corto y largo plazo.

Como se comento previamente la aceptación de los alo-antígenos del donante en los órganos trasplantados se puede asegurar mediante la regulación a la baja del

sistema inmune por fármacos inmunosupresores. El desarrollo de estos medicamentos revolucionó el campo del trasplante renal y contribuyó a su consolidación como una terapia estándar en el trasplante renal, sin embargo como todo, no es del todo perfecto, ya que conllevan a ciertos efectos adversos que se pueden desarrollar con la administración a largo plazo. Además de los efectos adversos específicos de los fármacos, hay otros efectos que se pueden observar, ya que al bajar la respuesta inmune, los pacientes son más propensos a contraer infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, entre otras. El desarrollo de enfermedad cardiovascular también representa una amenaza a este grupo de pacientes.

Al mismo tiempo, se han descrito propiedades carcinogénicas y propiedades facilitadoras de progresión del cáncer de algunos agentes inmunosupresores, como los inhibidores de calcineurina, CsA o tacrolimus (Tac), que interfieren con las vías del TGF- β . También la AZA se asocia con transformaciones neoplásicas vía la encarcelación del DNA. Además de esto, la inmunosupresión por sí misma puede llevar a un impedimento en la monitorización de las células tumorales, esto es una disminución en la inmuno-vigilancia, lo cual es crucial en la patogénesis tumoral.

Otros factores adicionales para el desarrollo de neoplasias en trasplantados incluyen a las infecciones virales, uremia y tabaquismo entre otras.

El desarrollo de neoplasias disminuye significativamente la tasa de supervivencia de los pacientes afectados. Por lo tanto el objetivo de este estudio es proveer información acerca de la incidencia y manejo de las neoplasias urológicas en receptores de trasplante renal (RTR) en nuestra Institución.

MARCO TEÓRICO

El desarrollo de neoplasias malignas en RTR es una complicación tardía bien reconocida, cuya incidencia varía entre centros, países y períodos de tiempo. Según el Registro de Tumores en Trasplantes de Cincinnati, el riesgo de desarrollar cáncer en receptores de trasplante renal es 3 a 5 veces mayor que en la población general, y las neoplasias predominantes son el cáncer de piel y las enfermedades linfoproliferativas, seguido de los tumores genitourinarios. [6] Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de neoplasias en RTR son la inmunosupresión, uremia, virus oncogénicos, exposición al sol y tabaquismo. [7] Sin embargo, particularmente en este grupo de pacientes, la duración y la dosis acumulada de la terapia con inmunosupresores constituyen un factor importante en el desarrollo de cáncer en el período post-trasplante, aunque existe evidencia que estos agentes no son definitivos. Diversos estudios han demostrado que los inhibidores de calcineurina (Tac y CsA) se relacionan con mayor riesgo de desarrollar tumores. Del mismo modo, los estudios han demostrado que el ácido micofenólico y micofenolato mofetilo (MMF) se asocian con un mayor riesgo de malignidad, mientras que otros estudios han demostrado que el MMF se asocia a un menor riesgo. Por otra parte, los anticuerpos policlonales (timoglobulina) utilizados para la terapia de inducción parecen estar relacionados con una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativo, pero este efecto no se observa con anticuerpos monoclonales (daclizumab, alemtuzumab, basiliximab, muromonab). La AZA ha sido implicada en el desarrollo de los tumores de la piel, posiblemente como consecuencia del aumento de la fotosensibilidad a la luz ultravioleta. Los

inhibidores de la proliferación de señales parecen estar asociados con un menor riesgo de algunos tumores malignos.

Un aumento en la incidencia de cáncer en RTR debido al tratamiento inmunosupresor que debe mantenerse para prevenir y tratar el rechazo agudo. El uso de los nuevos y muy potentes inmunosupresores ha permitido reducir la incidencia de rechazo agudo y mejorar la supervivencia del injerto renal, a pesar de un aumento en las infecciones post-trasplante y los tumores. Por otra parte, los candidatos a trasplante renal, que permanecen en diálisis tienen una mayor prevalencia de los tumores que coincide con la edad de la población general, ya sea porque la neoplasia fue la causa de su insuficiencia renal (riñón o el mieloma múltiple o cáncer del tracto urinario) o porque su enfermedad renal implica un riesgo para el desarrollo del cáncer (enfermedad quística adquirida o nefropatía analgésica). Prácticamente, todos los tumores de novo tienen una mayor incidencia en pacientes sometidos a trasplante renal. Las neoplasias cutáneas son las más frecuentes en los receptores de trasplante renal y su incidencia aumenta con el tiempo de trasplante. Los tumores linfoproliferativos post-trasplante son las enfermedades más frecuentes en los pacientes que reciben una mayor inmunosupresión (antithymocyte / globulina antilymphocyte o OKT3) o que están infectados por el virus de Epstein Barr (VEB) mediante el trasplante de riñón. El sarcoma de Kaposi tiene una alta incidencia en la población de trasplantados renales, no aparece en la población general, y está relacionado con el virus de Herpes Humano 8 (VHH-8) infecciones. La incidencia de tumores en los que no

funcionan los riñones nativos es especialmente alta en el trasplante renal debido a la presencia de la enfermedad quística adquirida o nefropatía por analgésicos.

A diferencia de la población general, el patrón de crecimiento de estos tumores es rápido, agresivo, múltiple y con una tendencia temprana a diseminación local y sistémica. La incidencia acumulada de cáncer según el órgano es: próstata 3.1%, renal 2.2%, 0.7% vesical y 0.1% testículo. (9).

Existen factores bien conocidos que se pueden modificar como: tabaquismo, exposición al sol, situación geográfica, terapia inmunosupresora, abuso de analgésicos y esplenectomía. Los no modificables; el sexo, edad, predisposición genética, etnicidad, virus oncogénicos, diálisis, enfermedad quística renal y antecedente de cáncer. (8,9)

La frecuencia de tumores malignos en pacientes receptores de trasplante renal en Estados Unidos es de 6%, Europa 1-9% y Australia 18.3%. [8] Está frecuencia e incidencia va en aumento conforme va avanzando el tiempo de evolución en los RTR. El riesgo actuarial acumulado en el Reino Unido después de 10-20 años es de 18.4% y 49.6% respectivamente. El cáncer más frecuente en RTR en un estudio de Nakano et al es el renal comparado con la población general es del 4.6% y 3% respectivamente. En Europa la segunda neoplasia más frecuente es la de próstata, a diferencia de Estados Unidos en donde la mayor incidencia en los PTR es el de próstata. Le siguen el carcinoma de células transicionales de vejiga, testículo y pene.

En nuestro país no existe ningún reporte en la población de pacientes RTR sobre la incidencia de tumores genitourinarios, por lo que este estudio brinda información acerca de la incidencia, distribución y tratamiento de tumores genitourinarios en la cohorte de RTR de nuestro Instituto.

JUSTIFICACIÓN

Los RTR tienen un riesgo tres a 5 veces mayor que la población general de desarrollar cáncer. En contraste con la población en general, el cáncer en los RTR tienen a ser mas agresivos, de mayor grado, con una alta tasa de crecimiento, suelen ser múltiples y de diseminación temprana, tanto como local como de forma sistémica. Dentro de los tumores genitourinarios en RTR, se ha observado en otras series una incidencia aumentada de carcinoma de células renales (CCR) (15 veces mas), vesical (tres veces mas), testicular (tres veces mas) y prostático (2 veces más) mayor que en la población general.

El desarrollo de neoplasias genitourinarias disminuye significativamente la sobrevida a corto y largo plazo de los pacientes que son sometidos a trasplante renal. Por lo que este estudio brinda información de la incidencia, distribución, factores de riesgo y tratamiento de los tumores genitourinarios en una cohorte con una población aceptable de pacientes trasplantados en nuestro Instituto, con el fin de aportar información valiosa para el diagnóstico y tratamiento oportuno de estas neoplasias malignas.

HIPOTESIS

Los RTR tienen una mayor incidencia y riesgo que la población general de desarrollar neoplasias genitourinarias. Estas tienden a ser mas agresivas, de diseminación temprana y de peor pronóstico que en la población general.

Los factores de riesgo para desarrollo de neoplasias genitourinarias en pacientes pos-trasplantados suelen ser los mismos que en la población general.

OBJETIVOS

Describir la incidencia, distribución, factores de riesgo y tratamiento de tumores genitourinarios en la serie de RTR del Instituto.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de una base prospectiva de la serie de RTR del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de agosto de 1967 a Agosto de 2015. Se analizó un total de 1256 trasplantes renales (717 hombres y 539 mujeres). De los cuales 939 fueron de donador vivo y 317 de donador cadavérico. La media de seguimiento fue de 133 ± 172 meses.

Los datos recolectados fueron, edad, sexo, tiempo de diálisis, intervalo de trasplante renal a diagnóstico de cáncer, inmunosupresión, tabaquismo, localización y tipo de tumor, tipo de tratamiento y resultados del mismo.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

RESULTADOS

De un total de 1256 pacientes RTR en nuestro Instituto, un total de 88 (7%) de los pacientes desarrollaron neoplasias malignas, de los cuales 19 (1.51%) tuvieron neoplasias genitourinarias: 4 mujeres y 15 hombres. Hubo 21 tumores genitourinarios en 19 pacientes (23.8% de todas las neoplasias malignas). Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los tumores genitourinarios.

Renal		10 (52.63)	
	Carcinoma de células renales	7 (36.84)	
	- Células claras en riñón nativo	2 (10.52)	Nefrectomía (2)
	o T1aN0M0, T4N1M1		Sunitinib (1)
	- Papilar bilateral tipo 1 en nativos	2 (10.52)	NR Bilateral (1)
o T1aN0M0			
- Células claras en injerto renal	3 (15.78)	NP (2)	
o T1aN0M0 (3)		NR (1)	
Linfoma no Hodgkin en injerto renal	3 (15.78)	Nefrectomía (3)	
			Quimioterapia (1)
			Radioterapia (1)
Vejiga		6 (31.57)	RTUV (6)
	Carcinoma urotelial: CUVNMI-BG (5)	5 (26.31)	Quimioterapia (1)
	Adenocarcinoma (1)	1 (5.26)	Nefrectomía (1)
Próstata	Adenocarcinoma: 7(3+4), 7 (4+3)	2 (10.52)	PRR (1) TDH (1)
Pene	Carcinoma de células escamosas: In situ (2)	2 (10.52)	Circuncisión (2)
TCG	Tumor germinal no seminomatoso	1 (5.26)	Quimioterapia

CUVNMI-BG; Carcinoma urotelial vesical no músculo invasor de bajo grado, NP; Nefrectomía parcial, NR; Nefrectomía radical, PRR; Prostatectomía radical retropúbica, RTUV; Resección transuretral de vejiga, TDH; Terapia de deprivación hormonal TCG; Tumor de células germinales

Los factores de riesgo para desarrollo de neoplasias genitourinarias se muestran en la tabla 2. La edad media al diagnóstico fue de 35 ± 15 (rango, 17 a 70). El tiempo promedio de trasplante renal a diagnóstico de cáncer fue de 84 ± 72 (R, 17-276) meses.

Tabla 2. Factores de riesgo para neoplasias genitourinarias.

Factores de Riesgo	Renal	Vesical	Pene	Próstata	TGNS	Total
Edad	33 ± 14 (R 17-61)	29 ± 8 (R 19-42)	38 ± 10 (R 30-45)	64 ± 8 (R 58-70)	25	35 ± 15 (R,17-70)
Tiempo de diálisis	35 ± 28 (R 3-84)	26 ± 15 (R 13-48)	19 ± 12 (R 10-28)	38 ± 19 (R 24-52)	35	32 ± 22 (R 3-84)
Tabaquismo	5/9 (55.55%)	2/6 (33.33%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)	0	8/19 (42.10%)
Tiempo de TR a cáncer	118 ± 79 (R, 16-276)	37 ± 23 (R,12-72)	156 ± 68 (R 108-204)	41 ± 2 (39-42)	48	84 ± 72 (R,12-276)
Seguimiento	93 ± 84 (R 10-221)	167 ± 72 (R 40-215)	121 ± 43 (R 96-145)	76 ± 6 (R 71-86)	176	118 ± 76 (R 10-221)

R; rango, TGNS; tumor germinal no seminomatoso, TR; trasplante renal

En cuanto a la inmunosupresión (Tabla 3), la CsA se administró en 14/19 (73.68%) pacientes, la AZA en 14/19 (73.68%), MMF 8/19 (42.10%), Tac 6/19 (31.57%) y PDN en 19/19 (100%) de los casos. Posteriormente las dosis de inmunosupresión se disminuyeron en la mayoría de los casos. En 9 pacientes (47.36%) los inhibidores de calcineurina se intercambiaron por rapamicina posterior al diagnóstico de cáncer.

Tabla 3. Fármacos inmunosupresores utilizados en los RTR.

	Renal	Bladder	Penis	Prostate	Testes	Total n (%)
CsA	6/9 (66.66%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)	14/19 (73.68%)
AZA	6/9 (66.66%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	14/19 (73.68%)
Tac	4/9 (44.44%)	0/5 (0%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0/1(0%)	6/19 (31.57%)
MMF	4/9 (44.44%)	1/5 (20%)	1/2(50%)	2/2 (100%)	0/1(0%)	8/19 (42.10%)
Sirolimus	4/9 (44.44%)	2/5 (40%)	2/2(100%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)	9/19 (47.36%)
PDN	9/9 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	19/19 (100%)

AZA; Azatioprina, CsA; Ciclosporina A, MMF; Micofenolato de mofetilo, PDN; Prednisona, Sirolimus; Sirolimus, TAC; Tacrolimus,

En 42.10% de los casos hubo una historia previa de tabaquismo.

El seguimiento promedio posterior al diagnóstico de cáncer fue de 118±76 (R 10-221).

La recurrencia libre de enfermedad fue del 100%; ninguno de los pacientes tuvo recurrencia tumoral durante el seguimiento.

La sobrevida global fue del 89.5%; hubo dos mortalidades no relacionadas al cáncer durante el seguimiento.

CÁNCER RENAL

En 9 RTR se encontraron 10 neoplasias renales (52.63% de las neoplasias urológicas detectadas). Tabla 3.

De estas 7 fueron CCR; 2 pacientes desarrollaron carcinoma de células claras en riñones nativos (10.52%), 3 tumores se localizaron en el injerto renal (15.78%), y un individuo (10.52%) se encontró con un tumor sincrónico bilateral papilar tipo 1 en los riñones nativos.

Tres pacientes desarrollaron linfoma no-Hodgkin de células B difusas en injertos renales.

Los esquemas de inmunosupresión consistentes en MMF/Tac/PDN con Daclizumab como inductor fueron utilizados en pacientes diagnosticados con CCR en el injerto renal. Para individuos con CCR en los riñones nativos, así como en los que desarrollaron linfoma, los agentes utilizados fueron CsA/AZA/PDN. En cuatro pacientes se cambió el esquema a rapamicina/PDN.

Se realizó nefrectomía radical como terapia definitiva en los tumores de riñones nativos, en los linfomas de injerto renal (aunado a quimioterapia adyuvante y radioterapia), y en un injerto afuncional con CCR.

Se realizó nefrectomía parcial en dos casos de tumor en injerto renal, el estudio histopatológico reveló que se trataban de CCR, estadio pT1a, Furmnhan 2, resección R-0 en ambos individuos. No se observaron cambios significativos en la

creatinina sérica; con valores preoperatorios de (0.8 mg/dl y 1.3 mg/dl) y postoperatorios de (1.0 mg/dl y 1.4 mg/dl), respectivamente.

Todos los CCR se clasificaron como T1a de bajo grado, excepto por un caso que se encontró al diagnóstico como un T4N1M1, en este caso, el tratamiento realizado fue una nefrectomía cito-reductiva seguida de Sunitinib.

Clínicamente 8 pacientes (88.8%) se encuentran en remisión completa, y uno en respuesta parcial a sunitinib tras 10 meses de seguimiento.

CÁNCER VESICAL

El carcinoma urotelial fue la segunda neoplasia genitourinaria mas comúnmente encontrada. Se encontraron 6 neoplasias de novo en 5 individuos (31.57% de las neoplasias urológicas detectadas). 5 a nivel vesical y 1 en el tracto urinario superior del injerto renal. En cuanto a la agresividad de los tumores, todos fueron de bajo grado, no músculo invasores, y tratados con resección transuretral de vejiga (RTUV). Ningún paciente ha tenido recurrencia durante el seguimiento en un periodo de seguimiento de 167 (R, 40-125). 1 paciente falleció durante la RTUV debido a broncoaspiración durante la anestesia; el resultado histológico en este caso fue un adenocarcinoma y urotelial sincrónicos.

En todos los casos el tratamiento inmunosupresor consistió en CsA/AZA/PDN, esta combinación fue cambiada posterior al diagnóstico de cáncer en dos pacientes.

Se encontró al tabaquismo como factor de riesgo en 2 de 5 casos (40%).

CÁNCER DE PROSTATA

Dos pacientes recibieron este diagnóstico (10.52%). Histológicamente, ambos tumores fueron adenocarcinomas de riesgo intermedio (Gleason 7 (4+3) y Gleason 7 (3+4)), siendo tratados mediante prostatectomía radical (PRR) y terapia de deprivación hormonal (TDH), respectivamente. El tratamiento fue basado de acuerdo a las comorbilidades. El seguimiento promedio fue de 76 ± 6.36 meses. El paciente tratado con TDH falleció a los 80 meses de tratamiento secundario a un infarto al miocardio debido a causas no relacionadas al cáncer. El paciente que fue tratado con PRR se encuentra libre de enfermedad, con un control bioquímico favorable. El esquema de inmunosupresión fue con MMF/Tac/PDN e inducción con Daclizumab en ambos casos.

CÁNCER DE PENE

Esta malignidad se encontró en dos pacientes (10.52%). Ambos fueron carcinoma de células escamosas in situ en el prepucio. Fueron tratados con circuncisión. Con un seguimiento promedio de 121 ± 34.64 y sin recurrencia durante este periodo de tiempo. Los agentes inmunosupresores utilizados fueron CsA/AZA/PDN, ambos cambiados a Sirolimus posterior al diagnóstico del cáncer.

TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES

Un paciente (5.26%) desarrollo un tumor de células germinales (TCG) no seminomatoso mediastinal. La terapia inmunosupresora fue CsA/AZA/PDN, la cual fue cambiada a Sirolimus tras el diagnóstico de cáncer. El paciente fue tratado

con cuatro ciclos de Bleomicina, Etoposido, Cisplatino, con una sobrevida libre de progresión de 176 meses.

En cuanto a histocompatibilidad, encontramos que en aquellos pacientes que no compartían haplotipos entre donante y receptor, 47.3% de los casos desarrollaron neoplasias malignas, mientras que en aquellos que compartían 1 o 2 haplotipos, la frecuencia de tumores fue del 36.8% y 15.7%, respectivamente.

Se analizó el género entre donador y receptor, encontrando una disparidad de género entre donador y receptor del 68.4%. Interesantemente, en aquellos que desarrollaron neoplasias renales, la disparidad de genero fue del 100%.

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo comprende todas las neoplasias genitourinarias en RTR diagnosticadas en un periodo de tiempo de 48 años. En nuestro estudio, hubo 19 pacientes con 21 neoplasias urológicas de novo (23.8% de todas las neoplasias malignas), con lo cual reportamos una incidencia de tumores malignos urológicos posterior a trasplante renal de 1.51, lo cual es mas bajo que lo reportado en otras series. En promedio, se estima que la incidencia de cáncer en pacientes sometidos a trasplante renal es 3 a 5 veces mayor que en la población general, y que esta incidencia se incrementa con el tiempo. De acuerdo a información publicada en otros países, la incidencia acumulada de neoplasias puede llegar a un 7.5% a 3 años del trasplante renal [9], 20% a 10 años [8], y cerca del 30% posterior a 20 años [13]. En nuestro estudio observamos un tiempo promedio de trasplante renal a diagnóstico de cáncer de 84 ± 72 meses (rango, 12 a 276), con un menor intervalo para vesical, prostático y testicular (37 ± 23 , 41 ± 2 y 48 meses, respectivamente), y un mayor intervalo de tiempo para cáncer renal y de pene (118 ± 79 y 156 ± 68 , respectivamente).

Esto contrasta con los datos publicados que reporta que el CCR es un evento temprano que ocurre en los primeros 2 a 5 años posterior al trasplante [14-15], y otros que favorecen una aparición mas tarida, alrededor de los 18 meses). [16]. Esto sugiere que el riesgo empieza desde el periodo inmediato post-trasplante y permanece presente aun muchos años posterior al trasplante renal.

En nuestro estudio el CCR fue el tumor mas frecuente, representando un 36.84% de todas la neoplasias urológicas, estos resultados son similares a los de otras series [16]. La incidencia cumulativa a 3 años en RTR reportada por la USRDS es del 2.2%. Mas comúnmente, el CCR se origina de los riñones nativos del receptor renal, aunque hay datos variados en la literatura. [16,17]. Estas discrepancias se deben probablemente a series de casos con poblaciones escasas. No existen guías definidas para realizar screening de tumores renales en riñones nativos y en injerto. En nuestro Instituto realizamos una vigilancia semestral para prevención de enfermedades en RTR, lo cual nos ha permitido detectar un 90% de los tumores renales en estadios tempranos y localizados.

Si el CCR afecta un riñón no funcionando (nativo o injerto), el tratamiento de elección debe ser la nefrectomía radical; no existe un consenso claro para el tratamiento cuando el CCR afecta al injerto renal. En nuestra Institución, se detecto CCR en el injerto en 3 pacientes, en 2 de ellos en injertos funcionales, los cuales fueron sometidos a nefrectomía parcial, realizada con buenos resultados oncológicos y funcionales. No se observo recurrencia tumoral o falla del injerto durante un seguimiento promedio de 32 meses en estos pacientes. La nefrectomía parcial ha mostrado ser tan efectiva como la nefrectomía radical para control tumoral y debería ser la de elección en RTR si es técnicamente posible [18-19]. Aunque otras opciones terapéuticas como la crioterapia y radiofrecuencia han sido reportadas en tumores T1a con múltiples comorbilidades y con buenos resultados a corto plazo [20,21].

El carcinoma urotelial es una neoplasias poco común en RTR. En el USRDS se reporta una incidencia acumulativa a 3 años del 0.66%, que da cuenta del 0.87% de todos los tumores en RTR [4]. Sin embargo, el riesgo de desarrollar carcinoma urotelial posterior a trasplante renal es superior que en la población general, y se ha estimado cerca de 3 veces mayor. Mas aun, tienden a ser mas agresivos, poco diferenciados, rápidamente progresivos y ocasionar una alta mortalidad en comparación con la población en general [22]. Es posible que los factores usuales para este tipo de neoplasias , por ejemplo, el tabaquismo, sumado a la inmunosupresión son los causantes de esta mayor incidencia. En este estudio encontramos 5 tumores a nivel vesical y 1 a nivel de la pelvis del injerto (todos no musculo invasores de bajo grado). Hubo un caso de adenocarcinoma vesical. Este último es una presentación excepcional de un carcinoma vesical, a la fecha no existen casos reportados en la literatura en RTR.

En forma contraria a la presentación usual de tumores vesicales en RTR, en nuestra series observamos que todos los tumores de bajo grado, sin progresión o recurrencia, en un seguimiento promedio de 167 meses, y sin una mortalidad asociada a cáncer. Todos los casos recibieron esquema de inmunosupresión a base de CsA y AZA; se encontró uso de tabaco en un 33.3% de los casos.

La presentación típica del cáncer vesical en RTR se ha revisado con anterioridad, siendo la hematuria asintomática la forma de presentación mas común, seguido de disuria, dolor en flanco y obstrucción urinaria [23]. Nosotros practicamos en todos los RTR un seguimiento semestral que incluye examen general de orina, lo cual nos ha permitido detectar estas malignidades en estadios tempranos.

El tratamiento óptimo para los pacientes con cáncer vesical no se encuentra bien definido. La RTUV sigue los mismos principios que en los pacientes no trasplantados. La quimioterapia intravesical y la inmunoterapia se ha utilizado sin morbilidad añadida a los RTR [24,25]; sin embargo, esto se tiene que ser tomado con cautela ya que los números reportados son muy bajos para aportar conclusiones sólidas. Si es técnicamente factible, procedimientos quirúrgicos, incluidos la cistectomía radical, pueden ser considerados como tratamientos de elección.

Encontramos dos casos con adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio (Gleason 7(4+3) and Gleason 7 (3+4)). Algunas series de tumores en RTR reportaron incidencias más altas de cáncer en la población general [15,26]; en la nuestra, hubo una incidencia menor, probablemente debido al grupo de edad más joven de nuestra población de estudio (35 ± 15 R, 17-70). Aunque el screening para cáncer de próstata en RTR sigue preceptos generales que en la población general, debemos considerar que los valores de antígeno prostático específico en pacientes con ERCT pueden ser mayores con un incremento en la tasa de detección que en individuos no trasplantados [27]. Ya que los pacientes trasplantados renales tienen una reducción en la expectativa de vida, las condiciones de comorbilidad deben ser evaluadas, incluyendo la función del órgano trasplantado, antes de considerar realizar un screening para cáncer de próstata. El tratamiento quirúrgico para cáncer prostático posterior a trasplante renal es técnicamente difícil, por la alteración anatómica debido a la cirugía del trasplante renal. Sin embargo, existen series que reportan casos de PRR abierta,

laparoscópica y asistida por robot con adecuados resultados funcionales y oncológicos [28,29]. La literatura en cuanto al uso de radioterapia es limitada [28].

El cáncer de pene es un tumor poco común en RTR. Sin embargo, esta población se encuentra en un riesgo incrementado de desarrollar este tipo de neoplasias. Existe un riesgo 2.4 veces mayor en presencia de cualquier virus de papiloma humano relacionado con el cáncer en comparación con controles sanos [30]. Nosotros reportamos casos de carcinoma de células escamosas in situ tratados de forma efectiva con circuncisión. No existen programas de screening actualmente disponibles para cáncer relacionado a virus del papiloma humano no cervicales. Por lo tanto, la detección oportuna recae en las manos de los médicos de contacto y en la orientación a los pacientes de los signos y síntomas tempranos de este tipo de neoplasias.

En nuestra serie un tumor germinal no seminomatoso fue reportado. En este caso quimioterapia estándar fue aplicada en forma satisfactoria sin efectos deletéreos al injerto. Algunos estudios mostraron resultados favorables con Cisplatino [31], pero otros han reportado lo contrario, mencionando la presencia de nefrotoxicidad si se combina con CsA. Esto se puede prevenir al cambiar el esquema de inmunosupresión a Sirolimus, o al remplazar el Cisplatino con Carboplatino [32].

La información presentada en este estudio comprende un vasto periodo de tiempo en la era del trasplante renal; debido a esto, diferentes esquemas de

inmunosupresión que van de los mas antiguos a los mas nuevos fueron incluidos. Las mejorías continuas en la eficacia de los fármacos anti-rechazo han contribuido de enorme manera en prolongar la sobrevivida a largo plazo de los receptores renales [33]; sin embargo, el uso a largo plazo de fármacos inmunosupresores incrementan el riesgo de enfermedades oportunistas y de malignidades. La frecuencia de cáncer se incrementa durante la inmunosupresión. Cerca de 10 años posterior al uso continuo de estos medicamentos, aproximadamente 20% de los pacientes trasplantados tienen diagnóstico de cáncer, un riesgo 2 a 5 veces mayor que la población general [33]. La duración de la terapia, la intensidad de la misma y el tipo de agentes utilizados, todos tienen un impacto en el desarrollo de malignidades post-trasplantes, siendo el régimen de inmunosupresión un factor de riesgo importante que requiere consideración. El rol de agentes en particular en el resultado de neoplasias post-trasplante es controversial [34]. El uso de esquemas de inmunosupresión que combinan una variedad de agentes hace difícil aislar el efecto de los agentes individuales en el desarrollo de estas neoplasias, por lo tanto, limitando los datos disponibles.

En nuestra serie encontramos una mayor incidencia de tumores con el uso de CsA/AZA (73.68%) que con Tac o MMF (42.10% y 31.57%, respectivamente). En 9 pacientes (47.36%) el inhibidor de calcineurina se intercambio por Sirolimus posterior al diagnóstico del cáncer. Las modificaciones de la terapia inmunosupresora en RTR que desarrollan tumores es un tema de debate. Muchos estudios han mostrado los efectos benéficos de Sirolimus, ya que ha demostrado propiedades anti-tumorales con resultados adecuados. [35]. Por lo tanto, debe ser un fármaco a considerar en RTR que se presenten con neoplasias malignas.

La mortalidad post-trasplante asociada a tumores de novo es elevada, con una sobrevida a 10 años del 57%, en comparación con un 93% en aquellos que no presentan malignidades. De acuerdo al USRDS, 7.5% de las muertes post-trasplante renal son atribuidas a enfermedades malignas [9]. De forma interesante, en nuestro estudio, encontramos una sobrevida global del 89.5%. Hubo dos mortalidades no relacionadas con cáncer durante el seguimiento, con una sobrevida libre de recurrencia del 100% en un seguimiento promedio de 118 meses.

Nuestros resultados sugieren que entre menos haplotipos se compartan entre el donador y receptor y la disparidad de género entre los mismos se puede relacionar con el desarrollo de neoplasias urinarias en esta población, en especial el desarrollo de tumores renales. Sin embargo, el número de casos con estas malignidades es pequeño y los resultados pueden variar entre estudios con números de pacientes mas altos.

CONCLUSIONES

La creciente incidencia de tumores genitourinarios en pacientes post-trasplantados plantea un problema importante a esta población. Debido a la posibilidad y factibilidad del uso de terapias convencionales y curativas en este tipo de pacientes, se deben de tomar medidas para reducir el riesgo de estas enfermedades y realizar un seguimiento estrecho para una detección temprana y tratamiento de las mismas.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario en orden de preservar la función del injerto renal y obtener resultados favorables oncológicos

BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton P, Excell L, Campbell S, McDonald S, Chadban S. Transplantation. In: McDonald S, Excell L, Livingston B (eds.). ANZDATA Registry Report 2010. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Adelaide, South Australia; p. 8.1-8.31. Available at <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/Ch08>.
2. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011;11(3):419.
3. Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, Tokumoto T, Ishikawa N, Miyamoto N, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation* 2005;80(7):985-8.
4. Peng A, Vo A, Jordan SC. Transplantation of the highly human leukocyte antigen-sensitized patient: long-term outcomes and future directions. *Transplantation Reviews* 2006;20:46-156
5. McCaughan J, Courtney A.E. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant* 2015;xx:1-7
6. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhnelidze I et al: Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011; **43**: 376.

7. Gondos A, Döhler B, Brenner H, et al. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; **95**: 267.
8. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; **80**: S254.
9. U.S. Renal Data System, *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD: 2003.
10. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3225.
11. Miao Y, Everly JJ, Gross TG et al: De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; **87**: 1347
12. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; **4**: 905.
13. Chapman JR, Webster AC: Cancer report. *ANZ-DATA Registry 2004 Report Chapter 10*. 2004; 99.
14. Melchior S, Franzaring L, Shardan A, et al. Urological De Novo Malignancy After Kidney Transplantation: A Case for the Urologist. *J Urol*. 2011; **185**: 428.

15. Penn I: Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; **59**: 480.
16. Hevia V, Gómez V, Díez Nicolás V, et al. Development of urologic de novo malignancies after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2014; **46**: 170.
17. Muruve N, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005; **80**: 709.
18. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004; **171**: 1066.
19. Chambade D, Meria P, Tariel E, et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center. *J Urol* 2008; **180**: 2106.
20. Hruby GW. Ultrasound-guided percutaneous ablation of a renal mass in a renal allograft. *Urology* 2006; **68**:891.e5.
21. Charboneau JW. Sonographically guided percutaneous radiofrequency ablation of a renal cell carcinoma in a transplant kidney. *J Ultrasound Med* 2002; **21**:1299.
22. Cox J, Colli JL. Urothelial Cancers after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2011; **43**:681.
23. Master VA, Meng MV, Grossfeld GD, et al. Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. *J Urol* 2004; **171**: 1085.
24. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G et al: Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of

- the French Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux. *Urology* 2009; **75**: 126.
25. Palou J, Angerri O, Segarra J et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003; **76**: 1514.
26. Vajdic CM, van Leeuwen MT: Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; **125**: 174.
27. Chen CJ, Heldt JP, Anderson KM, et al. Prostate specific antigen levels and prostate cancer detection rates in patients with end stage renal disease. *J Urol* 2012; **187**: 2061.
28. Breyer BN, Whitson JM, Freise CE, et al. Prostate cancer screening and treatment in the transplant population: current status and recommendations. *J Urol*. 2009; **181**: 2018.
29. Le Clerc QC, Lecornet E, Leon G, et al. Technical feasibility of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in renal transplant recipients: Results of a series of 12 consecutive cases. *Can Urol Assoc J*. 2015; **9**: E490.
30. Skov Dalgaard L, Fassel U, Østergaard LJ, et al. Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis--an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2013; **14**:137

31. Diller R, Gruber A, Wolters H et al: Therapy and prognosis of tumors of the genitourinary tract after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; **37**: 2089.
32. Dean C, Bloomfield D and Holt S: The challenge of germ cell tumor therapy in dialysis and trans-plantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 2867.
33. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients, *JAMA* 2011; **306**: 1891.
34. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; **351**: 623.
35. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; **367**: 329.