TUMORS MALIGNES «DE NOVO» EN MALALTS TRASPLANTATS DE RONYÓ

J. VILARDELL, J. ANDREU, M.J., RICART, F. OPPENHEIMER i J.M. CAMPISTOL

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

L'augment de la incidència de tumors malignes en els malalts trasplantats, és un fet ja conegut i referit en la literatura per molts autors (1, 2, 3). Diferetns circumstàncies poden contribuir a aquesta situació: es poden trasplantar tumors conjuntament amb l'empelt, es pot trasplantar un pacient amb un tumor preexistent i l'altra circumstància és l'aparició d'un tumor maligne «de novo» després del trasplantament, amb característiques pròpies i certes peculiaritats que els fan diferents dels altres.

Presentem la casuística de malalts trasplantats de ronyó, portadors d'un tumor maligne «de novo». Des de gener de 1971 fins a desembre de 1987 s'han realitzat en el nostre hospital un total de 661 trasplantaments (454 amb ronyó procedent de donant cadàver i 207 amb ronyò de donant viu emparentat). S'han diagnosticat 16 tumors malignes «de novo», cosa que suposa una incidència del 2,04 % (amb un seguiment mínim de nou mesos).

Els tipus de tumors que presentaren els setze malalts trasplantats són els següents: 8 tumors de pell (5 epiteliomes basocel·lulars i 3 carcinomes espinocel·lulars), un limfoma, un sarcoma de Kaposi, un seminoma, un carcinoma d'íleum, un carcinoma metaplàstic pseudosarcomatós de mama, un tumor vesical, un carcinoma de vulva i un carcinoma d'estómac.

L'edat del malalt en el moment del trasplantament era de 33,56 $\pm$ 9,46 anys, el temps mitjà d'aparició és de 80 $\pm$ 51,06 mesos després del trasplantament, amb un predomini del sexe masculí sobre el femení (13/3) i una incidència superior en el grup de malalts trasplantats amb ronyó de donant viu emparentat ($p = 0,01$). No hi ha diferències estadísticament significatives pel que fa a la malaltia renal primària. El tractament immunosupressor que seguien aquests malalts era l'azatioprina en 15 casos i la ciclosporina A en 1 cas.

Una vegada diagnosticats aquests tumors, la conducta terapèutica va ésser diferent segons el tipus i la seva localització; així doncs, s'utilitzà la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia o bé soles, o bé acompanyades. El tractament immunosupressor no es va modificar en alguns casos (tumors de pell, considerats de baixa malignitat), es va reduir en altres casos (seminoma i tumors vesicals) i es va suspendre en els demés.

L'evolució va ésser diferent en tots ells; els pacients portadors d'un tumor de pell evolu-

cionaren favorablement, com també ho feren els malalts portadors del seminoma, el tumor vesical, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de vulva i el d'estómac, i portaren a la mort del pacient el càncer de mama, el d'íleum i el limfoma (en els tres casos el ronyó trasplantat funcionava en el moment de la mort).

Comentaris

Una vegada considerat aquest augment de tumors malignes «de novo» en els malalts trasplantats (immunosuprimits) són moltes les qüestions a considerar.

La primera peculiaritat que ens crida l'atenció és l'especial distribució quant a la freqüència d'aquests tumors. Els tipus de tumors més freqüents en la població general no són els mateixos que en els malalts trasplantats.

Els tumors més freqüents en el trasplantat són els epiteliomes (quatre o cinc vegades més que en la població general) i els anomenats limfomes no-Hodgkin (300-500 vegades més que en la població general). Els primers suposen el 50 % dels tumors del trasplantat i els segons el 25-30 % (4).

Pel que fa als epiteliomes, crida l'atenció que la relació de basocel·lulars i espinocellulars és de 10:1, quasi s'inverteix en els trasplantats (5), i l'aparició de tumors múltiples es veu en un 40 % del casos, mentre que en la població general és del 16 % (6). Cal remarcar el baix grau de malignitat i la bona resposta a la teràpia convencional (cirugia, radioteràpia, etc.) sense interrompre el tractament immunosupressor.

A vegades es fa dificultós el diagnòstic diferencial amb la hiperqueratosi o amb lesions a la pell aparegudes després del trasplantament, que recorden els càncers de pell. En aquest cas es fa necessari fer el diagnóstic diferencial mitjançant la biòpsia. Ja que la majoria dels tumors de pell es localitzen a les zones exposades a la llum solar, no es recomana l'exposició perllongada al sol.

Els limfomes són també molt freqüents en els paciens trasplantats. Cal assenyalar que així com el limfoma de Hodgkin és el més freqüent a qualsevol edat, en els trasplantats es presenta molt poques vegades; ans al contrari, el sarcoma de cèl·lules reticulars és el tipus més freqüent (300-500 vegades més); sovint afecta el sistema nerviós central. La supervivència del malalt es molt reduïda. No tots els autors estan d'acord amb la conducta a seguir, però la majoria, en la qual ens comptem, pensa que és millor suspendre la medicació immunosupressora.

Cal fer una referència especial al sarcoma de Kaposi, tumor limfopro1liferatiu molt estrany en la població general i força freqüent en els malalts trasplantats, 2.8 % segons I. Penn (7).

Altres tipus de tumors sembla que presentin una incidència si fa no fa igual a la de la població general, si bé la seva histologia sovint té característiques especials i poc freqüents. L'altra qüestió a analitzar és el perquè de totes aquestes peculiaritats. Són moltes les teories que s'han elaborat per explicar-ho i posiblement no és una sola sinó vàries les que ens en donarien l'explicació.

És fàcil pensar que la immunosupressió és la responsable de la pèrdua de la normal «vigilància immunològica», essent més fàcil així la proliferació de les cèl·lules tumorals que apareixen espontàniament (8). Ara bé, aquesta teoria explica fàcilment l'augment de la incidència de tumors, però no l'augment selectiu d'ells (9). També resulta difícil explicar amb aquesta teoria per què els tumors malignes en els malalts trasplantats apareixen especialment en els receptors que millor toleren l'empelt i, moltes vegades, reben un tractament immunosupressor menys intens (10).

Fàcilment s'oblida que la bona tolerància de l'empelt l'hem d'explicar més per l'aparició d'un nou equilibri immunològic en el receptor, que no pas pel propi tractament immunosu-

pressor. Si entenem així la tolerància, podria ésser que els mecanismes que fan possible aquesta bona tolerància de l'empelt, facilitin també la tolerància d'unes formes tumorals concretes i no d'altres (4). D'altres teories com la de la persistent estimulació antigènica del sistema limfoproliferatiu, i la de l'acció oncògena d'algunes drogues, no ens expliquen el relativament curt període de temps que va des del trasplantament fins a l'aparició dels tumors; doncs és conegut que d'altres factors oncògens fan efecte a molt llarg termini.

També s'ha pensat en la urèmia com un altre factor implicat en l'origen dels tumors del malalt trasplantant; sembla ésser que també en la urèmia la incidència de tumors malignes augmenta (12-13), i seria fàcil pensar que després del trasplantament es fa evident una lesió ja existent en la fase urèmica. Aquesta teoria difícilment es pot acceptar; poques vegades els tumors malignes apareixen durant els primers mesos del trasplantament, la majoria ho fan més tard; i per altra banda, la distribució dels tipus de neoplàsies en els malalts urèmics és molt semblant a la de la població general i, per tant, diferent a la distribució observada després del trasplantament. Cal fer, per això, referència als tumors que apareixen sobre la malatia quística adquirida en el ronyó terminal, una neoplàsia que segons els autors (14-15) és relativament freqüent i sembla que depèn més de la pròpia malaltia que de la situació d'urèmia o trasplantament.

En l'actualitat, possiblement sigui la teoria viral la que te més raons i més defensors. Certament, les infeccions víriques són molt freqüents en el trasplantament, i concretament les produïdes pels virus del grup de l'herpes. No sembla pas una casualitat que els tumors malignes més freqüents en el malalt trasplantat es relacionin amb aquest virus. L'Epstein-Barr és un virus limfòtrop que indueix processos limfoproliferatius i limfomes pròpiament dits (16). El citomegalovirus està relacionat amb el sarcoma de Kaposi (17), i el virus de l'herpes simple tipus II i el papil·lomavirus són responsables de certs tumors malignes de la pell (18-19).

Certament, aquesta teoria viral no explica per si sola l'augment dels tumors en el trasplantat, ja que els virus oncògens necessiten molts any per provocar l'aparició dels tumors. Però la conjunció amb les altres teories referides i, concretament, amb la de l'estímul antigènic crònic i els mecanismes de tolerància poden modificar les condicios d'aparició d'un tumor.

Cal fer referència a les síndromes limfoproliferatives i als limfomes apareguts amb l'associació de la ciclosporina A i altres immunosupressors, on s'ha involucrat l'Epstein-Barr (20). Des de la introducció de la ciclosporina, crida l'atenció l'augment dels limfomes respecte als tumors de pell, i la seva ràpida aparició (21).

Conclusiones

El notable augment de tumors malignes en el malalt trasplantat no ha de representar un problema especial a l'hora d'indicar un trasplantament. Els procesos infecciosos i els accidents vasculars segueixen essent causes molt més importants de mort entre els trasplantats, i no per això el trasplantament deixa de considerar-se la terapèutica d'elecció en la majoria dels malalts renals. Encara que el pronòstic dels tumors viscerals i concretament dels limfomes és molt dolent en els trasplants, àdhuc suspenent dràsticament el tractament immunosupressor, els tumors cutanis són fàcilment curables en una majaria dels casos, fins i tot sense la necessitat de disminuir la immunosupressió.

Bibliografia

1. PENN, I.: Development of cancer as complication of clinical transplantation. Trasplant Proc IX: 1121-1127, 1977.
2. SHEIL, A. G. R., MOHONY, J. F., HORRATH, J. S., JOHNSON, J. R., TILLER, J., STEWART, J. H. i MAY J.: Cancer following successful cadaveric donor renal transplantation. Transplant Proc XIII: 733-735, 1981.
3. BIRKELAND, S. A.: Malignant tumors in renal transplant patient. Cancer 51: 1571-1575, 1983.
4. J. ANDREU i J. VILARDELL: Tumores malignos y trasplante renal. Nefrología VII: 225-226 (Editorial), 1987.
5. WALKER, B. K., ROBERTSON, M. Y. i JERMY D.: Skin cancer and immunosupression. Lancet II: 1281-1283, 1977.
6. MATAS, A. J. i SIMONS, R. L., The role of viruses in the pathogenesis of cancer in renal transplant recipients. Department of Surgery, University of Minesota, Minneapolis, 55455.
7. PENN, I.: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. Transplantation XXVII (1): 8-11, 1979.
8. SHEIL, A. G. R.: Cancer in organ transplant recipients: part of induced immunodeficiency sindrome. British Med. J. 288: 659-661, 1984.
9. MONTIE, J.E.: The significance of cancer after renal transplantation. J. Urology 122: 298-299, 1979.
10. BIRKELAND, S.A., KEMP, E. i HAUGE, M.: Cancer as a late-onset complication of kidney transplantation. Scand J. Urol Nephrol Suppl 42: 179-183, 1977.
11. MATAS, A.J., SIMMONS, R.L., KJELLSTRAND, C.M., BUSELMEIR, T.J., i NAJARIAN, J.S.: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. Lancet I: 883-885, 1975.
12. SUTHERLAND, G.A., GLASS J., i GABRIEL, R.: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. Nephron 18: 182-184, 1977.
13. BRETAN, P., BUSCH, M., HRICAK i WILLIAMS, R.: Cronic renal failure. A significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Cancer 57: 1871-1879, 1986.
14. BAÑOS, M., ALONSO, N., FORASCEPI R., i ARGÜELLES, M.: Enfermedad quística renal adquirida con carcinoma renal asociado. Rev. Clin. Esp. 178: 25-27, 1986.
15. HANTO, DW., FRIZZERA, G., i PURTILLO, DT.: Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. Cancer Res 41: 4253-4261, 1981.
16. BOLDOGH, I., BETH, E., HUANG, ES., KYALWAZI, SK i GIRALDO G.: Kaposi's sarcoma IV. Detection of CMV DNA, CMV, RNA and CM NA in tumor biopsies. Int J. Cancer 28: 467-474, 1981.
17. PAGANO, J.S.: DNA viruses and cancer. IDN Infect G. Dis Newsl 4 (12): 89: 86, 1985.
18. LUTZNER, M.A., ORTH, G., DUTRONQUAY, M.F., KREIS, H. i CROSNIER, J.: Detection of human papillomavirus types 5 Dna in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft recipient. Lancet II: 422-424, 1983.
19. NAGINGTON, J. i GRAY, J.: Ciclosporin A. immunosupression, Epstein-Barr antibody and lymphoma. Lancet 1: 536-537, 1980.
20. PENN, I.: Cancers following Cyclosporine therapy. Transplantation, 43: 32-35, 1987.