

Neoplasias urinarias y trasplante

Metrebián S., Colla R., Sosa A., Molina G., Llorens V., Metrebián E., López Fontana R. y Calafata T.P.

Servicio de Urología. Hospital Privado de Córdoba.

Resumen

Se presentan 3 casos de pacientes transplantados en nuestra Institución, dos cardíacos y uno renal que desarrollaron posteriormente tumores urológicos en próstata, riñón y testículo. Se analizan el mecanismo de producción y consideraciones sobre los mismos.

Summary

Three (3) cases of transplantation patient in our Institution are presented, 2 of heart and 1 of kidney. These patients in years developed a renal, testicular and prostate cancer. We analyzed the mechanism of production and consideration about this.

Introducción

Las neoplasias secundarias constituyen un grupo bien reconocido de complicaciones de pacientes tratados con trasplante de médula ósea e implantes de órganos sólidos. Sin embargo los tumores difieren en clase y en su patogénesis en los dos grupos de receptores:

- Las neoplasias secundarias a trasplantes de médula incluyen enfermedades como leucemia mielógena y mielodisplasias, las que pueden aparecer dentro de los 5 años del trasplante, y tipos inusuales de carcinomas y sarcomas que pueden evidenciarse 10 a 15 años posteriores al implante.
- Dentro de las neoplasias posteriores a implantes de órganos sólidos, los linfomas son los más frecuentes

En el Hospital Privado de Córdoba tienen vigencia los Programas de Transplante Renal, Cardíaco, Pulmón y Médula Ósea, generando a través de los años una significativa población de pacientes implantados tratados con distintos esquemas de inmunosupresión, adoptados según el órgano a implantar. Del grupo de pacientes con diagnóstico de neoplasias secundarias al implante, revisamos a los enfermos con patología maligna del aparato urogenital, completando la presentación con un análisis de la bibliografía, en relación a aspectos importantes sobre la epidemiología, mecanismos de carcinogénesis y aspectos particulares asociados al transplante y cáncer urológico

Material y método

Se analizó el registro de pacientes implantados en el Hospital Privado de Córdoba desde el año 1972 a la fecha, y se seleccionaron a los pacientes con enfermedad neoplásica del aparato urinario, los que son detallados en Resultados.

Resultados

Caso 1 (J.J.S): Paciente de 47 años de edad, sometido a TRANSPLANTE CARDIACO en el año 1997. El esquema de inmunosupresión utilizado fue: Cell Cept 290, Ciclosporina

En el año 1999 es derivado al Servicio de Urología por:

- Presentar un aumento de volumen del hemiescrotos derecho, indoloro y afebril. El enfermo no registraba antecedentes urológicos de significancia.
- El examen físico destacaba la presencia del testículo derecho con aumento difuso del tamaño y consistencia de la mitad inferior de la gónada.
- La ecografía escrotal evidenció la presencia de un nódulo blastomatoso del polo inferior del testículo de aproximadamente 30mm.

- Los marcadores preoperatorios la TAC de abdomen y la Rx de tórax fueron negativos. Se realizó una ORQUIECTOMIA RADICAL DERECHA el día 08/09/1999, con evolución postquirúrgica sin complicaciones.
- El diagnóstico Anatomopatológico fue de Seminoma clásico, con TIM proximal al tumor e infiltrado intersticial peritubular con márgenes de resección libres de tumor (pT1)
- Se complemento el tratamiento inicial con RADIOTERAPIA de los ganglios retroperitoneales e iliacos (26 GY) en 3 semanas.
- La evolución alejada sólo destaco disfunción sexual por hipogonadismo, con marcadores, TAC y Tórax normales al día de la fecha

Caso 2 (N.A.): Paciente del sexo masculino de 70 años, transplantado cardíaco en el año 1996, utilizando inmunosupresión con azatioprina y metil prednisolona. Los aspectos más relevantes de su historia urológica evidencian:

- Derivado por aumento del PSA a 7,9NG/ML
- El examen clínico urológico fue normal y el tacto rectal destacaba la presencia de una glándula prostática moderadamente aumentada de tamaño, lisa y de consistencia conservada.
- La ecografía demostró la presencia de riñones, vía urinaria y vejiga de características normales. La próstata medía 60x54x44ml y el residuo postmiccional fue de 55cc.
- Se realizó biopsia sextante transrectal, sin complicaciones y el material analizado mostró la presencia de un CARCINOMA PROSTÁTICO en una de las muestras, más del 50%, Gleason 6.
- Luego de evaluar el estado de salud y cardiológico y pronóstico de sobrevida, se decidió realizar una PROSTECTOMIA RADICAL el día 07/06/00.
- La evolución post operatoria fue normal, con alta a las 72hs, presentando continencia total y función sexual normal para la edad del paciente, El PSA del corriente año es de 0,2ng/ml

Caso 3 (ML): Paciente del sexo femenino, de 50 años de edad. Con trasplante renal cadavérico, realizado en fosa iliaca derecha en. El análisis de su historia clínica muestra:

- Evolución postoperatoria inmediata normal con normalización de su creatinina.
- Al año aumento de la creatinina con pielocalicoectasia secundaria a estenosis parcial del uréter subpiélico, tratado endourológicamente con dilatación y corte con Acusice.
- El control alejado con ecografía de los riñones nativos mostró en el año 2002 un nódulo de 30mm en el riñón izquierdo.
- La TAC confirmó la presencia de un nódulo sólido y los estudios de estadificación no evidenciaron enfermedad extra renal.
- Se realizó NEFRECTOMIA RADICAL IZQUIERDA por vía lumbar, sin complicaciones el día 27/03/02
- El examen ANATOMOPATOLÓGICO mostró la presencia de un CARCINOMA RENAL, GRADO III, CON DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE (pT3).
- Se realizó la modificación del esquema de inmunosupresión, y al presente los controles son negativos con función renal normal.

El análisis de los tres pacientes presentados permite realizar algunas consideraciones:

- Dos de los pacientes tenían trasplante cardíaco y uno trasplante renal.
- Los órganos afectados fueron testículo, próstata y riñón.
- Los procedimientos quirúrgicos y la evolución post operatoria fue similar a la de enfermos no implantados.
- El control de la enfermedad, con los plazos de evaluación variables (4/3 y 1 año respectivamente) no mostró al presente progresión de la enfermedad.

Discusión

Incidencia

Desde hace varios años se acepta el trasplante de órganos sólidos como una alternativa válida para el tratamiento de enfermedades orgánicas con un deterioro grave y terminal de su función. **La sobrevida de los receptores, sin embargo, está alterada no solo por la posibilidad de rechazo, si no también por las comorbilidades relacionadas con la terapia inmunosupresiva:**

- En particular los pacientes transplantados tienen un incremento en el riesgo de desarrollar un cáncer post trasplante. La prevalencia es del 4 al 18% con una incidencia promedio del 6%.
- La sobrevida del trasplante se asocia con un aumento de las probabilidades de tener un cáncer. El riesgo actuarial en 124 pacientes con trasplante cardíaco es del 2,7 +/- 1.9% al año y del 25.6 +/- 11% a los 5 años.

Montagnino G y Col. realizaron un estudio retrospectivo en el Norte de Italia, analizando la incidencia de cáncer en 854 pacientes sometidos a trasplante renal, comparándolos con un grupo de enfermos tratados con hemodiálisis y un grupo control de la población regional. También analizaron los factores de riesgo en la población transplantada asociados a cáncer. El análisis de los datos obtenidos mostró que el 8.9% de los pacientes desarrolló alguna neoplasia, resultado altamente significativo en relación a las otras 2 poblaciones de referencia ($p < 0.01$). El 46% de estas neoplasias eran cutáneas (melanomas) mientras que el 54% restante incluía a Tumores misceláneos (33%, la mayoría adenocarcinomas), Sarcoma de Kaposi (17%), Linfomas no Hodgkin (4%). Los factores de riesgo asociados fueron:

- **Tiempo del trasplante**
- **Sexo masculino**
- **Edad mayor a 40 años**

También es importante destacar el trabajo de **Rinaldi M y Col.** quienes analizaron 47 pacientes tratados con un trasplante cardíaco, demostrando una incidencia de 11.6% de enfermedad maligna. Los cánceres más frecuentes en esta población fueron:

- Tumores sólidos 55% (Pulmón, intestino, estómago, hígado, páncreas, boca)
- Linfoma No Hodgkin 20%
- Sarcoma de Kaposi 11%
- Cáncer de piel 9%
- Sarcomas indiferenciados y mielomas 5%

Mecanismo

Según **Lang P y Col.** la transplantación se asocia a un aumento de riesgo de cáncer. **Los factores que favorecen la carcinomatosis son el grado de inmunosupresión más que la naturaleza de la droga utilizada.** Un gran número de estos tumores son virus inducidos, reflejando una deficiencia del sistema inmunitario en combatir la infección viral. Por ello el paciente transplantado, en relación al citado riesgo neoplásico, debe ser cuidadosamente controlado en las fases tempranas y tardías, lo que permitiría una detección precoz de estas complicaciones.

El proceso de carcinogénesis es iniciado por las drogas inmunosupresoras (ciclosporina, tacrolimus, muromonab-CD3, OKT3, anticuerpos antilinfocítico), quienes inhiben en forma prolongada a las células T, permitiendo el desarrollo de linfomas. Este proceso es regresivo y puede alterarse por la discontinuación de la droga inmunosupresora.

La mayoría de las alteraciones se producen en las células B, algunas de las cuales son monoclonales, otras son policlonales, localizadas o diseminadas.

Knowles y colaboradores propusieron 3 principales categorías de enfermedades linfoproliferativas:

1. **Linfoma Plasmocítico: habitualmente policlonal y que se presenta en la región orofaríngea y ganglios linfáticos**

2. El Linfoma polimórfico de células B, habitualmente monoclonal y que incluye ganglios y sitios extranodales.
3. Linfoma Inmunoblástico o Mieloma: neoplasia monoclonal diseminada con aberraciones genéticas.

Estos grupos de enfermedades corresponden a estadios tempranos, medios y tardíos de linfomagénesis en pacientes inmunosuprimidos, Existen fuertes signos moleculares del virus de Epstein – Barr (EBV) en todos los ejemplos de enfermedad linfoproliferativa.

En estudios prospectivos se demostró la presencia elevada de células B infectadas por EBV, en los receptores de órganos en los cuales se desarrolló una enfermedad linfoproliferativa. Un receptor que es seronegativo para EBV tiene un alto riesgo de enfermedad linfoproliferativa si el donante de órganos es seropositivo, hecho éste que explica la susceptibilidad de los niños a enfermedades linfoproliferativas.

Starzl y colaboradores creen que la interacción entre los linfocitos del huésped y del donante adquiridos en el injerto, manejan la reacción linfoproliferativa engendrada por el EBV.

Los mecanismos de linfomagénesis en receptores de órganos sugieren oportunidades para reducir el riesgo de linfomas:

- Selección de donantes y receptores de acuerdo al estado serológico con respecto al EBV
- Manejo selectivo de la terapia inmunosupresora
- La remoción del pasaje de linfocitos de el órgano implantado

Consideraciones especiales

Transplante renal y cáncer de próstata:

El cáncer de próstata es uno de las enfermedades malignas más frecuentemente diagnosticadas en el sexo masculino. Si es detectada tempranamente es curable y con un excelente pronóstico.

Existen varios factores que influyen en la sobrevida del paciente con diagnóstico de cáncer localizado de próstata:

- Estadio del cáncer
- Valor de PSA
- Gleason
- Performance status del paciente
- Tipo de tratamiento

Es importante que independientemente del tipo de tratamiento se debe realizar un estricto seguimiento del enfermo.

Los pacientes con insuficiencia renal terminal, candidatos a transplante renal, deben ser evaluados estrictamente tratando de descartar el diagnóstico de carcinoma prostático, evitando exponer al enfermo al riesgo de la enfermedad sumado al tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes transplantados que desarrollan un cáncer de próstata, deben ser tratados agresivamente. Con esta metodología, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado, el cáncer de próstata es curable

Screening del cancer de próstata, después del transplante renal, basados en PSA.

El tratamiento inmunosupresor después del transplante de órgano está asociado con un aumento de la incidencia de malignidad. Adicionalmente el incremento del promedio de sobrevida del transplante asociado a un aumento de la población de más edad con riesgo. de cáncer de próstata. Sin embargo, en ausencia de screening, el índice diagnóstico de cáncer es bajo (1.8%) entre 389 pacientes con transplante renal.

Bernard Malavaud y Col. realizaron en el año 1998 un screening con PSA en 120 pacientes transplantados de mas de 50 años (50-74, media 61 años), con terapia inmunosupresora basada en ciclosporina, esteroides y azathioprina e inducción con suero antilinfocítico. Del total de 120 enfermos, 11 (9.2%) tuvieron valores > 4ng/ml, completando el examen con un tacto rectal y biopsia sextante de próstata en 9 de los 11 enfermos. Los resultados de las biopsias mostraron:

- Prostatitis en 1 enfermo
- Hiperplasia de Próstata en 1 paciente

- **Carcinoma de Próstata en 7 (5.8%)**
- **Comparativamente el índice de biopsias positivas (77.7%) fue significativamente mayor que en la población no transplantada (27.8 a 31.5%)**
- **El tiempo medio desde el trasplante al momento del diagnóstico fue de 84 meses (14-156 meses).**
- **El tacto rectal fue anormal en 4 pacientes y no relevó alteraciones significativas en 3 enfermos.**
- **El scan óseo fue normal en los 7 pacientes.**
- **Tratamiento:** Cinco de los pacientes con estadio clínico T1c – T2 fueron tratados con radioterapia; 2 de ellos fueron sometidos a linfadenectomía y prostatectomía radical.

En conclusión la detección de cáncer de próstata es probablemente más elevada en la población transplantada, sosteniendo el concepto de que la prevalencia en estos enfermos es subestimada en ausencia de screening, por lo que es recomendada en este grupo especial de enfermos.

Carcinoma de células transicionales de vejiga en pacientes transplantados

La revisión de la bibliografía destaca:

- Tres casos post trasplante cardíaco
- Doce enfermos con carcinoma vesical post trasplante renal
- Un pacientes con cáncer de vejiga post trasplante pulmonar

En los últimos años con la incorporación de regímenes inmunosupresores y esquemas de antibióticos adecuados, disminuyeron los episodios de rechazo y complicaciones infecciosas de los pacientes transplantados. Este hecho significativo determinó una prolongación de la sobrevida del paciente y del trasplante, pero trajo aparejado un aumento de la incidencia de enfermedades malignas en estos enfermos.

En el caso particular de las enfermedades malignas del urotelio, el período de presentación desde el trasplante al momento del diagnóstico del carcinoma fue variable, pero la naturaleza agresiva del cáncer vesical, su tendencia a la

recidiva y a la progresión sugieren un prolijo seguimiento y alternativas terapéuticas agresivas.

Tumor de testículo en pacientes inmunosuprimidos

Como se expresó en varias oportunidades la posibilidad de neoplasias malignas en individuos inmunosuprimidos es mayor que en la población general. La revisión de la literatura inglesa expresa la presencia de 6 casos de seminoma testicular post trasplante renal. Es importante destacar que:

- Ningún paciente con estadios clínicos bajos murió de cáncer de testículo
- El 25% de los pacientes con estadio mayor murió post trasplante, lo que implica una causa específica de muerte
- Los pacientes inmunosuprimidos con neoplasia testicular deben ser tratados en forma estándar de acuerdo a la histología y el estadio de la enfermedad, ya que la mayoría debería tolerar bien la terapia convencional para esta enfermedad.

Conclusiones

La actualización del tema nos permite aseverar que los pacientes transplantados forman parte de un grupo de pacientes con alto riesgo de comorbilidades, algunas de las cuales, como las enfermedades neoplásicas, pueden poner en alto riesgo el pronóstico de sobrevida del trasplante y de la vida del paciente.

Un seleccionado análisis del grado de inmunosupresión, el control de las enfermedades virales, un adecuado screening de las patologías relacionadas con la edad y el sexo del paciente, permitirán diagnósticos tempranos de enfermedades malignas posibilitando tratamientos oportunos y agresivos con preservación del implante y control del cáncer.

Bibliografía

1. I Penn: Enfermedades Malignas Post Trasplante: Transplantation Proceedings,31,1260-1262, 1999

2. AGR Shell: Patterns of Malignancies Following Renal Transplantation: Transplantation Proceedings 1999, 31, 1263
3. Modlin CS: Testicular seminoma originating in an undescended testis in a renal allograft recipient: Urology, 48(1):145-8, Julio 1996
4. Callaway MP: Metastatic disease after transplantation. Br j Urol. Vol 77:315, febrero de 1996
5. Villalina-Calero MA: Management of testicular seminoma following organ transplantation. Med Pediatric Oncoll. Vol 20:338-40, 1992
6. Schenkein DP: Neoplasms and Transplantation- Trading Swords for Plowshares. The New England J of Medicine: Vol 336,949, Marzo de 1997
7. Ciancio Gaetano: Prostate cancer after heart transplantation. J of Urol: vol.153,158, Enero 1995
8. Konety B. Prostatecancer in the pos- transplant population: Urology: 2003 Vol 52, 428-432
9. Berger A: Transitional cell carcinoma of the bladder after successful lung transplantation: Urology: 2002 Vol 59, 296

Comentarios

Se trata de un artículo muy interesante donde se muestran tresdiferentes localizaciones de tumores post trasplantes.

Efectivamente, existe una posibilidad 20-30 veces mayor en desarrollar tumores renales o vesicales y algunas veces extraurinarios en pacientes post transplantectomía.

Se postula la posibilidad de que la inmunosupresión estimule "stem cells" o grupos celulares tumorales subyacentes que se hacen clínicamente aparentes.

En los tumores uroteliales, nace del urotelio de la propia vía o de la transplantada?

Los mecanismos son poco claros y se encuentran en vías de análisis y

experimentación.

Lo interesante es la muy poco común afectación testicular y prostática

Prof. Dr. Daniel Lopez Laur

Titular Área Urología

FCM. UNCuyo.

Bibliografía

1. Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation. Moster Virag A y col. J.Urol 171: 1085. 2004
2. Orthotopic ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer following renal trasplantation. Lanh H. y col. J.Urol 173: 881.2005