

DOCUMENTOS DE TRABAJO

BILTOKI

D.T. 2003.13

Factores de riesgo y supervivencia libre de tumor en pacientes con trasplante renal de cadáver.

I. Lampreabe, J. Virto, J. Orbe, S. Zárrega, J.M. Urbizu,
F.J. Gainza, G. García y J.J. Amenábar

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

Facultad de Ciencias Económicas.
Avda. Lehendakari Aguirre, 83
48015 BILBAO.

Documento de Trabajo BILTOKI DT2003.13

Editado por los Departamentos de Economía Aplicada II (Hacienda), Economía Aplicada III (Econometría y Estadística), Fundamentos del Análisis Económico I, Fundamentos del Análisis Económico II e Instituto de Economía Pública de la Universidad del País Vasco.

Depósito Legal No.: BI-3216-03

ISSN: 1134-8984

Factores de riesgo y supervivencia libre de tumor en pacientes con trasplante renal de cadáver

I Lampreabe , J Virto*, J Orbe*, S Zárrega, JM Urbizu, FJ, Gainza, G Garcia Erauzkin, JJ Amenabar

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco UPV/EHU

* Departamento de Econometría y Estadística de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de Bilbao. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Estos autores desean agradecer la financiación mediante el proyecto BEC2003-02028 del MCyT y de los grupos de investigación UPV-038.321-13631/2001 y UPV-038.321-13503/2001.

Abstract

Background

There is an agreement in the fact that cancer incidence in transplant recipients increases at a rate disproportionately greater than in the general population. Several clinical studies have identified cancer risk factors, such as age, male gender, tobacco, UV radiation, viral infections, previous malignancies, intensity and duration of immunosuppressive therapies, HLA matches and time in waiting list.

Aims of the study:

General aim: To analyze risk factors associated to "de novo" cancers in transplant recipients and to define putative preventive strategies.

Specific aims: To evaluate tumor incidence and its relationship with the time from grafting. To analyze its relationship with changes in risk factors along the post-transplantation period. To identify clinical and statistically significant cancer risk factors. To link the free-tumor-period with patient survival time, in different kind of cancers. To set up a statistic model to study the different risk factors

Patients and Methods

Retrospective analysis of a cohort from 1,979 renal transplant patients, fulfilling the criteria of developing "de novo" cancer in the post-transplant period. Analyzing clinical and oncology parameters and performing a new and specific statistic tool.

Results

Conclusion

Keywords

1 Introducción

Uno de los efectos negativos en la evolución del paciente trasplantado a medio y largo plazo es un aumento en la frecuencia de cánceres, así como la morbimortalidad asociada a esta patología. A pesar del consenso en cuanto al mayor riesgo de padecer tumores entre la población trasplantada, los factores de riesgo no están bien definidos y hay pocos trabajos que identifican los causantes de este mayor riesgo(1,2,3). Entre los posibles factores analizados se han considerado: sexo, edad, tabaquismo, radiación ultravioleta, infecciones virales, tumores previos al trasplante, duración, dosis acumulativa y tipo de inmunosupresión, niveles de creatinina plasmática , tiempo en diálisis pretrasplante, compatibilidad donante-receptor (5) (23). siendo la edad el factor de riesgo significativo más importante y repetido.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la supervivencia libre de tumor e identificar factores de riesgo con la idea de posteriormente valorar si se puede actuar sobre ellos y reducir la incidencia del cáncer en estos pacientes.

2. Pacientes y métodos de estudio

2.1.-Pacientes

La población está compuesta por el total de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que reciben un trasplante de riñón en el Hospital de Cruces, desde su inicio en 1979. Se refieren datos sobre 1560 pacientes trasplantados renales adultos, desde el comienzo de los trasplantes en julio de 1979 hasta mayo de 2001. En la figura 1 apreciamos la evolución creciente del número de trasplantes durante el periodo de estudio.

El seguimiento de los trasplantados se realiza desde la fecha del trasplante, hasta que desarrollan un tumor o hasta la fecha de actualización de los datos. En los supuestos de pérdida del injerto la fecha de actualización coincidirá con la fecha de pérdida del injerto y en los casos de fallecimiento con la fecha en que éste se produce, considerando pérdidas y pacientes pediátricos que se eliminan del estudio.

Todos los pacientes tienen mas de 18 años. En el grupo de pacientes con tumor "de novo" se considerarán sus antecedentes en diálisis: tiempo, tratamientos, que hayan podido influir en el desarrollo de tumor como la inmunosupresión continua, y con alternancias en la dosis según estado clínico También se han tenido en cuenta la influencia de complicaciones y su relación con la aparición de tumor tales como rechazo agudo, necrosis tubular aguda, infección viral nefropatía crónica del trasplante. También se ha considerado pacientes que presentan mas de un tipo de tumor.

2.2. Variables Sociodemográficas

Edad. Seguimiento. Sexo. Estado civil. Actividad laboral

2.3.Variables clínicas:

Tiempo en Diálisis. Tratamiento inmunosupresor: inicial y de mantenimiento, cambio inmunosupresión y dosis acumulada total. Necrosis tubular aguda. Función retrasada del injerto. Rechazo Agudo. Infecciones: bacterianas, virales, fúngicas, u otras. Toxicidad aguda anticalcineurínicos. Toxicidad crónica anticalcineurínicos. Nefropatía crónica del trasplante. Exitus. Fecha pérdida injerto. Fecha reentrada en Diálisis. Complicaciones posteriores (incluye exitus)

2.4.Variables tumorales

En este apartado se han considerado, las características de los tumores su localización y el tipo histológico. Esta variables han sido:Fecha diagnóstico tumor. Tiempo de evolución desde trasplante hasta diagnóstico. Tiempo de evolución total. Tipo de tumor y localización: Carcinoma espinocelular. Carcinoma Basocelular. Melanoma. Cánceres anogenitales. Vulva. Pene. Escroto. Región Perianal. Sarcoma de Kaposi. Síndromes Linfoproliferativos post-trasplante (no Hodgkin).Linfoma Hodgkin. Cáncer de cervix uterino. Cáncer de cuerpo de útero y endometrio. Cáncer Renal. Cáncer de Aparato digestivo. Hepato-Carcinoma Biliar. Sarcomas no Kaposi. Fibrohistiocitoma.Leiomiosarcoma.Fibrosarcoma.Rabdomiosarcoma.Hemangiosarcoma.Mesotelioma

2.5. Otras variables asociadas a tumor

Lesiones Premalignas: queratosis actínica, acantosis migrans. Varios tumores (dos ó mas). Virus oncogénicos: herpes papiloma virus (VHP) Virus Epstein Barr (VEB), Virus relacionado con sarcoma de Kaposi (VHH-8), Virus Hepatitis B o C. Verrugas piel. Infecciones crónicas. Hongos

2.6. Análisis de datos. Metodología estadístico

Análisis descriptivo de todas las variables, cálculo de los distintos porcentajes de tumores, su distribución por grupos de tumores, duración media y mediana desde el trasplante hasta la aparición del tumor, y desde el diagnóstico del tumor hasta el final del estudio o fallecimiento del paciente. Este análisis se ha realizado por grupos de tumor y teniendo en cuenta la censura cuando se considera el total de trasplantados.

Contrastes de Homogeneidad para los factores de riesgo. Una vez clasificada la muestra de estudio en dos grupos, se realiza en los pacientes que han generado tumor y los que están libres de tumor una comparación de aquellas variables que consideramos como posibles factores de riesgo. Se hace comparando las medias de estas variables en los dos grupos (contraste de Wilcoxon, test de Fisher, t-student). También lo acompañamos de contrastes de homogeneidad utilizando el contraste de la Chi cuadrado de Pearson.

Análisis de supervivencia "libre de tumor" univariante. Una vez realizado el análisis anterior se analiza el efecto de los factores de riesgo sobre el tiempo que transcurre hasta que se desarrolla el tumor. Se realiza un análisis univariante, estimando la función de Supervivencia mediante Kaplan-Meier para cada estrato de la variable y comparando los resultados.

Análisis de supervivencia "libre de tumor" multivariante. Para analizar el efecto independiente de cada uno de los factores de riesgo se ajusta mediante un modelo de supervivencia con función de riesgo proporcional de Cox. Analizamos el riesgo relativo de cada estrato, de cada variable en relación a un paciente base. Este análisis evita los sesgos que pueden aparecer al realizar un análisis univariante.

Estos dos últimos métodos de estimación, el estudio univariante y multivariante, los podemos aplicar sin diferenciar las distintas clases de tumor y realizando un análisis individualizado para cada tipo de tumor.

Comparación de la incidencia de tumor entre la población general y los trasplantados renales. Se compara el riesgo relativo y el exceso de riesgo de los trasplantados renales frente a la población general para todo tipo de tumor o por distintas clases.

Análisis de supervivencia posterior al diagnóstico del tumor. La supervivencia tras el diagnóstico ésta también se analiza con la metodología Kaplan-Meier y los modelos de Cox. En este caso contemplamos dos alternativas: realizar un estudio independiente para cada clase de tumor o en un estudio global introducir la variable tipo de tumor como variable explicativa, o incluso podríamos considerar la opción de utilizar un modelo de Cox estratificado que tenga en cuenta la diferente evolución temporal de las distintas clases de tumores.

3. Resultados

3.1 Incidencia y prevalencia

En la figura 1 apreciamos la evolución creciente del número de trasplantes durante el periodo de estudio.

De los 1560 pacientes analizados, 256 han muerto, 358 han perdido el injerto y los restantes 946 sobreviven con injerto funcionando al final del estudio. El seguimiento realizado tiene una media de 139 meses y el 50% de los pacientes son seguidos como mínimo durante 108 meses. El número de pacientes con un seguimiento superior a 1 año, 5 años, 10 años y 15 años es 1200, 609, 199 y 21, respectivamente, siendo el mayor seguimiento de casi 22 años.

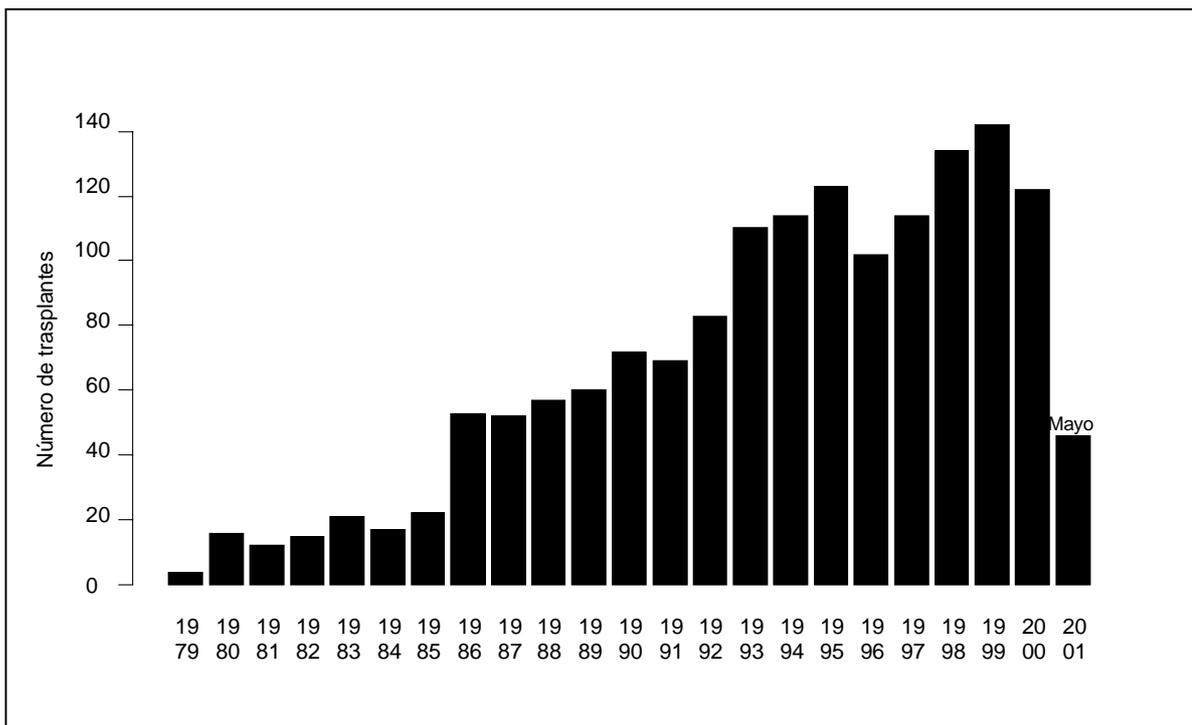


Fig. 1: Número de trasplantes por año. Hasta 1985 se realiza un número cercano a los 20 trasplantes anuales, pasando a cifras de 80 trasplantes por año a comienzos de los 90 y superando el centenar de trasplantados a partir de 1993.

Durante este seguimiento tenemos 138 pacientes que desarrollan algún tipo de tumor de nueva presentación (**tabla 1**), es decir, el 8.8% de la población.

Además, de estos 138 tumores primarios, tenemos que señalar que 15 de estos pacientes desarrollan un segundo tumor y 6 de ellos un tercero.

Tabla 1. Localización, tipo histológico e incidencia tumores

<u>Tipo tumor</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Espinoceular	33	23.9 %
Basocelular	25	18.1 %
Kaposi	8	5.8 %
Utero	12	8.7 %
Renal	11	8 %
Vesical	6	4.3 %
Hepatobiliar	6	4.3 %
Digestivo	12	8.7 %
Ano-genital	6	4.3 %
Linfoma	5	3.6 %
Mama	2	1.4 %
Pulmón	5	3.6 %
Otros	7	5 %

Predominio de tumores cutáneos, seguido de los genitourinarios y digestivos

Tabla 2: Características generales de la población de trasplantados total y de los trasplantados con tumor (variables continuas) Se recogen la media, los tres cuartiles y el rango

<u>Variables continuas</u>	<u>media</u>	<u>q1</u>	<u>q2</u>	<u>q3</u>	<u>rango</u>
Todos los trasplantados					
Edad al trasplante	46	36	47	57	18-74
Días estancia hemodiálisis	1252	476	806	1519	0-10080
Creatinina mes post-trasplante	1.9	1.3	1.7	2.2	0.6-10.2
Trasplantados con tumor					
Edad al trasplante	51	45	52	59	23-69
Días estancia hemodiálisis	1322	557	939	1632	168-6703
Creatinina mes post-trasplante	1.9	1.3	1.6	2.1	0.8-10

En las **tablas 2 y 3** presentamos una caracterización de los posibles factores de riesgo, tanto para la población total de trasplantados, como para la de trasplantados que han desarrollado tumores.

Tabla 3: Características generales de la población de trasplantados totales y de los trasplantados con tumor (variables cualitativas). Se representa el total y el porcentaje de cada categoría.

		Pacientes totales		Pacientes con tumor	
Variables cualitativas	categorias	número	porcentaje	número	porcentaje
Sexo	mujeres	602	38.6%	41	29.7%
	hombres	958	61.4%	97	70.3%
Nefropatías	Congénitas	52	3.4%	1	0.7%
	Diabetes	40	2.6%	1	0.7%
	Glomerulonefritis	534	34.9%	48	35.3%
	Nefroangiosclerosis	132	8.6%	13	9.6%
	No filladas	224	14.6%	27	19.9%
	Pielonefr. Crónicas	218	14.2%	14	11%
	Poliquistosis	193	12.6%	20	14.7%
	Otras	137	8.9%	11	8.1%
Inmunosupresión	Az-Pr	138	9%	12	8.7%
	Csa	283	18.3%	31	22.5%
	Csa-Pr-Aza	579	37.5%	72	52.2%
	FK-MMF-Pr	274	17.7%	6	4.3%
	Csa-MMF-Pr	194	12.6%	15	10.9%
	Otras	75	4.8%	2	1.4%
Modalidad de Diálisis	D. Peritoneal	255	16.6%	16	12.3%
	Hemodiálisis	1182	77.2%	115	83.3%
OKT3	Si	44	3%	7	5.1%
	No	1489	97%	130	94.9%
Hipertensión arterial	Si	873	58.6%	77	57%
	No	618	41.4%	58	43%
Diabetes Pretrasplante	Si	64	4.2%	4	2.9%
	No	1471	95.8%	134	97.1%
Citomegalovirus Pretras	Si	812	82.1%	57	81.4%
	No	177	17.9%	13	18.6%

3.2 Factores de riesgo

De las variables examinadas han resultado tener un efecto significativo sobre la aparición del tumor dos variables demográficas como la edad a fecha de trasplante y el género, y dos relacionadas con la inmunosupresión, como el uso de OKT3 y la retirada de prednisona.

Tabla 4: Factores de riesgo de tumor en trasplantados renales *

Variable	Riesgo Relativo RR	Intervalo de confianza al 95 %	P-value
Sexo: varón	1.69	(1.18, 2.46)	0.005
Edad	1.057	(1.04, 1.07)	<0.001
Susp prednisona	0.547	(0.31, 0.97)	0.039
OKT3	2.28	(1.00, 5.20)	0.049

* Resultados del modelo de funciones de riesgo proporcional de Cox. Grupo de referencia: mujer a la que se le ha suspendido la prednisona y que no ha recibido OKT3

Se realizó análisis multivariante siguiendo el modelo de funciones de riesgo proporcionales de Cox [3] que se resumen en la **tabla 4**. Las variables demográficas tienen un efecto en la misma dirección que el que tienen en la población general, donde los hombres son más propensos a desarrollar un tumor que las mujeres, y la propensión aumenta con la edad. Así, de las 602 mujeres en la muestra 41 desarrollan un tumor (6,8%) frente a 97 de los 958 hombres (10,1%). **El análisis de Cox confirma esta diferencia, estableciendo que el riesgo de padecer un tumor es un 69% mayor en los hombres que en las mujeres.**

Con respecto a la edad media en la fecha de trasplante, esta es superior en el grupo de pacientes que desarrollan un tumor, 51,3 años, que en los que no lo hacen, 45,8 años. En el análisis de Cox la edad a fecha de trasplante resulta la variable más importante, asociando un incremento del riesgo de tumor del 5,7% por cada año de edad; así una década adicional de edad se traduce en un incremento del riesgo de tumor del 74% es unas cinco veces menor que el de un paciente de edad media.

Variables relacionadas con la inmunosupresión: los pacientes a los que se les retira la prednisona reducen el riesgo de padecer un tumor hasta el 54,7 % de aquellos pacientes a los que no se les retira; los pacientes tratados con OKT3 aumentan su riesgo de padecer un tumor en un 128 %.

Ninguna de las otras variables analizadas tiene un efecto significativo sobre la aparición de tumores. Ni la diálisis pretrasplante (P=0,31), ni el tipo de diálisis (P=0,86) o el tiempo en diálisis transcurrido previo al trasplante (P=0,46) parecen incidir en el riesgo de desarrollar un tumor. Tampoco resultaron significativas la presencia de rechazo agudo (P=0,34) o rechazo crónico (P=0,10), el tipo de nefropatía (P=0,69), o la presencia de infecciones virales por CMV (P=0,50) o diabetes pre-trasplante (P=0,83), ni la hipertensión arterial (P=0,20) o las identidades de antígenos HLA (A, B, DR) entre donante y receptor. También se ha analizado el nivel de creatinina a un mes (P=0,90), a un año (P=0,78) y a 3 años (P=0,40) con el mismo resultado. Por último, se estudió el posible efecto de las distintas terapias inmunosupresoras en el desarrollo de tumores, resultando no significativamente distinto el riesgo de tumor entre ellas (P=0,13).

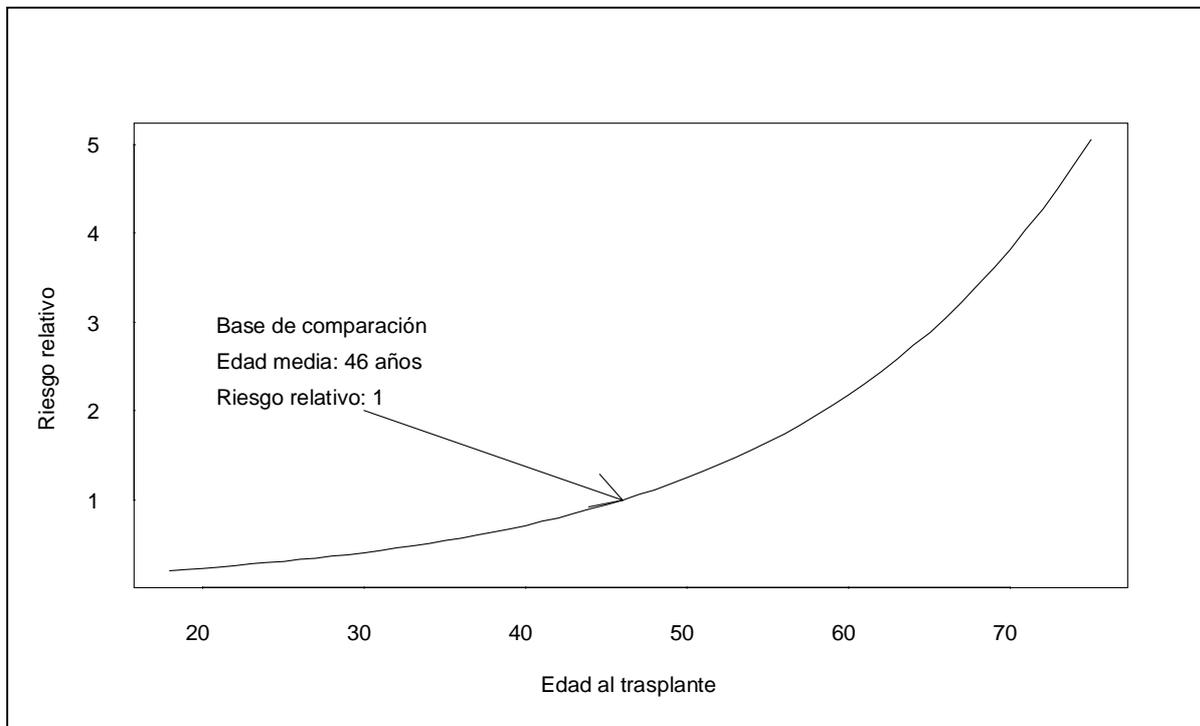


Figura 2. Riesgo relativo de padecer tumor edad, según edad al trasplante

La **figura 2** muestra el riesgo relativo para cada edad tomando como referencia una persona de 46 años (la edad media de los trasplantados). Se observa que el riesgo en una persona de 75 años es unas cinco veces mayor, y que por contra, el riesgo en una persona de 18 años es unas cinco veces menor.

3.3 Funciones de supervivencia

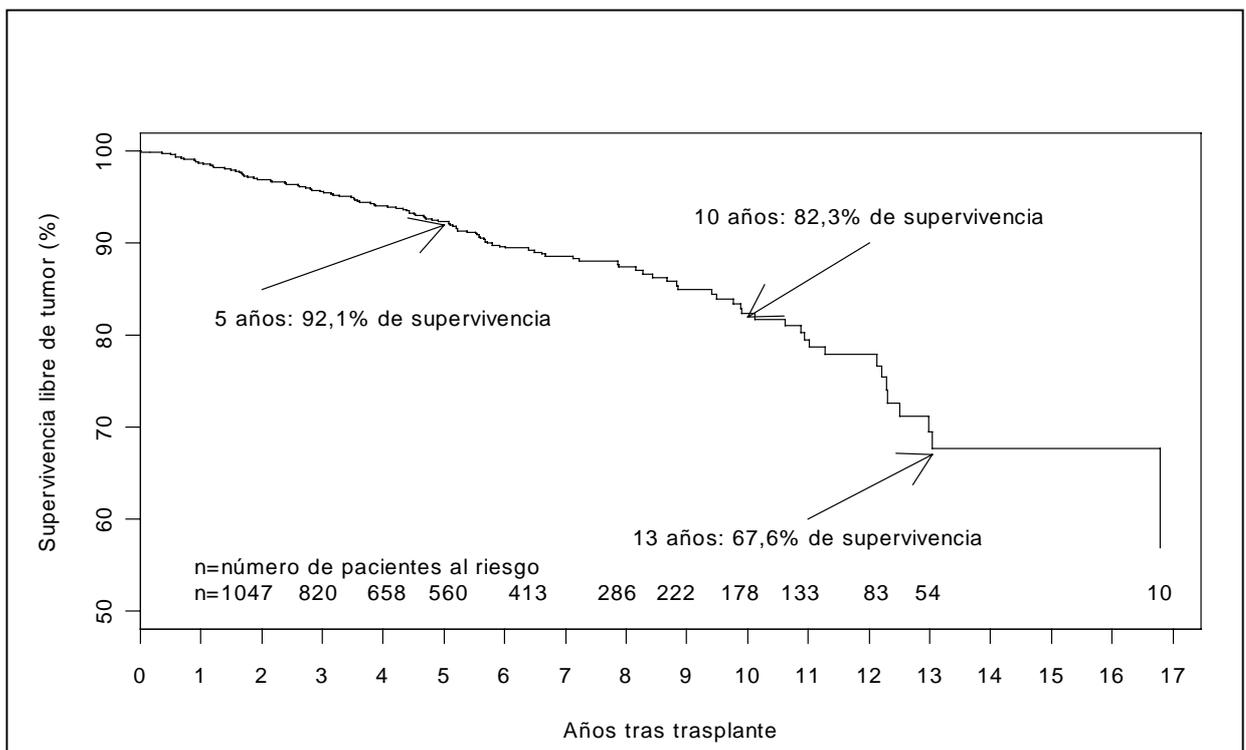


Figura 3: Supervivencia libre de tumor para el paciente medio

En la **figura 3** se recoge la supervivencia libre de tumor para el paciente medio. A 5 años la supervivencia libre de tumor es del 92,1%, a 10 años es 82,3%, a 13 años es 67,6%. A partir de ese momento quedan muy pocos pacientes a riesgo y las estimaciones son menos fiables, pero se observa que la supervivencia libre de tumor no cae por debajo del 50%. En general, la supervivencia de los pacientes es ligeramente menor que la supervivencia libre de tumor, y por tanto, dado que los datos de los pacientes fallecidos aparecen como censurados, la censura en los años finales de vida es muy grande.

En la **figura 4** se recogen las diferentes funciones de supervivencia libre de tumor para los pacientes con distintos factores de riesgo, reflejando el mayor riesgo de los varones, de los pacientes añosos, y de aquellos a los que no se les retira la Prednisona o se les trata con OKT3.

3.3. Supervivencia libre de tumor media

Tabla 5: Supervivencia libre de tumor media restringida en años por tipo de paciente

Sexo	Edad	OKT3	Retirada Prednisona
Hombre: 13,6	18 años: 16,2	Sin 14,1	Sin 13,9
Mujer: 14,8	32 años: 15,5	Con 11,6	Con 15,1
	46 años: 14,1		
	60 años: 11,8		
	75 años: 8,2		

Los resultados de calcular esta media restringida aparecen en la tabla 5. Se puede observar que existe mayor riesgo de tumor en los hombres frente a las mujeres. La aparición de tumor se da 1,2 años después en mujeres.

Con respecto a la edad, los tumores se presentan una media de 8 años antes en los pacientes de más edad, 75 años, frente a los más jóvenes de 18 años.

El efecto de la edad es creciente y como se observa en la figura 5, cobra especial importancia a partir de la cuarentena, donde la reducción en la supervivencia libre de tumor empieza a ser verdaderamente importante. En términos medios, el tumor aparece con dos años de adelanto en un paciente de 46 años (edad media de los pacientes) con respecto a uno 28 años más joven. Pero si comparamos al paciente de 46 con uno 28 años mayor, el tumor aparece 6 años más tarde. El efecto se ha triplicado para una misma diferencia de edad.

El uso de OKT3 hace que la aparición del tumor se adelante una media de 2 años y medio; y la retirada de Prednisona retrasa la aparición del tumor 1,2 años frente a los pacientes a los que no se les retira.

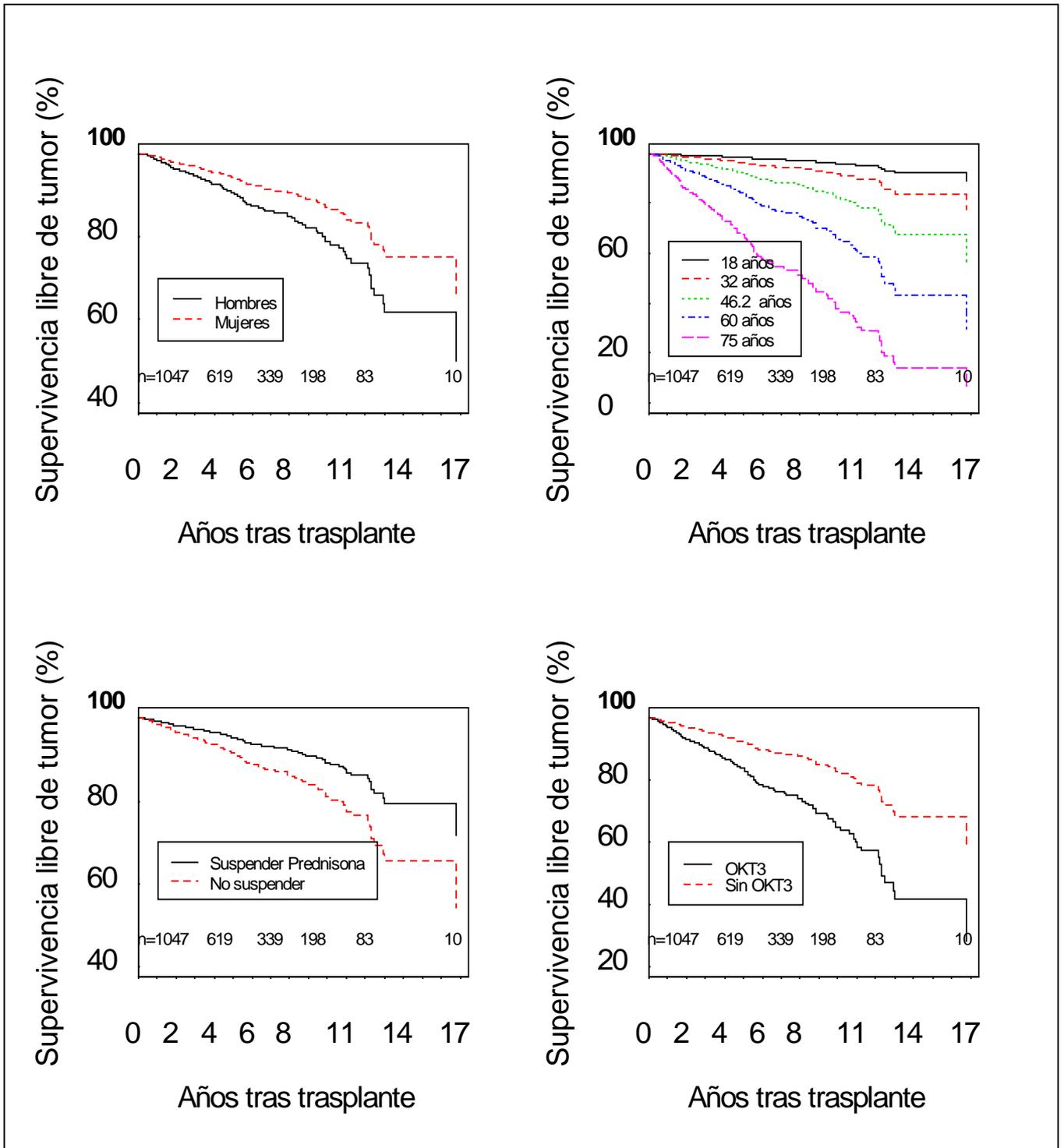


Figura 4. Supervivencia libre de tumor por factores de riesgo

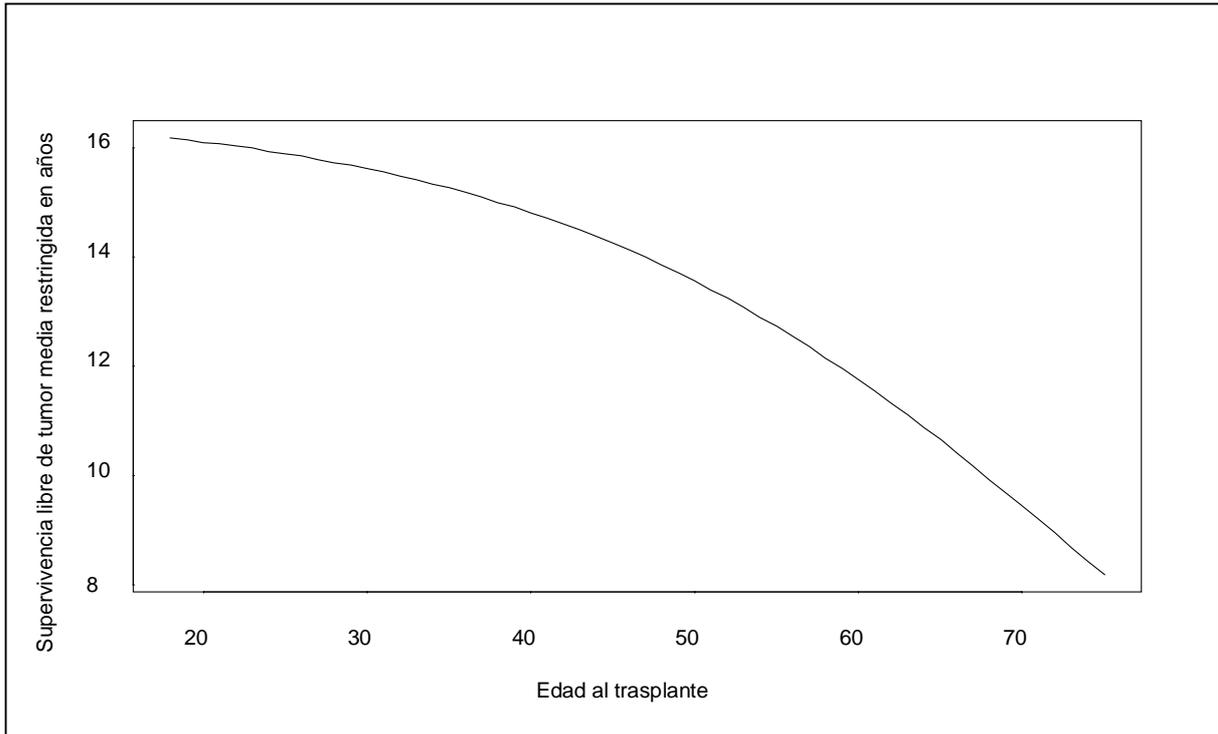


Figura 5: Supervivencia libre de tumor media restringida por edad al trasplante.

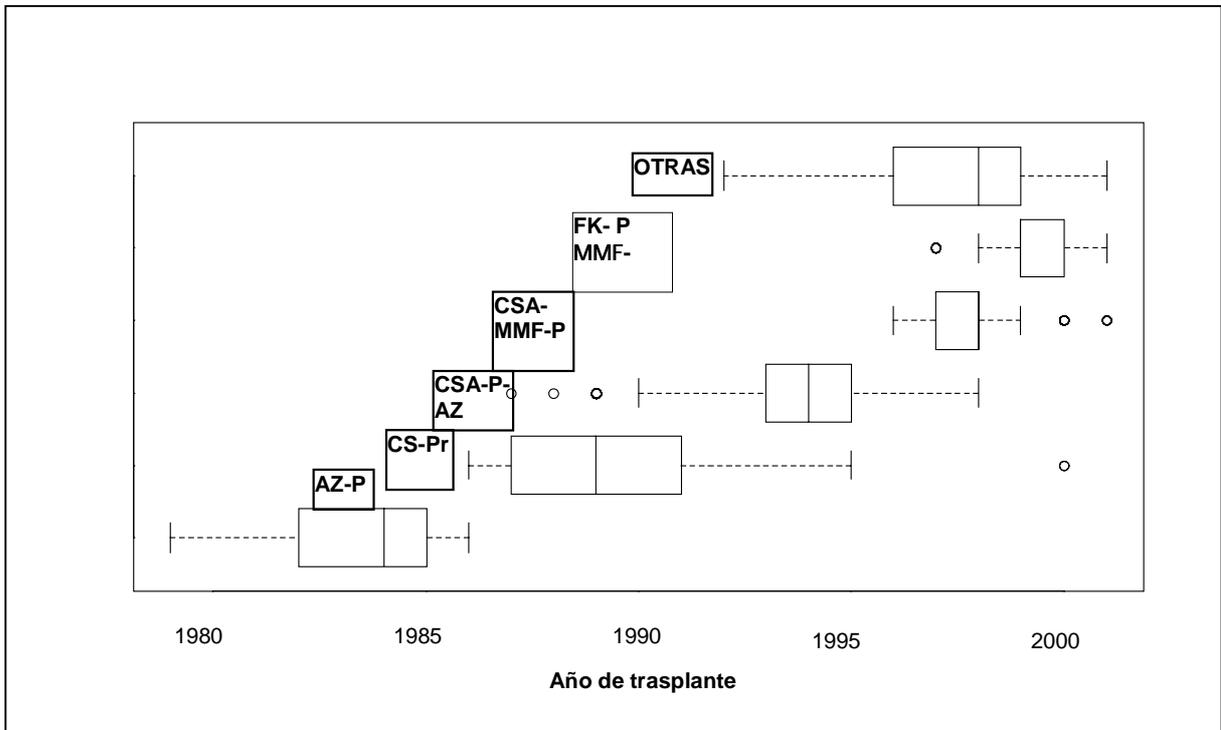


Figura 6: Cronología de la inmunosupresión

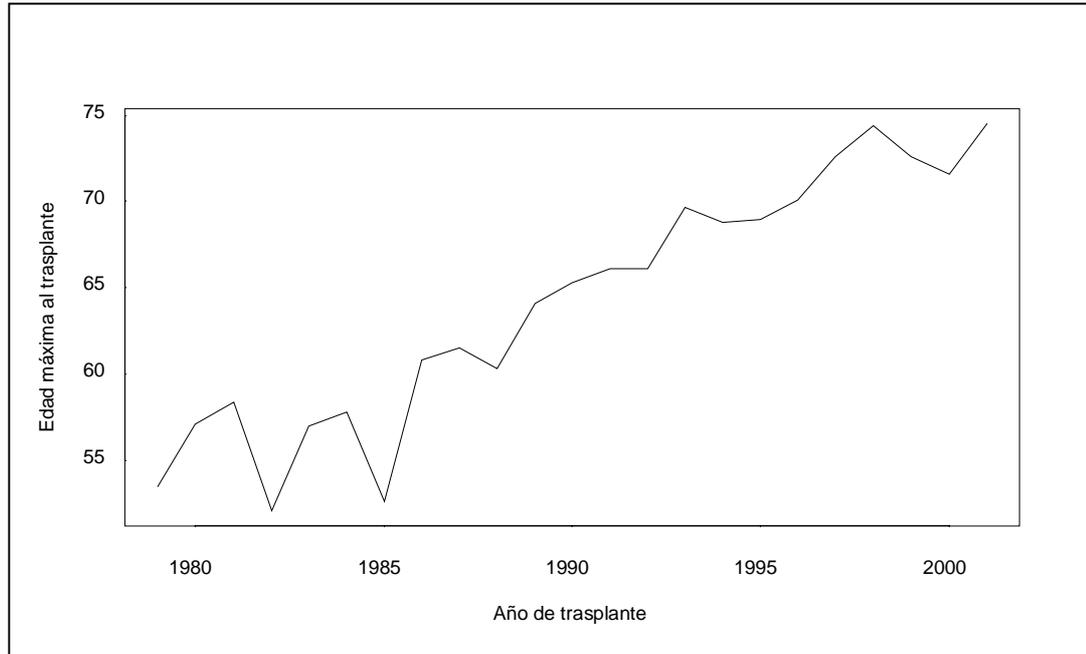


Figura 7: Evolución temporal de la edad máxima al trasplante

3.4. Inmunosupresión

La figura 6 presenta la cronología de las terapias de inmunosupresión durante el periodo de estudio, donde se puede observar que los pacientes trasplantados entre 1979 y 1986 reciben azatioprina (AZ) y prednisona (P), en 1986 se introduce la ciclosporina (CSA), en un principio administrada junto a prednisona y posteriormente, en los 90, conjuntamente con azatioprina. En los últimos años surgen nuevos inmunosupresores como el micofenolato (MMF) administrado junto a ciclosporina y prednisona o junto a tacrolimus (FK) y prednisona.

Otro aspecto relevante, relacionado con lo anterior, es la evolución creciente de la edad en el momento del trasplante de los pacientes. La figura 7 presenta la evolución en el tiempo de esta variable, y se observa que en los primeros años, hasta el año 1986, los trasplantes se realizan en pacientes bastante jóvenes, de hecho no hay ningún paciente que supere los 60 años en el momento del trasplante. A partir de este momento la edad máxima crece de manera continuada alcanzando un máximo de 74 años en el año 1999. Esto hace que los pacientes añosos se concentren en los últimos años; un dato que lo refleja es el hecho de que el 75% de los trasplantes para individuos con una edad superior a 66 años se producen a partir de 1996.

En la tabla 6 aparece el porcentaje de pacientes con tumor sobre el total para los distintos tratamientos. Además, para tratar de corregir el efecto de los distintos periodos de seguimiento se presentan los porcentajes de tumores en los primeros 5 y 3 años respectivamente. El cambio es importante, dado que de los 138 tumores que aparecen si analizamos todo el periodo de seguimiento se pasa a 88 y 61 si analizamos únicamente los 5 y 3 años inmediatamente posteriores al trasplante.

Tabla 6: Porcentaje de pacientes con tumor según tratamiento y periodo de seguimiento.

Seguimiento	AZ-Pr	CSA-Pr	CSA-AZA-Pr	CSA-MMF-Pr	FK-MMF-Pr	OTRAS
Total	8,6%	11%	12,4%	7,7%	2,2%	2,7%
Max. de 5 años	0,7%	4,9%	8,6%	7,7%	2,2%	2,7%
Max de 3 años	0,7%	2,8%	5,2%	7,2%	2,2%	2,7%

4. Discusión

Incidencia. Prevalencia de los tumores de novo.

Existe un progreso constante en la mejora de la función renal tras el trasplante exitoso. En parte es debido a la reducción del número de rechazos, y al mejor manejo de las complicaciones que puede presentar el paciente trasplantado. En consecuencia, se ha producido una considerable mejora de la supervivencia del injerto y del receptor de un trasplante renal. Pero en la actualidad, una de las principales preocupaciones es la mayor incidencia de tumores en pacientes sometidos a inmunosupresión en comparación con la población general (1,2,3,5,). Esta mayor incidencia está provocando un cambio en la mortalidad entre trasplantados y los tumores aparecen entre las primeras causas de ella (1). La mayor incidencia de tumores está justificada, al menos en parte, por el creciente número de trasplantes realizados en la actualidad en la población añosa y porque la mejora en la supervivencia nos lleva a una población de trasplantados vivos con una edad media cada vez mayor. Solamente, estos dos hechos influyen en un inevitable incremento de tumores, puesto que la edad es un factor de riesgo importante de incidencia de tumor tanto en la población general como en el paciente trasplantado.

Aunque la preocupación por la incidencia de tumores viene de lejos, observamos que recientemente este tema ha cobrado un especial interés como se puede apreciar en la abundante literatura en el área, citamos los más recientes: [8], [2], [5], [13] [20], [19], [22], [23] y [25]. En diferentes trabajos se ha observado que la frecuencia de tumores en la población trasplantada es superior a la de la población general y su aparición además más prematura. Se estima que en la población trasplantada la prevalencia global de cánceres "de novo" es de un 6%, unas 5-6 veces superior a la población general y que va incrementándose con la duración del trasplante (5,6).

Como ilustración señalamos que en la población que hemos analizado en este estudio tenemos un riesgo relativo de padecer un tumor siete veces superior a la población general [23], es decir, el 8.8% de la población. una frecuencia similar a la obtenida en otros estudios [20].

Esta circunstancia, está provocando un cambio en las causas de mortalidad (1,3,8,9,10). Los tumores constituyen una de las tres causas más frecuentes de mortalidad en la población trasplantada. Entre los factores de riesgo implicados en esa mortalidad se encuentra el aumento progresivo de edad de los trasplantados, que va incrementándose, por una parte debido a la mayor supervivencia conseguida en el paciente y por otra al mayor número de trasplantes realizados en pacientes añosos.

Entre los factores estudiados se han mencionado: la edad, el género masculino, el tabaco, la exposición a radiación ultravioleta, infecciones virales, tumores previos al trasplante,

intensidad, duración, tiempo en diálisis pretrasplante, compatibilidad donante-receptor (4). La inmunosupresión ha sido y es constante motivo de preocupación para los clínicos, en la patogenia de los cánceres, por lo que ha sido referida en numerosas publicaciones (2,17,20,22,23). La dosis total y dosis acumulativa de inmunosupresión y la situación de sobreinmunosupresión por asociación de dosis elevadas de inmunosupresores e infección viral, han sido implicados en la aumentada incidencia de cánceres (2,23). Sin embargo, todavía, quedan muchos aspectos que no han sido estudiados en profundidad en este aspecto tan importante .

Se parte del hecho, asumido como evidente en la mayoría de los estudios publicados sobre de tumores "de novo" en trasplante renal, de la utilización de herramientas estadísticas poco sofisticadas en los análisis de resultados. Se deduce que, muchas de las conclusiones que se extraen se derivan de resultados descriptivos. Los contrastes más utilizados son: diferencia de medias de forma univariante, sin tener en cuenta los posibles efectos de otras variables, con lo cual el análisis puede llevar a conclusiones erróneas. Resulta especialmente llamativo el poco cuidado que se tiene con la censura en los análisis de supervivencia y de riesgo. Ello puede producir sesgos importantes (23).

Se ha descrito que la edad de aparición del tumor es más prematura en la población de trasplantados. Siempre en relación a la población general (8). Habrá que corroborar estos datos con el hecho evidente del aumento de edad de receptores de trasplante renal, en estos últimos años. También es interesante observar que los trasplantados desarrollan tumores que raramente aparecen en la población general (6). El riesgo relativo es claramente esclarecedor de estas diferencias con la población general . Así, el riesgo relativo del sarcoma de Kaposi es de 400-500, el del carcinoma vulvar-anal de 100, el de Síndrome linfoproliferativo post-trasplante 28-49, de los carcinomas de piel y labios 20-30, del adenocarcinoma hepatocelular 20-30, y del carcinoma de cervix "in situ" 14-16.

Discusión de métodos

Es habitual en la literatura realizar un análisis preliminar univariante, como los contrastes de Log-rank, Wilcoxon o la estimación Kaplan-Meier, del efecto de las distintas variables sobre la supervivencia. En estos casos se buscan las posibles diferencias en las funciones de supervivencia para los distintos estratos de una variable, sin controlar el efecto que puedan tener el resto de las variables. Esta es una práctica que se debe realizar con mucho cuidado, ya que puede llevarnos a conclusiones equivocadas, tales como, asignar efectos a un factor de riesgo concreto cuando en realidad ese efecto se debe a otro factor que no estamos controlando [23]. De hecho, en el presente estudio no vamos a mostrar los resultados del análisis preliminar anterior, pues dada la relación entre algunas de las variables las conclusiones que se obtienen con este análisis son erróneas. Por ejemplo, a la hora de estudiar el posible efecto de la inmunosupresión en la supervivencia libre de tumor es muy importante controlar por el efecto de la edad en el momento del trasplante. Como veremos posteriormente, el tipo de inmunosupresión evoluciona en el tiempo, al igual que la edad de los pacientes. Así, si no se incluye la variable edad en el análisis, la variable tipo de inmunosupresión refleja en parte el efecto de la edad y aparece como significativa. Sin embargo, cuando se controla por el efecto de la edad el tipo de inmunosupresión pierde gran parte de la significatividad dentro del análisis.

Por tanto, los resultados que vamos a mostrar se corresponden a un análisis multivariante. El modelo que se propone es el de funciones de riesgo proporcionales de Cox [4]. La variable a explicar es el tiempo de supervivencia libre de tumor del paciente desde el momento del trasplante. Con respecto a la censura, consideraremos como censurados a los pacientes a los que se les pierde el seguimiento o experimentan censura debido a llegar al momento del fin de

estudio sin desarrollar un tumor o mueren. El objeto de considerar la muerte de un paciente como una censura es concentrar el foco de atención del estudio en el efecto de las variables sobre la aparición del tumor. Aunque no es posible separar los efectos de los tratamientos sobre la aparición del tumor y la mortalidad, dado que el riesgo de muerte no es independiente de la aparición del tumor, esta definición de censura parece la más adecuada si el interés principal es descubrir los factores de riesgo que afectan a la aparición del tumor.

Supervivencia libre de tumor media

A partir de las distintas funciones de supervivencia se puede calcular una estimación de la supervivencia libre de tumor media para los distintos tipos de pacientes, con la ventaja frente a otro tipo de estimaciones de controlar la censura y los factores de riesgo analizados. Cuando, como en el presente caso, la última observación esta censurada, la curva de supervivencia no acaba en cero, y no es posible calcular la supervivencia media. En este caso se puede calcular una media restringida al tiempo anterior a la última censura, que si bien estará sesgada a la baja, aún es de interés.

Verificación del modelo

Un supuesto clave del modelo de Cox es que las funciones de riesgo son proporcionales. De no cumplirse las conclusiones del análisis se pueden ver seriamente afectadas. Para contrastar si se cumple este supuesto clave vamos a realizar el contraste de funciones de riesgo proporcionales de Grambsch & Therneau (10) [El resultado es aceptar la hipótesis de funciones de riesgo proporcionales ($P=0,93$), lo que valida la aplicación del modelo de Cox a estos datos.

La Inmunosupresión

Existe cierto consenso en relacionar el aumento del riesgo de desarrollar un tumor en los trasplantados renales con los tratamientos inmunosupresores. Ahora bien, a la hora de detectar efectos distintos según el tipo de tratamiento inmunosupresor la evidencia no es tan clara.

En la publicación de Ojo y cols de 1999 (18) se describe, por primera vez, la capacidad intrínseca de la Ciclosporina para alterar las características de diversas líneas celulares neoplásicas tanto *in vitro* como *in vivo*. Aumenta la invasividad y capacidad de metástasis, lo que sugiere la existencia de un **mecanismo celular autónomo** al sistema inmunitario para explicar la progresión del cáncer. En este estudio, como hemos visto en el análisis anterior, el tipo de inmunosupresión no aparece como factor de riesgo significativo al 5%, aunque su p-value no anda lejos de este valor ($P=0,13$). Este resultado es poco concluyente, dados los aspectos especiales que rodean la inmunosupresión. Los pacientes de los distintos tratamientos no son homogéneos en aspectos fundamentales como la edad al trasplante y el seguimiento que se les realiza. Una de las características relevantes a la hora del análisis con respecto a la inmunosupresión es su evolución histórica.

Por tanto, uniendo esta tendencia creciente de la edad con la evolución histórica de los tratamientos tenemos una posible confusión de efectos. Los primeros trasplantes realizados a pacientes más jóvenes, con una media de 38 años de edad, coinciden con la época de la AZ-P. La edad al trasplante de los pacientes evoluciona de manera creciente según se pasa a la época de la ciclosporina, edad media de 45 años, y por último, los pacientes añosos se concentran en la época del micofenolato y el tacrolimus, con edades medias al momento del trasplante de 49 y 51 años respectivamente. Dado esta relación entre edad y tratamiento inmunosupresor, y puesto que la edad es el factor de riesgo más importante, para analizar el efecto de las distintas

terapias inmunosupresoras es obligado realizar un análisis que distinga los efectos de la edad de los de la inmunosupresión.

El análisis multivariante de funciones de riesgo proporcional de Cox permite separar los efectos de inmunosupresión y edad. El análisis también tiene en cuenta, al menos parcialmente, el efecto del distinto periodo de seguimiento por tipo de tratamiento. Pero, en cuanto al distinto seguimiento, habría que matizar los resultados.

La evolución escalonada de los tratamientos hace que el seguimiento de los pacientes sea muy distinto según el tipo de tratamiento. Los pacientes de los tratamientos más antiguos tienen un seguimiento mucho mayor que los más modernos. Así, el seguimiento máximo según tratamiento es de 21 años para AZ-P, 15 años para CSA-P, 13 años para CSA-AZ-P, y mucho más pequeño para el resto, 4 años y medio para CSA-MMF-P, 3 y medio para FK-MMF-P y de 7 años para tratamientos distintos de los anteriores que se amalgaman en la categoría OTRAS. Esto hace que la comparación entre tratamientos no sea del todo justa, ya que al ser la aparición del tumor una complicación de largo plazo, los tratamientos nuevos no tienen mucho tiempo para que aparezcan este tipo de complicaciones.

Se observa que los tratamientos con seguimiento alto bajan en su porcentaje, permaneciendo estables, como es lógico, los de menor seguimiento que no se ven afectados por la corrección. Es llamativa la caída de un 8,6% a un 0,7% de AZ-P. Este tratamiento sólo tiene un paciente que desarrolla un tumor en los primeros años, presentándose el resto de tumores a partir de los 5 años. Obviamente, para los tratamientos con tacrolimus o micofenolato, con un seguimiento máximo inferior a 5 años no podemos conocer que ocurrirá más adelante.

Una posible alternativa, para tratar de tener en cuenta este efecto es estimar un modelo de Cox con un seguimiento máximo de 5 años, momento a partir del cual se censura artificialmente todos los datos de pacientes con mayor seguimiento. La ventaja de este análisis es que permite comparar, en igualdad de condiciones con respecto al seguimiento, a los distintos tratamientos al coste de perder gran cantidad de información con la censura. Los resultados serán válidos, pero sólo en el corto plazo. Pese a todo, el tipo de inmunosupresión sigue apareciendo como un factor de riesgo no significativo ($P=0,18$). La edad y el género siguen siendo factores relevantes con un efecto similar al del modelo anterior, pero desaparecen como factores de riesgo significativos el uso de OKT3 y la retirada de Prednisona. La explicación sería que estas variables necesitan de un periodo de seguimiento mayor para detectar su efecto. El análisis para un seguimiento de 3 años muestra los mismos resultados.

Así, las diferencias en los porcentaje de tumores de la tabla [6](#) se deben a las distintas edades y género de los pacientes en cada grupo de tratamiento. El bajo valor de AZ-P se debe a que los pacientes de este grupo son más jóvenes.

Otra posibilidad para corregir el efecto del distinto periodo de seguimiento es tratar de contrastar diferencias en tratamientos con un seguimiento similar. En este caso, podríamos comparar los tratamientos CSA-P frente a CSA-AZ-P, con un seguimiento máximo de 15 y 13 años respectivamente, o entre CSA-MMF-P y FK-MMF-P con seguimientos de 4,5 y 3,5 años.

Si estimamos un modelo de Cox para los pacientes en los tratamientos CSA-P y CSA-AZ-P, el resultado de la estimación es similar al del modelo para el total de pacientes. Las variables edad, sexo y OKT3 son significativas con coeficientes de valor similar. La variable retirada de Prednisona ya no es significativa ($P=0,20$), pero lo que si se observa es un efecto tratamiento significativo ($P=0,04$). Los pacientes con el tratamiento CSA-AZ-P tienen un incremento del riesgo de padecer un tumor del 61% con respecto a los pacientes del tratamiento CSA-P.

Si estimamos otro modelo únicamente para pacientes con los tratamientos inmunosupresores más recientes, CSA-MMF-P y FK-MMF-P, al contrario que en el caso anterior, no hay una diferencia significativa ($P=0,14$). Para estos tratamientos el seguimiento es muy bajo, y dado que la aparición de tumor es un fenómeno a largo plazo, parece razonable que las diferencias no aparezcan en un seguimiento tan corto.

Aunque este es un estudio retrospectivo, el continuado seguimiento de estos pacientes ha hecho posible cuantificar de manera efectiva la incidencia de tumores en la población de pacientes trasplantados, y los factores de riesgo que la afectan.

Los resultados están en línea con los obtenidos en otros estudios; así, la edad es a menudo el factor de riesgo predominante (3) (5) (12) (17) (24). Este resultado no es extraño dado que al aumentar la edad también se reduce la efectividad del sistema inmunológico. Tampoco es raro encontrar como factores que incrementan el riesgo de tumor el uso de OKT3 y corticoides [11], [21]. Si bien, la menor incidencia de tumores en las mujeres es un resultado que aparece en menor frecuencia en la literatura, [8](14-16).

Con respecto al efecto de los distintos tratamientos inmunosupresores ha quedado patente la importancia de realizar un análisis multivariante para determinar su efecto. La razón se debe a las diferentes características de los pacientes en cada grupo de tratamiento, sobre todo la edad, que hacen que si no se controlan se puedan confundir el efecto de inmunosupresión y edad. Esto podría explicar resultados en que el tratamiento inmunosupresor aparece como significativo. Por ejemplo, diversos estudios (8)(14) (18), han encontrado que el uso de la ciclosporina aumenta el riesgo de tumores. Estos estudios se enfrentan a una situación similar a la de este estudio, con unos tratamientos inmunosupresores escalonados en el tiempo y con pacientes de edades significativamente distintas en los distintos tratamientos. Así, el resultado que encuentran habría que matizarlo y realizar un análisis multivariante como el que se ha aplicado en este trabajo que permita separar claramente los dos efectos. Como ya hemos comentado anteriormente, en el presente trabajo si no se incluye la variable edad en el análisis, la variable tipo de inmunosupresión refleja en parte el efecto de la edad y aparece como significativa, pero esa significatividad desaparece al incluir la edad.

La única diferencia significativa encontrada se da entre el tratamiento CSA-P y CSA-AZ-P. Eso no significa que no existan diferencias significativas entre los diversos tratamientos, sino que dado que alguno de los tratamientos es muy reciente es necesario continuar con la labor de seguimiento de los pacientes para detectar diferencias en el riesgo de un fenómeno de largo plazo como es la aparición de un tumor. También, hay que tener en cuenta que aunque se conoce el tratamiento de cada paciente, no se conocen las cantidades de inmunosupresión acumulada, y quizás esta información es más relevante incluso que el tipo de tratamiento. Así, para un mejor conocimiento del efecto de la inmunosupresión parece necesario continuar con el seguimiento de los pacientes y calcular la inmunosupresión acumulada a lo largo del tratamiento de los mismos.

References

1. Amenabar JJ, Gómez-Ullate P, Zárrega S, Lampreabe I. Causas de muerte en pacientes con trasplante renal En: Problemas Clínicos en el paciente Trasplantado (Coordinadores: V.Cuervas-Mons, JM Morales, LA Pulpón). Edit. Draft Promoción de Mercados. 2001 SA 9:7-11
2. S.A. Birkeland. De novo cancers complicating renal transplantation: experience in the nordic countries. *Ann Transplant.*, 2(4):22-6, 1997.
3. B. Charpentier. Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risks factors in 1700 patients followed during 25-year period. In John Libbey Eurotext, editor, *EUROCANCER 2001*, Paris, 2001.
4. D.R. Cox. Regression models and life tables (with discussion). *J. Royal Stat. Soc. B*, 34:187-220, 1972.
5. E. Danpanich and B.L. Kasiske. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*, 68(12):1859-64, 1999.
6. European best practice guidelines for renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (4):32.
7. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C. Skin cancers in organ transplants recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1998, 3:96-104.
8. S.B. Gaya, A.J. Rees, R.I. Lechler, G. Williams, and P.D. Mason. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation*, 59(12):1705-9, 1995.
9. G.E. Gibson, A. O'Grady, E.W. Kay, Gibson, M. Leader, and G.M. Murphy. p53 tumor suppressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesion of kidney transplant recipients. *Journal American Academic Dermatology*, (36):924-31, 1997.
10. P.M. Grambsch and T.M. Therneau. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81:515-26, 1994.
11. A.D. Hibberd, P.R. Trevillian, J.H. Wlodarczyk, A.H.B Gillies, A.M. Stein, A.G.R. Sheil, and A.P.S. Disney. Cancer risk associated with ATG/OKT3 in renal transplantation. *Transplantation Proc.*, 31:1271-72, 1999.
12. C. Hiesse, P. Rieu, F. Kriaa, J.R. Larue, C. Goupy, N. Neyrat, and B. Charpentier. Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proceedings*, 29:831-3, 1997.
13. Y. Hoshida, H. Tsukuma, Y. Yasunaga, N. Xu, M.O. Fujita, T. Satoh, Y. Ichikawa, K. Kurihara, M. Imanishi, T. Matsuno, and K. Aozasa. Cancer risk after renal transplantation in japan. *International Journal of Cancer*, 71(4):517-20, 1997.
14. Lampreabe I, Amenabar JJ, Clinical characteristics in cyclosporine-treated and non-cyclosporine treated adult renal cadaveric allograft recipients *Kidney Int* 1997,52 (4):1158
15. Lampreabe I, Amenabar JJ, Gómez Ullate P. Síndromes linfoproliferativos en los receptores de trasplante. En Normas de actuación clínica en Nefrología (NAC), Sección Trasplante Renal, Complicaciones crónicas. Harcourt (Eds.) 1999, cap 33: 76-81.
16. Lampreabe I, Gómez-Ullate P, Amenabar JJ, Zárrega S, Gainza FJ, Urbizu JM. Presentación de cánceres en receptores trasplantados con órgano sólido. *Nefrología*, 2001,XXI (6):10-19
17. G. Montagnino, E. Lorca, A. Tarantino, P. Bencini, A. Aroldi, B. Cesana, M. Braga, F. Lonati, and C. Ponticelli. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin. Transplant.*, 10(5):461-9, 1996.

18. Ojo A, Hanson J, Wolfe R, Leichtman A, Agodoa L, Port F. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function', *Kidney Int* 2000; 57 (1): 307-313.
19. Penn I Malignancies that occur in organ allograft recipients. Current opinion in Organ Transplantation 1998, 3: 73-77
20. R. Schmidt, D. Stippel, T. Schmitz-Rixen, and M. Pollok. Tumors after renal transplantation. *Urol Int.*, 57(1):21-6, 1996.
21. J.P. Souillou and M. Giral. Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation*, 72(12 Suppl):S89-93, 2001.
22. F. Tremblay, M. Fernandes, F. Habbab, M. Edwardes, R. Loertscher, and S. Meterissian. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol*, 9(8):785-8, 2002.
23. J. Virto, J. Orbe, I. Lampreabe, S. Zárraga, J.M. Urbizu, and F.J. Gaínza. Análisis estadístico de la incidencia de cánceres "de novo" en pacientes trasplantados renales: una nueva metodología de estudio. *Nefrología*, 2003.
24. P. Vogt, U. Frei, H. Repp, H. Bunzendahl, K. Oldhafer, and R. Pichlmayr. Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first-kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 5(4):282-8, 1990.
25. M. Zeier, W. Hartschuh, M. Wiesel, T. Lehnert, and E. Ritz. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.*, 39(1):5, 2002.