

## Cáncer cutáneo en el paciente trasplantado. Un problema creciente

Carlos Ferrández y María José Fuente

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona.

Es bien conocido que las infecciones y las neoplasias de diferentes localizaciones, entre ellas la piel, forman parte de las complicaciones más frecuentes y temidas de los pacientes receptores de un trasplante de órgano<sup>1-3</sup>. El aumento incesante del número de trasplantes realizados en las últimas décadas y el alargamiento en la supervivencia de los receptores de los mismos, debido tanto a las mejoras en las técnicas quirúrgicas como a los fármacos inmunodepresores dirigidos a evitar el rechazo, ha condicionado que el conjunto de pacientes con riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones crezca día a día. Sólo en esta última década, según la Organización Nacional de Trasplantes, unos 30.000 pacientes han recibido un trasplante de órgano en España<sup>4</sup>. Entre las complicaciones cutáneas de estos pacientes merece la pena destacar, por su morbilidad, las neoplasias cutáneas, fundamentalmente el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) que, en algunos casos, puede incluso llegar a ser una causa de mortalidad<sup>5</sup>.

Si llevamos a cabo una abstracción de los datos publicados en la bibliografía, podemos generalizar que la incidencia del CCNM en los pacientes sometidos a trasplante es más alta que en la población general y que, además, el cáncer cutáneo en estos pacientes ofrece ciertas peculiaridades en relación con el mismo tipo de cáncer en la población general. Así, dos estudios recientes realizados en los países escandinavos han puesto claramente de manifiesto que el riesgo relativo de desarrollar un carcinoma escamoso en los pacientes sometidos a trasplante se multiplica por más de 65 cuando se compara con el de la población general<sup>5,6</sup>.

Por otra parte, la relación de la incidencia del carcinoma basocelular respecto al carcinoma escamoso, que en la población general es de 4 a 1, en los pacientes sometidos a trasplante se invierte<sup>2,7</sup>, aunque según nuestra experiencia esto no ocurre en los primeros años posttrasplante donde la proporción carcinoma basocelular/carcinoma escamoso sigue siendo similar a la de la población general<sup>1</sup>; sin embargo, a partir de los 3 años posttrasplante, la incidencia de ambos tipos de carcinomas se va igualando (datos no expuestos). Es posible que el elevado número de queratosis displásicas que desarrollan estos pacientes en las fases iniciales de la inmunodepresión, lesiones consideradas como precancerosas o carcinomas *in situ*, evolucionen más tarde a carcinomas escamosos invasivos<sup>1</sup>. De hecho, se ha demostrado que la incidencia del carcinoma escamoso aumenta de forma exponencial al aumentar los años de inmunodepresión, mientras que la incidencia del carcinoma

basocelular también crece, aunque lo hace en progresión lineal<sup>8</sup>. Además, los carcinomas que aparecen en los pacientes sometidos a trasplante suelen ser múltiples y con un comportamiento biológico mucho más agresivo que en los inmunocompetentes, con un crecimiento más rápido, frecuente recidiva local tras su exéresis, e incluso, con el desarrollo de metástasis a distancia<sup>9</sup>.

A pesar de la unanimidad en aceptar que el riesgo relativo de presentar CCNM en pacientes sometidos a trasplante es muy superior al de la población general, resulta difícil conocer y, sobre todo, comparar las cifras de incidencia de CCNM entre diferentes países, debido al irregular y, a menudo, poco acertado diseño de los estudios existentes. En efecto, la mayoría de datos de incidencia corresponden a estudios retrospectivos, muchos de ellos transversales, que miden únicamente la incidencia a largo plazo y que se basan en datos extraídos de registros de tumores, en los que habitualmente sólo figuran los carcinomas escamosos y no los carcinomas basocelulares. En estos estudios, para valorar la incidencia se utilizan, con frecuencia, términos estadísticos un tanto ambiguos como «período-prevalencia». Sin embargo, en los escasos estudios prospectivos publicados, que utilizan una metodología estadística semejante, la incidencia acumulada de CCNM varía en términos muy amplios. Así, 3 años después de recibir el trasplante se ha señalado una incidencia acumulada de un 0% en los Países Bajos, un 13% en Australia y un 18% en España<sup>1,2,7</sup>; a los 10 años posttrasplante la incidencia aumentó a un 10% en los Países Bajos y a un 44% en Australia, cifras que se incrementaron al 40 y al 70%, respectivamente, tras 20 años de seguimiento<sup>7,8</sup>. Estos estudios demuestran de forma clara, por un lado, que la incidencia de CCNM aumenta de forma paralela al tiempo de inmunodepresión y, por otro, que al igual que ocurre en la población general, la incidencia aumenta a medida que disminuye la latitud del país<sup>1,2,7,9</sup>, lo que indica la más que probable participación de la radiación actínica en su génesis. Otros datos que refuerzan la participación de la radiación solar en el desarrollo de CCNM en estos pacientes son su localización preponderante en las áreas expuestas de la piel<sup>1,10</sup>, su mayor incidencia en los pacientes sometidos a trasplante con historia de exposición solar recreacional y ocupacional elevada<sup>1,10</sup> y, por último, las anomalías en la p53 detectadas en los tumores de estos pacientes<sup>11,12</sup>.

Con todo, sorprende las diferentes cifras de prevalencia de CCNM señaladas en distintas series realizadas en zonas geográficas muy próximas<sup>7,10,13,14</sup>. En España, en pacientes sometidos a un trasplante cardíaco, Espina et al<sup>13</sup> detectan una prevalencia del 15,2% tras un seguimiento medio de casi 4 años, mientras que para el grupo de Freire-Ruaño<sup>14</sup> esta cifra es sólo del 1% a los 2 años y, en estudios realizados en países muy próximos entre sí, como el de Ramsay et al<sup>10</sup> en el Reino Unido y Hartevelt et al<sup>7</sup> en los Países Bajos, se calculan unas prevalencias del 16,5 y del 6%, respectivamente, para un tiempo de seguimiento medio de 8 años.

Además de la duración de la inmunodepresión y de la exposición solar, la edad en el momento de recibir el trasplante se ha ido configurando como el tercer factor de riesgo más importante para el desarrollo del CCNM. Weeb et al<sup>8</sup> demostraron que la mitad de los pacientes que recibían el trasplante a partir de los 60 años desarrollan, al menos, un carcinoma escamoso en los primeros 12 años posteriores al trasplante y esta cifra se reducía al 6% cuando los pacientes recibían el trasplante entre los 18 y los 40 años. En este mismo sentido nuestro grupo calculó que el riesgo relativo de presentar un cáncer cutáneo se incrementaba un 1,09 por año de edad en el momento del trasplante<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. C. Ferrández.

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.

Correo electrónico: cferran@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 24-1-2001; aceptado para su publicación el 31-1-2001

Med Clin (Barc) 2001; 116: 217-219

La participación de otros factores predisponentes al desarrollo de CCNM en sujetos sometidos a trasplante es más controvertida. Así, el tipo de órgano transplantado para algunos autores no influye, y las diferencias observadas en algunas series se atribuyen a las diferencias en la edad o en la intensidad de la inmunodepresión<sup>15</sup>, mientras que para otros, una vez ajustado por edad y régimen de inmunodepresión, el trasplante cardíaco comporta un riesgo casi tres veces superior que el renal<sup>6</sup>.

En relación con el régimen de inmunodepresión, sólo Jensen et al<sup>6</sup> encuentran que una vez eliminados otros factores influyentes, aquellos pacientes que reciben terapia de inmunodepresión triple (ciclosporina más azatioprina más corticoides) presentan un riesgo casi tres veces superior que los que reciben terapia doble (ciclosporina más corticoides o azatioprina más corticoides)<sup>6</sup>. Otras variables estudiadas como la causa de la insuficiencia renal y la duración y tipo de diálisis pretrasplante no parecen tener influencia<sup>1</sup>. Por otro lado, también es posible la participación de factores genéticos, ya que determinados haplotipos del sistema HLA, como el HLA-A11, parecen ejercer una actividad protectora frente al cáncer cutáneo<sup>16</sup>, mientras que otros como el HLA B-27, HLA DR-7 y aquellos con discordancia entre el donante y el receptor para el HLA-B se asocian a un mayor riesgo de desarrollar CCNM<sup>6</sup>.

Mención aparte merece la infección cutaneomucosa por el virus del papiloma humano (VPH) que con tanta frecuencia aparece asociado al trasplante de órganos<sup>1,2,7</sup>. La infección por este virus se ha intentado relacionar con el desarrollo del CCNM en estos pacientes basándose en la frecuente coexistencia de ambos procesos, en la evidencia de signos histológicos de infección viral en algunos carcinomas en estos pacientes, en el conocimiento del potencial oncogénico de algunos tipos mucosos del VPH, así como de algunos tipos cutáneos del VPH relacionados con la génesis de carcinomas cutáneos en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, una situación clínica muy semejante a la del paciente con trasplante. Sin embargo, los resultados de los estudios enfocados a la demostración del ADN del VPH en estas lesiones han sido muy dispares y a veces contradictorios, ya que en ocasiones no se ha encontrado<sup>17,18</sup>, en otras se ha demostrado la presencia de ADN de tipos de VPH de reconocida capacidad oncogénica<sup>19</sup> y, en otros, ADN de otros tipos de VPH considerados no oncogénicos<sup>20</sup>.

A partir de todo lo comentado hasta el momento, no caben dudas sobre la creciente importancia que adquirirá el CCNM en la población de sujetos sometidos a trasplante, cada vez más numerosa y con mayor supervivencia, por lo que parece obligado dictar unas normas de profilaxis que debieran conocer todos los profesionales implicados en el trasplante de órganos, y que se deberían incluir en los protocolos de seguimiento de estos pacientes. En este sentido, el dermatólogo ejerce un papel fundamental, tanto en el aspecto de la prevención de la aparición del cáncer como en su detección precoz. Desde el punto de vista preventivo, sabemos que el principal factor etiológico, y sobre el que más se puede actuar, es la exposición solar. Algunos estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con trasplante desconocen el peligro de la exposición solar o no saben cómo protegerse<sup>21</sup>. Incluso en los manuales de consejos editados para enfermos con trasplante, por asociaciones de estos enfermos, no existe ninguna referencia a ello<sup>22</sup>.

Esto apoya la necesidad de la educación del paciente sometido a trasplante en las medidas de protección solar y en el uso de cremas fotoprotectoras. Esta formación debería iniciarse ya en el período pretrasplante y recordarse durante las visitas periódicas posteriores.

No menos importante es el papel que desempeña el dermatólogo en la detección precoz del cáncer dado que, en estos pacientes, las lesiones cutáneas presentan características atípicas y difíciles de reconocer para el médico no adiestrado y, muchas veces, lesiones con un aspecto inocente revelan una importante displasia histológica<sup>23</sup>. Estas revisiones deben realizarse periódicamente y continuarse durante todo el tiempo del trasplante, ya que el riesgo de presentar cáncer aumenta con el tiempo de inmunodepresión<sup>1,2,5,6</sup>. Además, en estas revisiones se recomienda explorar todo el tegumento cutáneo, incluidos los genitales, porque a pesar de que la mayoría de las lesiones se localizan en las áreas expuestas, es frecuente que el paciente ignore la presencia de algunas lesiones en las zonas no expuestas<sup>10</sup>. La eficacia de la realización de estas medidas está avalada por diversas investigaciones que han puesto de manifiesto que en estudios prospectivos con revisiones periódicas de la piel no se han detectado casos de metástasis ni muertes debidas al CCNM<sup>1,10</sup>, al contrario de lo observado en algunos estudios retrospectivos sobre el cáncer cutáneo en sujetos sometidos a trasplante, en los que los pacientes no estaban incluidos en ningún protocolo de seguimiento que incluyera estas revisiones<sup>3</sup>.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que en pacientes considerados de alto riesgo, como son los pacientes con trasplante y con fototipos cutáneos II-III, alta exposición solar profesional y con aparición de múltiples tumores cutáneos, se ha recomendado la utilización profiláctica de retinoides sistémicos a dosis bajas con buenos resultados<sup>24</sup>. Sin embargo, estos fármacos poseen unos importantes efectos secundarios a corto y largo plazo que requerirán un riguroso control, y más en este grupo de pacientes que habitualmente precisan de la toma de numerosos fármacos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferrández C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernández MT, Lauzurica R, Roca J. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 590-596.
- Hardie IR, Strong RW, Hartley LCJ, Woodruff PWH, Clunie GJA. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87: 177-183.
- Ong CS, Keogh AM, Kossard S, McDonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-186.
- <http://www.msc.es/ont/esp/estadisticas/evoont.htm>. 7-11-00.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000, 143: 513-519.
- Jensen P, Hansen S, Moller B, Levestad T, Pfeffer P, Geiran O et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-186.
- Harteveld MM, Bouwes-Bavinck JN, Koote AMM, Vermeer BJ, Vandebroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506-509.
- Webb M, Compton F, Andrews P, Koffman C. Skin tumors post-transplantation: a retrospective analysis of 28 years experience at a single center. *Transplant Proc* 1997; 29: 828-830.
- Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996; 61: 715-721.
- Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PH. Clinical risk factors associated with non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 167-176.
- Ferrández C, Fuente MJ, Fernández Figueras MT, Bielsa I, Just M. p53 immunohistochemical expression in early posttransplant-associated malignant and premalignant cutaneous lesions. *Dermatol Surg* 1999; 25: 97-101.
- Gibson GE, O'Grady A, Kay EW, Leader H, Murphy GM. p53 tumor suppressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesions of kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 924-931.
- España A, Redondo P, Fernández AL, Zabala M, Herreros J, Llorens R et al. Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 458-465.

14. Freire-Ruaño A, Crespo-Leiro MG, Muñiz J, Paniagua MJ, Almagro M, Castro Beiras A. Complicaciones dermatológicas después del trasplante cardíaco. Incidencia y pronóstico. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 208-210.
15. Euvard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M et al. Comparative epidemiological study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 222-229.
16. Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, Van der Woude FJ, Vanderbroucke JP, Vermeer BJ, Claas FHJ. On a possible protective effect of HLA A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 269-272.
17. Ferrández C, Fuente MJ, Ariza A, Ribera M, Paradelo C. Detection and typing of human papillomavirus in skin lesions from renal transplant recipients and equivalent lesions from immunocompetent patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 381-382. [Fe de erratas *Arch Dermatol* 1998; 134: 791].
18. Smith SE, Davis IC, Leshing B, Fleischer AB, White WC, Feldman SR. Absence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of non-genital skin from immunocompromised renal transplant patients. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1585-1588.
19. De Jong-Tieben LM, Berkhouwt RJM, Smits HL, Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ. High frequency of detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant and premalignant skin lesions from renal transplants recipients. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 367-371.
20. Shamanin V, Zur Hausen HH, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C et al. Human papillomavirus infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 802-811.
21. Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplants recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol* 1998; 138: 301-303.
22. <http://www.donacion.organos.ua.es/ont/index.html>. 9-1- 2001.
23. King GN, Healy CM, Glovet MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1992; 332: 1052-1057.
24. McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 656-660.