

INCIDENCIA DE CÁNCER POSTRASPLANTE RENAL

Pita-Fernández S¹, Seoane-Pillado T¹, Seijo-Bestilleiro R¹, Pértega-Díaz S¹, López-Calviño B¹, Valdés-Canedo F², Fernández-Rivera C², Alonso-Hernández A².

¹ Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

² Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

RESUMEN

El estimador de Kaplan-Meier es el método no paramétrico utilizado habitualmente para estimar la incidencia de un evento a lo largo del tiempo. La utilización de modelos que tengan en cuenta la presencia de riesgos competitivos permitirá estimaciones más precisas. Los objetivos de este estudio son: (i) estimar la incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales y comparar dicha incidencia con la de la población general y (ii) demostrar la importancia de utilizar técnicas adecuadas para estimar la incidencia acumulada de un evento de interés en presencia de riesgos competitivos.

Se han utilizado métodos de estandarización indirecta para calcular la tasa de incidencia de cáncer en trasplantados renales. Se analiza la incidencia de cáncer durante el periodo de seguimiento utilizando la metodología de Kaplan-Meier y riesgos competitivos.

La tasa de incidencia de neoplasia es mayor en trasplantados renales que en la población general. La metodología de Kaplan-Meier sobrestima la incidencia de cáncer en pacientes receptores de un riñón.

Palabras e frases clave: trasplante renal, riesgos competitivos, Kaplan-Meier.

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye el mejor tratamiento disponible para los pacientes con enfermedad renal terminal (Cecka, 2001). Aunque la supervivencia de los pacientes sometidos a un trasplante renal sigue siendo inferior a la de la población general (Levey et al, 1998), la supervivencia después del trasplante es notablemente más alta que la de los pacientes que continúan en diálisis (Wolfe et al, 1999).

El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y los avances en los tratamientos inmunosupresores han supuesto una mejoría de los resultados del trasplante a corto plazo, con una reducción en la tasa de rechazos agudos y una mejoría de la supervivencia de los injertos y de los pacientes. Sin embargo, a largo plazo, la pérdida del injerto continúa siendo uno de los problemas más complejos en el área del tratamiento de la insuficiencia renal.

Las dos principales causas de pérdida de los injertos son la nefropatía crónica del injerto y la muerte con injerto funcionante. La muerte con injerto funcionante es cada vez más frecuente, siendo las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias las dos principales causas de muerte con injerto funcionante en el seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a un trasplante renal (Morales, 2006).

En general, la información respecto a la incidencia de tumores postrasplante proviene de registros multicéntricos, en los cuales la recogida de datos suele ser incompleta por lo que puede infraestimarse la verdadera incidencia de tumores malignos. Por otro lado, es difícil estimar la incidencia de la mayoría de tumores y sus factores asociados a partir de estudios realizados en un único hospital que suelen involucrar a un número reducido de pacientes.

El conocimiento de la verdadera incidencia de cáncer en los pacientes sometidos a un trasplante renal en nuestro medio y los factores asociados podría alertarnos sobre la necesidad de instaurar políticas de despistaje de tumores que posibiliten una intervención precoz, tal y como se ha establecido en las Guías Europeas de seguimiento post-trasplante renal (European best practice guidelines for renal transplantation, 2002). La promoción de hábitos de vida saludables y la realización de pruebas periódicas

a estos pacientes que permitan un diagnóstico precoz de las complicaciones tumorales podrían contribuir a paliar la morbilidad de estos pacientes.

2. OBJETIVOS

Estimar la incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales y comparar dicha incidencia con la de la población general. Demostrar la importancia de utilizar técnicas adecuadas para estimar la incidencia acumulada de un evento de interés en presencia de riesgos competitivos.

3. MÉTODOS

Estudio observacional de seguimiento prospectivo (con componente retrospectiva), de los pacientes trasplantados renales en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Se dispone de un registro informatizado de los trasplantes renales realizados entre enero de 1981 y diciembre de 2008, con incorporación y actualización continua de los datos durante el seguimiento. En este periodo se han realizado 2059 trasplantes de riñón a 1794 pacientes. Se estudian las características generales de los pacientes trasplantados y de sus donantes, la supervivencia del paciente y del injerto, la incidencia de cáncer post-trasplante y su localización. Se considera cáncer incidente a los casos nuevos de cáncer post-trasplante con confirmación anatomopatológica (CIE-9^a).

Se realiza un análisis descriptivo global de las variables incluidas en el estudio. Se calcula la incidencia acumulada y tasa de incidencia de cáncer en pacientes trasplantados por el método de ajuste indirecto (la estimación de la tasa de incidencia por grupos de edad en la población general se obtiene del Instituto de Salud Carlos III). En cada localización tumoral se ha calculado la razón de incidencia acumulada (SIRs) como el cociente entre la tasa de incidencia y la tasa de la población general, los p-valores asociados se han obtenido suponiendo que siguen una distribución de Poisson.

Se ha utilizado la metodología de riesgos competitivos para estimar la incidencia acumulada de desarrollar cáncer en el seguimiento, considerando la muerte y la pérdida de injerto como eventos competitivos (Kalbfleisch, 1980).

La Función de Incidencia Acumulada (Cumulative Incidence Function - CIF) para un evento de tipo i se define como la probabilidad de que ocurra el evento de tipo i ($i=1,2,...,p$) antes o en el momento t .

$$F_i(t) = P(T \leq t, C = i)$$

$$f_i(t) = \frac{\partial F_i(t)}{\partial t}$$

Identificando con C el evento de riesgo, definida como $C=0$ si la observación está censurada y $C=i$ en otro caso.

La tasa instantánea de fallo en presencia de riesgos competitivos se define matemáticamente cómo:

$$\tilde{h}_i(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t < T \leq t + \delta t, C = i | T > t)}{\delta t} \right\}$$

4. RESULTADOS

Los datos recogen 2059 trasplantes renales a un total de 1794 pacientes, se han excluido 91 pacientes por no cumplir los criterios. La edad media de los trasplantados renales es de $46,2 \pm 14,3$ años. El 62,8% son hombres con un tiempo de seguimiento medio de 5,34 años. Las mujeres representan el 37,2% con un tiempo medio de seguimiento de 5,47 años.

Durante el periodo de seguimiento 129 pacientes han sido diagnosticados de cáncer, las localizaciones más frecuentes fueron: piel (no-melanoma) (45,0%), riñón (10,1%) y linfoma no-Hodgkin (7,8%). Tras comparar la incidencia observada por localización con la esperada objetivamos que existe un incremento significativo de incidencia de cáncer en las localizaciones siguientes: piel-no melanoma (SIR=19,59), riñón (SIR=24,07), linfoma no-Hodgkin (SIR=8,7), pulmón (SIR=3,45) y mama (SIR=3,45).

A los cinco años el 4,05% de los pacientes presentan una neoplasia, el 26,32% pierden el injerto y el 9,08% fallecen. A los 10 años tras el trasplante renal, el 8,03% presentan cáncer, el 33,99% pierden el injerto y el 15,10% de los casos son exitus (Figura 1)

En la Tabla 1 se representan las estimaciones de la función de incidencia acumulada introducida por Kalbfleisch y Prentice y la estimación utilizando Kaplan-Meier para neoplasia postrasplante renal. Se observa que Kaplan-Meier sobrestima la probabilidad del evento.

TABLA 1. Incidencia de cáncer en trasplantados renales: Kaplan-Meier vs. Riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada de cáncer tras trasplante renal				
	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Kaplan-Meier	0,89	5,62	12,48	23,08	27,66
Riesgos competitivos	0,73	4,05	8,03	12,38	13,74

3. CONCLUSIONES

La incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales es elevada. La metodología de riesgos competitivos evita la sobreestimación de la incidencia de cáncer que se produce con el método de Kaplan-Meier.

REFERENCIAS

Cecka JM. (2001) The UNOS renal transplant registry. Clin Transplant, 15:1

Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. (1998) Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis, 32, 853–906.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant [see comments]. N Engl J Med, 341, 1725–1730.

Morales JM. (2006) Neoplasias y trasplante. Nefrología, 26(2), 12-20.

European best practice guidelines for renal transplantation. . (2002) Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. Nephrol Dial Transplant, 17 Suppl. 4:32, 34-36

European best practice guidelines for renal transplantation. . (2002) Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. . Nephrol Dial Transplant, 17 Suppl. 4:31-36

European best practice guidelines for renal transplantation. (2002) Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. Nephrol Dial Transplant, 17 Suppl. 4:31-33, 35-36

Kalbfleisch, J. and Prentice, R. (1980) The Statistical Analysis of Failure Time Data. John Wiley and Sons, New York.

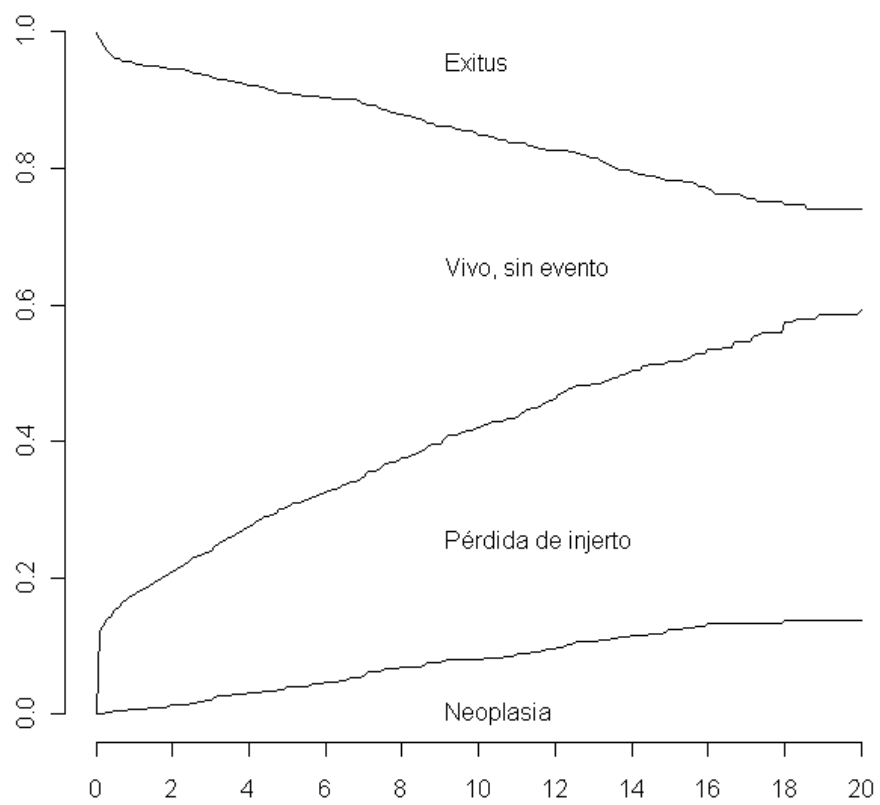


FIGURA 1. Evolución de los pacientes trasplantados renales