



# Neoplasias en el Trasplante Renal

Josep Maria Campistol Planas<sup>a</sup>, Ignacio Revuelta Vicente<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona. Barcelona

## Enlaces de Interés

- [Onconeurología: Cáncer y Riñón](#)
- [Cancer en el Trasplantado Renal. PROMETEO 2018](#)

Fecha actualización: 28/06/2019

## TEXTO COMPLETO

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) cada día es más incidente y ya supone una gran carga para el sistema nacional de salud. Se considera al trasplante renal como el tratamiento renal sustitutivo de elección en la mayoría de los pacientes que la presentan [1]. Los avances en investigación han estado centrados en obtener mejores tasas de rechazo agudo y mejorar la supervivencia de paciente e injerto [2][3]. Pero la existencia de disfunción crónica del injerto, el peor perfil cardiovascular de los candidatos a trasplante, así como la cada vez más elevada incidencia de neoplasias han hecho que no se consiga mejorar los resultados a largo plazo. En este sentido, la existencia de un estado crónico de inmunosupresión, la presencia de oncovirus y los efectos secundarios no inmunosupresores de la medicación inmunosupresora han facilitado esa mayor incidencia de neoplasias y por consiguiente no mejora en la supervivencia del paciente e injerto a largo plazo [1] [2] [3] [4] [5].

El cáncer es una de las mayores causas de mortalidad en la población general y trasplantada de

órgano sólido [6] [7] siendo mayor en los pacientes trasplantados [8] [9] [10] y aún más si ya han tenido neoplasias previas o portan un alto riesgo neoplásico [10] [11]. La incidencia de tumores en la población trasplantada renal es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general, y lo que es más preocupante es que exhibe un perfil y un comportamiento más agresivo [1] [12] [13]. A pesar de ello desconocemos realmente el real impacto del cáncer en la comunidad trasplantadora ya que no disponemos en muchos países de registros como sucede en España. En Estados Unidos de América, donde se encuentran los mejores registros de enfermedad, tampoco tienen uno exclusivo de patología neoplásica en trasplantados, pero tienen un interesante registro de trasplante que pueden cruzar con diferentes registros de cáncer. Así Yanik y cols. compararon diagnósticos de cáncer en dicho registro (US Solid Organ Transplant Registry (SRTR)) con 15 diferentes registros de patología oncológica, y vieron que un 36.8% de los casos estaban en ambos registros, un 47.5 % sólo en registros de cáncer y un 15.7% sólo en el SRTR. Esto suponía una sensibilidad del 52.5% en el SRTR y llegaba hasta un 84.3% en los registro específicos de cáncer [14] con lo que a pesar de contar con los mejores registros no llegamos a saber realmente la incidencia de cáncer en la comunidad trasplantadora.

Dentro de los factores que condicionan esta mayor incidencia está la medicación inmunosupresora, tanto por sus propiedades inmunosupresoras como por sus efectos secundarios, que jugaría un papel importante en que los tumores tengan diferente perfil si suceden en un paciente trasplantado o no, así como proporcionar un perfil más agresivo. Con lo que la patología neoplásica en el paciente trasplantado no solo supone una de las mayores causas de mortalidad sino de empeoramiento de la calidad de vida, por lo que el conocimiento del proceso neoplásico y el establecimiento de estrategias de prevención y terapéuticas son cruciales para la mejora de la supervivencia de paciente e injerto, así como proporcionarían una mejora de la calidad de vida de nuestros pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

La muerte con injerto funcional supone aproximadamente el 50% de las pérdidas de injerto [12] [15]. Las neoplasias contribuyen de una manera muy importante a dicha mortalidad, y estarían superadas solo por la enfermedad cardiovascular y/o infecciosa según las series [7] [15]. En general el cáncer es el responsable del 9-12% del total de los fallecimientos de pacientes trasplantados [12]. Es importante constatar la alta comorbilidad de estos pacientes que desarrollan cáncer [16] [17].

Existe mucha variabilidad en los diferentes reportes sobre la mortalidad en el trasplante de órganos y esa variabilidad todavía se acentúa más dependiendo del tipo de cáncer [17]. La sensibilidad de los

registros en detectar un caso de cáncer en la población trasplantada estaría entre el 52.5% y el 84.3% [14]. Nos encontramos con especial discrepancia cuando comparamos la incidencia de cáncer reportada por los trabajos de Kasiske y cols [4] y el registro Australiano y Nueva Zelandés (ANZDATA) [7] con un respectivo 14.9% y 13% de incidencia acumulada en 3 años, y la reportada por el Registro Colaborativo de Trasplante (Collaborative Transplant Registry (CTS)) o por el del Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS), con un 4.7% y un 3.9% respectivamente [18]. Y es que uno de los principales problemas a la hora de evaluar trabajos y registros es la determinación del seguimiento de un paciente trasplantado a la hora de estudiar la incidencia de la patología neoplásica, y en este caso nos encontramos con diferentes tiempos de seguimiento. El tiempo de inmunosupresión o de uso de la medicación inmunosupresora es considerado uno de los factores más importantes de la mayor incidencia de neoplasias en la población trasplantada.

Como ya se ha comentado el cáncer en el paciente trasplantado exhibe un patrón diferente de comportamiento respecto al mismo acontecido en un paciente no expuesto a la inmunosupresión o medicación inmunosupresora. A esto se suma el diferente espectro de los trasplantes de órgano sólido y sus diferentes peculiaridades. Pero cuando hablamos de cáncer hay que tener en cuenta la gran heterogeneidad de los diferentes tumores y que un tumor no tiene nada que ver con otro en términos de mecanismos, factores de riesgo, pronóstico y esquemas terapéuticos. Así aunque el riesgo de desarrollar un cáncer en general en la población trasplantada es superior al de la población general, hay diferentes tumores que tienen una especial relevancia en cuanto a su incidencia en la población trasplantada como serían el Sarcoma de Kaposi (SK), los carcinomas cutáneos no melanoma (CCNM) y el cáncer renal (Tabla 1) [4] [19] [20]. Además el paciente trasplantado ha pasado previamente por otras etapas de la historia natural de la enfermedad renal crónica en las que va a haber también mayor incidencia de cáncer aunque con diferente incidencia según el tipo de tumor de órgano sólido del que estemos valorando. Por ejemplo, existen tumores asociados a la función renal como sería el cáncer renal que contaría con mayor riesgo cuando el paciente está en diálisis que cuando se trasplanta, y que su riesgo vuelve a incrementarse si el paciente pierde el injerto y vuelve a diálisis. En cambio otros tumores como el melanoma o el tumor de pulmón así como el SK, los CCNM o la enfermedad linfoproliferativa (ELPT) no dependen tanto de la función renal sino del estado de inmunosupresión y/o existencia de oncovirus. Aunque no hay que olvidar que en general todos ellos tienen incidencia más alta que si ocurrieran en una persona no inmunodeprimida o enferma de riñón [21] [22] [23] [24]. Con todo ello hay que desarrollar

estrategias específicas de prevención en el paciente renal ya incluso antes que su estadio avance, esté en diálisis o trasplantado. Dichas estrategias se deben sumar a las generales propuestas en la población general.

La oncogénesis y el comportamiento neoplásico en los pacientes trasplantados pueden venir por diferentes vías como sería la transmisión de las neoplasias por los donantes, la recurrencia de tumores previos y la existencia de neoplasias de novo postrasplante.

#### Transmisión de las neoplasias por los donantes

La transmisión de las neoplasias en el proceso de la donación es extremadamente baja y ocurre en menos de un 1% de todos los trasplantes de órgano sólido [25]. Aunque obviamente cuando sucede es muy relevante y proporciona una peor morbimortalidad por lo que nos lleva a tomar decisiones complejas, y en muchas ocasiones a la trasplantectomía inmediata [21]. Hay muy pocas y cortas series publicadas y prácticamente se limitan a casos aislados [25] [26]. Como en la incidencia del cáncer postrasplante antes comentada, también la prevalencia varía dependiendo de los registros. Fluctuaría de un 0.5% a un 3% del total de los donantes realizados y entre un 0.02% y 6% de casos confirmados, ya que muchas veces la sospecha no se confirma después del implante porque las limitaciones de las técnicas histopatológicas a tal fin [26]. Obviamente si contáramos aquellos donantes con sospecha o confirmación del cáncer en el proceso de la donación y que no donaron estaríamos hablando de muchos más. Hay que ser especialmente cuidadoso. Ese mismo cáncer en población general puede que no sea especialmente agresivo porque las células cancerígenas estarían controladas por el sistema inmune (fase de equilibrio) no comprometido del potencial donante en lo que se denomina *immunoediting*. Pero ante determinados estímulos o variaciones en el sistema de inmunovigilancia, como sería la inducción de un estado de inmunosupresión, llevaría a progresar a fase de escape del mismo fenómeno inmunológico, con lo que se facilitaría un comportamiento más agresivo, con progresión tumoral y diseminación metastásica [27].

Con todo ello en la evaluación del potencial donante, tanto si fuera de vivo como de cadáver, el *screening* de neoplasias se presenta como crucial dentro de las diferentes medidas de evaluación. La United Network of Organ Sharing (UNOS) ha publicado guías de recomendación para la aceptación de potenciales donantes que presenten sospecha o confirmación de cualquier tipo de neoplasia. Pero hay que entender que dichas recomendaciones en la evaluación médica de cada donante están basadas en parámetros que ofrecen diferentes grados de evidencia dependiendo del tumor que se trate, pero que sus recomendaciones de *screening* minimizarían la posible transmisión de una

neoplasia no conocida en un candidato a la donación a un potencial receptor de órgano [28] [29]. Un aspecto también importante a tener en cuenta es que no todas las neoplasias contraindicarían la donación porque su poca posibilidad de transmisión y su potencial patrón agresivo ofrecerían bajo riesgo a los receptores. En este grupo estarían tumores como los CCNM con bajo potencial de metastatizar, sobre todo basocelulares, algún carcinoma in situ, tumores renales considerados de baja malignidad y algunos tumores del Sistema Nervioso Central [30] [31] [32] [33] [34] [35]. Recientemente, el subcomité que vigila la transmisión de neoplasias por el donante (Malignancy Subcommittee) del comité Disease Transmission Advisory Committee (DTAC) de la OPTN/UNOS sugirió categorizar los riesgos de transmisión para específicos tipos de tumores [34].

Aunque se han sugerido múltiples estrategias de evaluación para evitar la transmisión de los tumores a través del donante no siempre son fáciles de aplicar, y muchas veces están condicionadas por el corto tiempo de evaluación que se dispone a la hora de evaluar un donante cadáver. Por otro lado y en relación a los casos de transmisión detectados, una vez realizado el trasplante nos lleva a tomar decisiones muy complejas sobre el abandono de la inmunosupresión y la consiguiente trasplantectomía o revisar el balance beneficio-riesgo de mantener el órgano y la inmunosupresión una vez realizado el tratamiento oncológico específico. Y es que aunque el tratamiento del tumor es lo principal a realizar, y se deben de considerar las primeras líneas de tratamiento oncológicas, se tiene que acompañar de una modulación de la inmunosupresión para minimizar la progresión y evitar situaciones de mal pronóstico [1]. Por lo tanto se deben considerar utilizar estrategias de inmunosupresión lo menos oncogénicas posibles y que estén basadas en un fármaco en concreto con propiedades intrínsecas antineoplásicas como serían los inhibidores de mTOR (i-mTOR) [1] [36]. Varios trabajos han mostrado el beneficio de la conversión de un inhibidor de la calcineurina (ICN) a un i-mTOR en pacientes trasplantados con diagnóstico de neoplasia transmitida en la donación, en especial en el carcinoma renal [37] [38] [39].

#### Recurrencia de tumores previos al trasplante

En la actualidad se está viendo un incremento de candidatos a trasplante renal con historia de patología neoplásica. En principio estaría asociado a un perfil de candidatos de más edad y con mayor comorbilidad. Los pacientes con historial de neoplasia se exponen a mayor mortalidad en general e incidencia de desarrollar neoplasias postrasplante, y con ello más mortalidad asociada al cáncer [40][41][42]. Pero hay que ir más allá, porque cada vez los pacientes tienen un perfil más alto de poder desarrollar tumores (ya los pacientes renales lo tienen mayor), por lo que hay que ser rigurosos en aplicar los protocolos de prevención de cáncer en población general y diseñar los

específicos de la población renal en el candidato a trasplante, tanto ya tenga historia de cáncer como tenga riesgo de poder desarrollarlo [43] [44] [45] [46]. Se suma además el hecho de que hay mayor mortalidad relacionada con el cáncer en los pacientes con alto riesgo de poder desarrollar patología neoplásica o que ya la hayan desarrollado (Figura 1) [11]. Con todo ello el establecimiento del perfil de cáncer en la evaluación candidato a trasplante renal tiene que tenerse en cuenta con tanta importancia o incluso más que el inmunológico, cardiovascular o infeccioso porque de la vida del paciente depende.

Si estamos evaluando a un potencial candidato a trasplante y nos cuenta que tiene historia de cáncer se debe realizar un análisis en profundidad de la neoplasia que tuvo y de otras que pudiera desarrollar [40] [46][47] [48] [49] [50]. Se debe establecer el pronóstico de dicha neoplasia y al menos que en cinco años estimemos cuál va a ser el pronóstico del paciente y de la neoplasia. En el caso que el pronóstico del paciente fuera menos de 5 años de vida se debería considerar que no es un buen candidato para el trasplante [12]. Además se debe tener en cuenta el papel de la inmunosupresión en la recurrencia de la neoplasia y con ello compararlo con la de seguir en diálisis [21] [22] [51]. Por otro lado si el cáncer es correctamente tratado y el pronóstico oncológico adecuado se debería considerar el trasplante dependiendo eso sí del tipo de tumor y su estatus, y en consecuencia establecer un tiempo libre de enfermedad neoplásica específico [12] [43] [44]. Todo ello debe ir acompañado de máxima información y firma de un consentimiento informado del tiempo de espera y de los riesgos que tendrá si se trasplanta [52]. Una vez más el uso de los i-mTOR debe ser considerado en las estrategias inmunosupresores de novo a la hora de evitar las recurrencias. Diferentes trabajos han mostrado que la incidencia de las recurrencias y las neoplasias de novo postrasplante ocurren menos si el paciente es tratado con i-mTOR comparándolo con aquéllos tratados con ICN [37] [38] [39].

### Neoplasias de novo postrasplante

El desarrollo de neoplasias de novo en el postrasplante, y no relacionadas con la transmisión y/o recurrencia, es lo más frecuente dentro del campo del cáncer en el trasplante de órganos sólido. Además de los factores comunes a la población general, como serían el tabaco, alcohol, exposición al sol, edad, género,... y aquéllos relacionados con la enfermedad renal [53] [54], existen factores específicos a la inmunosupresión y a los efectos secundarios de la medicación antirrechazo. En este sentido estaría el estatus inmunosupresor per sé, la existencia de oncovirus con diferente grado de evidencia, y las propiedades oncogénicas y antioncogénicas de la medicación [1] [51] [55] [56] [57] [58]. Cuando comparamos con la población general, un paciente trasplantado tiene una incidencia

10 veces mayor ajustada por edad y género de desarrollar una neoplasia de novo. Pero esta incidencia todavía sería mayor según el tipo de tumor, llegando hasta 13 veces más en el CCNM o 500 veces más en el SK [20]. Estos datos han sido corroborados por grandes registros como el ANZDATA, con una incidencia de 3.27 con un tiempo medio de supervivencia del paciente trasplantado que desarrolla cáncer de 2.2 años [7].

Kasiske y cols. [4] han trabajado en registrar las diferentes incidencias de los tumores de órgano sólido entre la población trasplantada y la población general. Un primer trabajo publicado en 2004 mostró que el CCNM, la ELPT y el SK eran 20 veces más frecuentes en la población trasplantada, y que el cáncer renal como tumor de órgano sólido más frecuente ocurría 15 veces más que en la población general. También vieron que aquellos tumores más frecuentes en la población general, como el de mama, pulmón, próstata o colon, eran mínimamente más frecuentes [4]. El mismo grupo revisó en 2012 sus datos y reportaron resultados muy similares y eso que incrementaron el número de pacientes incidentes y los tiempos de exposición y de seguimiento [59]. Nosotros revisamos la literatura en términos de incidencia de cáncer utilizando el indicador de incidencia estandarizada como la manera de poder comparar las incidencias de ambas poblaciones y por tipo de tumor [8] (Tabla 1). Independiente del registro o de las bases de datos sobre incidencia, lo que todo el mundo concluye es que aquellos tumores identificados como muy relacionados/específicos en la población trasplantada, como serían el CCNM, ELPT, SK, estarían relacionados con el estado de alta inmunosupresión y de los efectos de la medicación inmunosupresora [8]. Y que la existencia de las neoplasias de novo postrasplante se asociarían con la morbilidad y mortalidad de los pacientes [8] [13] [17] [21] [22] [23], así como con un riesgo incrementado de que haya una pérdida de injerto [60].

## Cáncer de piel

El cáncer cutáneo es la patología neoplásica más prevalente de la población trasplantada renal, y está representado hasta en un 90% por los CCNM [61]. El carcinoma cutáneo epidermoide (CCE), a diferencia de la población general, sería más frecuente que el carcinoma cutáneo basocelular (CCB) dentro de los tipos de CCNM. En el registro ANZDATA, la incidencia de CCNM que ya es de un 30% a los 5 años puede llegar a un 82% a los 20 años del trasplante [7]. Se estima que pueden llegar a ocurrir hasta 250 veces más que en población general dependiendo de los diferentes registros o series de casos. Si el paciente lo hubiera presentado anteriormente al trasplante tendría una hazard ratio (HR) de 2.6 de desarrollar cualquier tipo de neoplasia de novo postrasplante. Una HR de 2.92 sería la de presentar un CCNM postrasplante y de 1.44 de padecer otro tipo de neoplasia de órgano

sólido, todo ello con un incremento de mortalidad de un 20% y de pérdida de injerto de un 17% [62]. Son resultados equiparables a registros de trasplante de otros órganos sólidos como el cardíaco [63]. El International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) publicó en 2016 unas recomendaciones y opiniones de consenso sobre el apropiado período de espera de los candidatos de trasplante con historia de cáncer cutáneo, tanto si hubieran padecido un CCNM, como un melanoma o un carcinoma de células de Merkel [64]. Proponen estratificar el CCNM pretrasplante siguiendo el sistema de estadificación del cáncer de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) y el sistema alternativo del Brigham Women's Hospital (BWH). Dichos sistemas están basados en datos validados y un pronóstico estimado de supervivencia a los 5 años [64].

Los factores de riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo serían los comunes a la población general, como serían la edad, perfil de piel y mucosas, exposición solar, historia de neoplasias previas o existencia de lesiones premalignas, también según el estadio de enfermedad renal [24] y los específicos de la población trasplantada en relación al estatus inmunosupresor [65], la existencia de oncovirus (en particular el papilomavirus) y la medicación antirrechazo [1]. Por ejemplo, el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina acelera el desarrollo de tumores cutáneos en general y la azatioprina (AZA) el de CCE en particular. El uso de micofenolato mofetilo, aunque es controvertido como fármacos pro- o antineoplásico, parece que en este tipo de tumores parece reducir el riesgo [4] [66].

Recientemente se ha evaluado el impacto de los resultados del trasplante y de la influencia del largo uso de la medicación inmunosupresora sobre el cáncer cutáneo en un estudio de casos y controles. Se ha evaluado el papel de los tiempos desde el trasplante, el tratamiento hospitalario, el año de trasplante y el órgano trasplantado [67]. Los resultados mostraron que la AZA ofrece dos veces más de riesgo de desarrollar un CCE, y el micofenolato tendría menos riesgo. Esta relación inversa del micofenolato y el CCE se mantendría si no hubieran tomado previamente AZA y si concomitantemente se usaban un ICN. La conversión de AZA a micofenolato ofrecía un beneficio al paciente con menos riesgo de desarrollar un CCE [67]. El micofenolato puede inducir la apoptosis de la célula T activada, reducir el daño tisular (reduciendo la oxidación) y la sensibilidad a la radiación ultravioleta [67] [68] [69]. Pero con todo ello hay pocas recomendaciones específicas para el manejo de la terapia inmunosupresora ante un carcinoma cutáneo, hasta que recientemente se han publicado multitud de trabajos sobre menor incidencia de un primer episodio o recurrencia de CCNM en pacientes trasplantados en tratamiento con i-mTOR tanto si se usan de novo como si se introducen en conversión de un ICN tanto en prevención primaria o secundaria (Figura 2) [37] [38]



[39] [70].

### Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante (ELPT)

La ELPT es un grupo heterogéneo de entidades neoplásicas caracterizadas por una excesiva proliferación de células linfoides promovida en su mayor parte por una infección o reactivación del virus Epstein-barr (VEB) [12] [71]. La comunidad trasplantada tiene una especial predisposición a esta neoplasia ya que existiría una correlación con el sistema inmune comprometido que llevaría a una tasa alta de infección por este virus, y que de ser así impactaría directamente en la supervivencia del paciente. La incidencia de la ELPT oscila entre 10 y 29 veces más en la población trasplantada que en la población general, y especialmente en la población trasplantada pediátrica con una prevalencia que llega hasta el 50% del total de neoplasias (incluso siendo más frecuentes que el CCNM (20%)) y aquéllos pacientes que han recibido fármacos policlonales en la fase de inducción [72] [73]. Recientemente dos trabajos se han publicado sobre la patogénesis molecular de la ELPT, comparando el estatus serológico del paciente frente al VEB entre positivo y negativo [74] [75]. UN grupo belga mostró, independiente del estado serológico, que la ELPT presenta un perfil de expresión génica diferente al de los linfomas de una población inmunocompetente. Sin embargo, el perfil transcriptómico de la ELPT con serologías de VEB negativas sería similar al del no trasplantado [74]. También evidenciaron que el perfil transcriptómico entre los dos tipos de ELPT según el VEB varía, ya que el linfoma asociado al VEB vendría caracterizado por alteraciones de copias numéricas (CNAs) que raramente es presenciado si el VEB es negativo. Por otro lado el oncogen FOXP1 y el gen supresor CDKNA2 estarían implicados en la ELPT no asociado al VEB y no tendrían papel en la patogénesis del linfoma asociado a VEB. Con todo ello independiente del tipo de ELPT monomórfico asociado o no a VEB el mal pronóstico es parecido, aunque las diferencias biológicas asociadas al VEB ofrecerían una posibilidad terapéutica no tan clara en el otro tipo de ELPT. Otro aspecto que se ha encontrado es que ambos tipos de ELPT presentarían similitudes biológicas con los linfomas de los individuos inmunocompetentes de edad avanzada. Tendrían en común el uso de mecanismos genéticos parecidos como la sobrerregulación del PDL2 y el escape inmune. Estos últimos aspectos favorecerían el potencial uso terapéutico de los antagonistas del PD-1 en ambos subtipos de ELPT según la serología del paciente frente al VEB [74].

La relación del estado inmunosupresor y el tipo de medicación inmunosupresora con la ELPT es muy estrecha. Los pacientes que reciben esquemas de inmunosupresión más potentes o reciban medicación de inducción como el OKT3 y la timoglobulina/ ATeGe (ATG) tendrían un riesgo mayor de desarrollar ELPT [72] [73] [76]. Últimamente ha adquirido especial interés el papel del Belatacept y

la ELPT. En el estudio BENEFIT se vieron más incidencia de linfomas del sistema central en el seguimiento a un año en el grupo con altas dosis del fármaco, pero exclusivamente en los ELPT con serologías negativas [77] [78] [79].

El manejo de la profilaxis en grupos de riesgo como el que se acaba de mencionar está en entredicho. Así en 2015, Priya S Verghese y cols. [80] evaluaron el efecto de la profilaxis con valganciclovir en el donante sobre la transmisión viral al receptor en un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado y doble ciego. Tras la profilaxis, la replicación del VEB en el donante desapareció, pero al dejar de tomar el fármaco repuntaba. Todos los receptores en el estudio recibieron profilaxis con valganciclovir y sólo se documentó enfermedad viral en el grupo placebo. El ADN del VEB del donante y la misma proteína de membrana latente-1 de la misma cepa del virus fue encontrada en el tejido linfóide del receptor con lo que ese virus provenía del donante en una alta probabilidad [80].

### Sarcoma de Kaposi (SK)

El SK representa aproximadamente el 4% de todos los tumores postrasplante, y el riesgo de desarrollar un SK puede llegar a ser de 500 veces mayor en la población trasplantada que la población general como ya se ha comentado anteriormente [4] [19] [20] [81]. Sin embargo se ha visto que la incidencia de SK difiere según el área geográfica con una alta incidencia en el área Mediterránea que se pondría casi considerar zona endémica. El SK suele ser exclusivamente cutáneo pero podría ser también visceral o mucoso y afectar al pulmón, nódulos linfoides y tracto digestivo lo que le conllevaría a su peor pronóstico [81] [82]. Como pasaba con la ELPT el SK está asociado al nivel de inmunosupresión. Si usamos o reducimos el régimen inmunosupresor podremos hacer que regresen las lesiones del SK [83] [84]. Además el SK es una neoplásica multifocal proliferativa vascular facilitada por la infección del virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), tanto por la transmisión del donante como de una reactivación en receptores seropositivos para este virus [12]. El virus induce el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e interactúa con la vía de señalización oncogénica mTOR produciendo proliferación y supervivencia de las células endoteliales a largo plazo [85]. Este mecanismo explicaría las razones del efecto positivo de usar los i-mTOR en pacientes trasplantados que hayan desarrollado el SK y que ya fue publicada por primera vez por nuestro grupo en 2004 [86] [87]. Recientemente, hemos liderado un estudio multicéntrico español de trasplantados renales con SK. Evidenciamos en todos ellos una infección por el VHH-8 y que la vía de señalización del mTOR estaba activada en diferentes estadios del tumor. Con todo ello explicamos el beneficio de la conversión a i-mTOR de estos pacientes y que la supervivencia de los pacientes así como de los injertos fue mayor que aquéllos que solo se les redujo la inmunosupresión

[83]. Se necesitan nuevos estudios para validar si el uso de los i-mTOR en pacientes de alto riesgo de desarrollar un SK se debe tener en cuenta como estrategia de prevención ante un eventual trasplante.

## PATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS POSTRASPLANTE

La oncogénesis y el comportamiento tumoral en el trasplante de órgano sólido es multifactorial y suele involucrar a múltiples factores de riesgo oncogénicos en el mismo paciente [57]. A los factores comunes de la población general se le suman factores específicos de la enfermedad que ha llevado a necesitar un determinado órgano y los factores inherentes al propio trasplante, como serían el estatus inmunosupresor, los oncovirus y los efectos secundario pro- o antioncogénicos no inmunosupresores de la medicación inmunosupresora (Figura 3).

### Factores de riesgo oncogénicos generales y específicos

Como ya se ha comentado anteriormente el riesgo de desarrollar un cáncer ocurre en todos los estadios de la enfermedad renal crónica [53] [54] aunque el trasplante renal tiene más riesgo que los otros estadios, aunque no para todos los tipos de cáncer. Ya hace 15 años Kasiske y cols. publicaron una mayor incidencia de cáncer en los pacientes en espera de recibir un trasplante y en su etapa postrasplante, pero precisaron que era a expensas sobre todo unos tumores específicos con relación muy estrecha con los factores oncogénicos del trasplante (CCNM, SK y ELPT) [4].

No hay que olvidarnos del perfil del paciente a trasplantar y con ello de los factores de riesgo generales que comparte con la población no renal y no inmunodeprimida. Así se analizaron dichos factores en el registro ANZDATA [7] aunque en ese momento no analizaron el CCNM. Los factores que predijeron significativamente el desarrollo de cáncer entre estos factores comunes fueron la edad al momento del trasplante, el género y el tiempo en desarrollar la neoplasia. Este último es muy importante a la hora de considerar los factores y a la hora de analizar las estrategias de diagnóstico y prevención [7] [51] [58].

En un segundo aspecto muy importante y que a veces no se tiene en cuenta es que la enfermedad renal crónica de por sí hace que el paciente que la padece tenga más riesgo de cáncer [53] [54]. En función de su estadio y de las etapas de función renal (estadios I-V y trasplante) y no-función renal (estadio V y diálisis) de su historia natural, el paciente va a estar expuesto a mayor o menor incidencia de cáncer y de diferentes tipos de cáncer. Recientemente Yanik y cols. [23] evaluaron la variación en las incidencias de cáncer entre pacientes con ERCT en función de estas fases o

intervalos (Figura 4) [23]. Las frecuencias, incidencias e incidencias estandarizadas variaban según los intervalos de función renal entre estar en lista de espera, su primer trasplante, pérdida de injerto y volver a diálisis, volverse a trasplantar y volver a perder el órgano. Así en las fases de ERCT sin estar trasplantado (en lista de espera y/o diálisis) los tumores relacionados con la función renal, como sería el cáncer renal, serían más elevados que en el trasplante. En cambio, aquéllos tumores relacionados con las infecciones y con el estadio inmunológico, como el CCNM, SK y ELPT, serían más altas en los pacientes trasplantados. También hubo un grupo de tumores que no se pudieron categorizar en función de su relación y que se mostraron invariables independientemente de estos intervalos [23]. Recientemente un trabajo ha publicado una situación parecida pero analizando específicamente el CCNM [24]. Hay concordancia con otros trabajos previamente publicado por Hibberd y cols. [21] y van Leeuwen y cols. [22]. Hibberd y cols. evaluaron el efecto de la inmunosupresión utilizada en las enfermedades renales primarias sobre la incidencia del cáncer postrasplante con diferente impacto dependiendo del tipo de tumor. Los tumores asociados a infecciones virales eran superiores en pacientes inmunodeprimidos y los tumores asociados a la función renal serían menores, detectando ese mismo grupo de tumores no categorizables como invariable [21]. Lo mismo fue observado por van Leeuwen y cols. analizando esta vez el efecto de reducir la inmunosupresión una vez perdido el injerto renal en un análisis del registro ANZDATA [22].

Por último, y quizás de primera importancia por su potencial de intervención en los mismos, estarían los factores oncogénicos de la población trasplantada como sería el estadio inmunosupresor, la existencia de oncovirus o el paso de pro- a oncovirus y los efectos secundarios pro- o antioncogénicos no inmunosupresores de la medicación antirechazo. El impacto de todos ellos se sumaría al hecho de estar en riesgo durante mucho tiempo según la duración del trasplante con lo que afectaría a la oncogénesis y su comportamiento tumoral [1] [12] [51] [57] [58] [65]. Como creemos que es de enorme importancia se trata como un apartado en sí mismo que se desarrolla a continuación.

#### Mecanismos oncogénicos y la patogenia de las neoplasias postrasplante

Los clásicos mecanismos de oncogénesis asociados al trasplante serían la pérdida de inmunovigilancia o afectación del sistema inmune, la conversión de pro- a oncovirus y diversos mecanismo no inmunosupresores específicos de cada medicación que utilizamos en el trasplante [7]. Pero existen otros procesos como el daño del ADN y alteración de sus mecanismos de reparación, la disregulación de ciertas citoquinas y la existencia de mutaciones génicas inducidas de las vías de

señalización oncogénicas [1] [88].

## La inmunidad tumoral y el cáncer postrasplante

En la oncogénesis se parte de lesiones precursoras que evolucionan a lesiones tumorogénicas que crecen en continua vigilancia del sistema inmune. Existe la teoría del immunoediting con tres fases en donde la célula neoplásica y el sistema inmune interactúan [27]. En una primera fase las células inmunes controlan y destruyen aquéllas que ya presentan una conformación neoplásica en lo que se denomina fase de eliminación, si sigue el estímulo o condicionante ya no hay un control tan estricto y se siguen sucediendo las mutaciones, cambios, etc... que hacen que la célula neoplásica se produzca y se vaya haciendo más resistente así se llega a la fase de equilibrio entre proliferación y apoptosis, esta fase también se denomina de latencia inmunomediada. Por último si sigue el proceso oncogénico y el sistema inmune no puede controlar, se produce la fase de escape inmunológico, con lo que se produce el crecimiento incontrolado y el desarrollo de metástasis [1] [27]. Este proceso afectaría no solo a las neoplasias de novo, sino también a las transmitidas por el donante porque el sistema inmunocompetente del donante puede tener controlado el proceso neoplásico en las primeras fases y no llegar a dar signos ni síntomas de enfermedad, pero al pasar las células transformadas a un paciente en estado de inmunosupresión inducida pierde el control del sistema inmune y se produce el descontrol neoplásico y el riesgo alto de tener enfermedad diseminada metastásica [27] [51] [58] [65].

## Oncovirus y neoplasias

Desde hace muchos años se ha venido relacionando el papel de los virus y la aparición de determinados tipos de tumores en la población general y trasplantada de órgano sólido en diferentes grados de evidencia [89]. Estos virus pueden modificar las señales de pro- y antiproliferación de las células del huésped a través de la regulación génica de genes oncogénicos o supresores tumorales o a través de la interacción con proteínas oncogénicas. La replicación de partículas virales se perpetúa y va hacia la generación de una clona tumoral. Además los oncovirus juegan un papel indirecto oncogénico con el incremento de la probabilidad de tumores emergentes aunque en este caso sin capacidad de inducir la transformación maligna [1] [12] [89] [90].

La inmunosupresión juega un papel en la oncogénesis viral, incrementando los riesgos de aparecer y persistir las infecciones virales, y con ello aumentar la probabilidad de que se produzca el escape inmune de la célula transformada neoplásica del sistema inmune y con ello la proliferación y diseminación. Con todo ello se han identificado tumores relacionados con la existencia de oncovirus

en diferentes grados de evidencia y que la mayoría de ellos también estarían relacionados con el sistema inmune, como serían el CCNM, el SK y la ELPT, que por descontado son más frecuentes que en la población general o en pacientes renales en otros estadios de enfermedad [12] [21] [22] [23] [89] [90].

El virus del papiloma humano, los virus de la hepatitis B y C, el VEB y el VHH-8 tendrían ya demostrado su papel en el desarrollo del cáncer tanto en población general como inmunodeprimida. Siendo el primero asociado con los CCNM, los siguientes con el hepatocarcinoma, el VEB con la ELPT [75] y el VVH-8 con el SK [83]. El papel del citomegalovirus (CMV) es controvertido cuando hablamos de neoplasias postrasplante. Aunque los antígenos del CMV han sido identificados en células de ciertos tumores [91], no está claro si es un epifenómeno o si hay asociación causal. Recientes estudios han mostrado un efecto protector [92] mientras que otros han asociado un incremento de prevalencia asociado al CMV [93]. Rajeev Desai y cols. [94] evaluaron el impacto de la infección por CMV en la supervivencia y la incidencia de cáncer en 22.461 trasplantados renales, hepáticos, cardíacos y pulmonares en Reino Unido entre 1987 y 2007. Los resultados en este estudio con gran número de pacientes y mucho tiempo de seguimiento mostraron que el CMV se asociaba significativamente con una mayor incidencia de mortalidad a largo plazo en los trasplantados renales y cardiorrespiratorios, sobre todo a expensas de la cardiovascular pero no así de la neoplásica así como tampoco de la incidencia de las neoplasias postrasplante [94]. En cambio Germain Wong y cols. en un análisis similar con el registro Australiano y Nueva Zelandés vieron una asociación entre el estatus serológico del donante y receptor frente al CMV y un mayor riesgo de desarrollar cáncer postrasplante, en este caso sólo analizaron el trasplante renal [95]. Este grupo australiano además evaluó el sistema HLA (human leukocyte antigen) y vieron que si el paciente que recibió el injerto renal de un donante CMV negativo tenía un estatus serológico negativo frente al CMV (CMV D-/R-) y pobre compatibilidad inmunológica (0-2 antígenos compatibles del HLA) tendría una incidencia acumulada menor de desarrollar un cáncer postrasplante que si previamente había estado expuesto al virus (y desarrollado anticuerpos, CMV D-/R+) o había recibido injerto de un donante con estatus serológico positivo (CMV D+/R+). Este efecto sólo se limitaba a un grupo de tumores, principalmente de origen genitourinario. Por tanto concluyen que el efecto protector de un estado naïve del CMV en un receptor solo se mantiene cuando hay una buena compatibilidad inmunológica donante-receptor y no en todos los tumores [95].

Por último, muchas veces hay coinfección de diferentes virus como pasa con el VEB y el CMV. Ante este supuesto, se desarrolló un estudio piloto, prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con

placebo para evaluar la profilaxis con valganciclovir en el potencial donante como protector de neoplasias postrasplante en el receptor. Se vieron menores transmisiones del donante al receptor y se potenció la efectividad de la profilaxis con valganciclovir en el receptor a la hora de reducir la enfermedad por VEB y/o por CMV. Aunque no se llegó a tener resultados que llevaran a un grado de evidencia de recomendar la profilaxis a todos los potenciales donantes [96].

Propiedades oncogénicas no inmunosupresoras de la medicación inmunosupresora utilizada en el trasplante de órganos

La medicación empleada en el trasplante de órganos con el sentido de evitar el rechazo y favorecer la aceptación del órgano viene con efectos secundarios que pueden llevar a comprometer la calidad de vida de los pacientes e incluso la pérdida del injerto y del paciente. Entre ellos se encuentran efectos pro- y antioncogénicos que son muy importantes de conocer porque de ello supone que se pueda minimizar o disminuir el riesgo de que aparezcan procesos neoplásicos, el poder manejarlos si ya se detectan y/o poder establecer estrategias terapéuticas basadas en el perfil oncogénico del paciente y el perfil del fármaco. Fármacos empleados en inducción se ha demostrado efecto neoplásico sobre todo dependiente de dosis [72] [73]. Y de la medicación de mantenimiento se conocen las propiedades intrínsecas prooncogénicas de los ICN y la AZA y en cambio propiedad anti-oncogénicas de los i-mTOR con actividad intrínseca antitumoral [1] [5] [12] [36] [88]. Los micofenólicos están en debate porque aunque han mostrado in vitro tener actividad anti-oncogénica no se ha llegado a demostrarlo desde el punto de vista clínico [97] [98] [99].

Se han descubierto diferentes mecanismos oncogénicos por los que los ICN promueven la oncogénesis y el crecimiento tumoral con el desarrollo de metástasis. Por un lado favorecen la inducción de la invasión celular cancerígena, la inhibición de la reparación del ADN, la transcripción y expresión funcional de diversos genes prooncogénicos como el transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1), o la angiogénesis con la estimulación del vascular endothelial growth factor (VEGF) [100] [101] [102], incluso si se analiza tacrolimus en vez de ciclosporina aunque sea un efecto dosis dependiente [103]. También se ha evidenciado un efecto mutagénico de los ICN [104] [105]. La AZA comparte también mecanismos pro-oncogénicos con los ICN como la alteración del ADN y de los mecanismos de reparación [1] [101]. Por tanto ambas drogas juegan un papel activo en la oncogénesis, diseminación tumoral y desarrollo de metástasis en parte al facilitar la angiogénesis [1] [88] [106]. Todos estos mecanismos oncogénicos explicarían la alta incidencia de tumores primarios o recurrentes en pacientes tratados con ICN y/o AZA como se ha confirmado en diferentes ensayos clínicos [5] [88] [101].



Por otro lado los i-mTOR exhiben propiedades antitumorales como se ha mencionado previamente. El mTOR juega un papel crucial en múltiples vías de señalización que controlan el crecimiento celular, así ha sido relacionado con la mayoría de tumores de órgano sólido a través de la activación de su vía de señalización oncogénica PI3K- AKT- mTOR y la aberrante expresión de reguladores del ciclo celular o proteínas antiapoptóticas [36]. Guba y cols. mostraron que la rapamicina, clásico i-mTOR, producía una reducción del crecimiento tumoral y las metástasis a través de la inhibición de la angiogénesis bloqueando la vía de señalización del VEGF [106]. Nuestro grupo ha querido caracterizar diferentes tumores en población trasplantada respecto a la población en general según las vías de señalización anteriormente comentadas. Elegimos los CCNM y el cáncer de colon, por ser tumores frecuentes en el primer caso y tumores especialmente agresivos en el segundo. En común a ambos tumores la vía de señalización PI3K- AKT- mTOR estaba activada en ambas poblaciones, por lo que habría un beneficio directo del uso de este fármaco en estos tumores. Aunque también vimos que dentro de tal activación era menor en el cáncer de colon de pacientes trasplantados que en la población general [105] opuesto a lo que ocurría con el CCNM con mayor activación de la vía en el CCNM de pacientes trasplantados [102]. Así se podría explicar las diferencias en las prevalencias de ambos tumores cuando comparamos ambas poblaciones, y podría explicar el potencial beneficio del fármaco [37] [38] [39] [70] [86] (Figura 2). Yendo más allá, la vía de señalización mTOR estaría involucrada en el comportamiento tumoral como nuestro grupo ha publicado en trasplantados renales con SK en un estudio multicéntrico español [83]. Las lesiones de SK desaparecieron 5.24 meses después de la conversión a i-mTOR (todos respondieron) sin ninguna recurrencia en 14 años de seguimiento. La disminución de la inmunosupresión no obtuvo estos resultados. Además, entre diferentes mecanismos, como el TGF- $\beta$ 1 y el VEGF, la vía de señalización PI3K- AKT- mTOR fue la única que estaba activada dependiendo del estadio tumoral, siendo la expresión de fosfo-mTOR y fosfo- p79S6K más alta en el estadio de nódulo que en el de patch del SK. Con todo ello soportaba el uso de los i-mTOR acorde al estadio tumoral como fármaco de elección para prevenir y/o tratar el SK postrasplante [83]. Este trabajo traslacional soportaba lo que se había visto anteriormente en la clínica en trabajos de nuestro grupo publicados años antes [82] [86].

Como acabamos de demostrar, el beneficio a corto y/o medio plazo de los i-mTOR en el cáncer es evidente. Pero hay pocos datos de sus efectos a largo plazo. El cáncer en el trasplante representa un reto para la comunidad trasplantadora incluso si podemos o ya hemos empleado los i-mTOR. Así evaluamos el efecto a largo plazo de los i-mTOR en un paciente que había desarrollado cáncer de esófago estando en largo tiempo en monoterapia con i-mTOR por SK [107]. Encontramos



persistencia de activación de la vía y con ello el poder favorecer el desarrollo del carcinoma esofágico. Múltiples factores podrían afectar esta permanente activación, aunque debería estar inhibida al usar estos fármacos, como serían la pérdida de eficacia del fármaco, las dosis insuficientes, la activación de upstreams de la vía como el AKT a través del mTOR complex 2 (RICTOR), pérdida del feedback negativo del p70S6K o la inducción de mutaciones de algún gen de la vía de señalización celular. A pesar de todo ello el mantener un i-MTOR tras el tratamiento específico del cáncer de esófago fue exitoso a la hora de la progresión de este tumor y/o aparición de otros nuevos tras años de seguimiento. Sin embargo, este caso pone en debate las limitaciones de las guías clínicas actuales y enfatiza la necesidad de estudios de largo tiempo de seguimiento y la necesidad de optimizar el manejo del cáncer a corto, medio y largo plazo en el trasplante [107].

#### Otros mecanismos de oncogénesis en el trasplante

Otros mecanismos pueden tener un papel más o menos relevante en el cáncer de estos pacientes como los comentados sobre el efecto de ICN y de la AZA en el daño del ADN y la alteración de sus mecanismos de reparación. Estudios in vitro mostraron un efecto tóxicogénico y mutagénico en células MRC-5 (fibroblastos) [108] y linfocitos normales humanos [104] con altas concentraciones de tacrólimus y ciclosporina. El tacrólimus, el micofenolato mofetilo y la ciclosporina incrementaban la frecuencia de MN mientras que el sirolimus producía menos efectos mutagénicos, y sólo se alcanzaban con el uso a dosis muy altas [104]. Por otro lado el uso prolongado de fármacos inmunosupresores incrementaba el daño del ADN en linfocitos de sangre periférica de 76 pacientes trasplantados renales [109]. Sin embargo, estos resultados no fueron correlacionados con el episodio de cáncer [109]. Los autores concluyen que a pesar de la asociación encontrada entre el daño del ADN y el tiempo postrasplante, el tamaño muestral del estudio no justificaría el análisis del daño del ADN como marcador para identificar los pacientes expuestos a mayor riesgo de cáncer en la rutina clínica después de largo tiempo de uso de medicación inmunosupresora en el trasplante renal [109].

#### MANEJO DE LAS NEOPLASIAS POSTRASPLANTE

Las neoplasias postrasplante requieren una estrategia global con medidas de prevención en todos los pacientes trasplantados (no solo en los que ya tienen historia de cáncer) y estrategias terapéuticas de novo o en conversión basadas en medicación con propiedad antioncogénicas o por lo menos en los que se intenten minimizar o evitar aquellos fármacos prooncogénicos. Se requiere la individualización de la medicación inmunosupresora en cuanto al riesgo de neoplasia de los pacientes, que sería inverso al riesgo inmunológico. Por lo que se debe individualizar y balancear

ambos riesgos. Con todo ello las estrategias de prevención y de tratamiento oncológico no deberían, aunque sí están en riesgo, de incrementar algún tipo de rechazo y poner en riesgo la supervivencia del órgano. Por lo tanto siempre deberían estar enfocadas al objeto principal de cualquier protocolo en trasplante que sería la supervivencia del paciente y de su mejor calidad de vida.

El manejo del paciente trasplantado varía según el órgano que se trate. Pero en todos ellos las estrategias de prevención y manejo del cáncer deben sumar las de la población general con las específicas ante potencial incremento del riesgo neoplásico, comorbilidades de los pacientes y la menor expectativa de vida de los receptores de órgano sólido.

#### Manejo del paciente en lista de espera

Las estrategias para pacientes en riesgo o con historia de neoplasia en lista de espera están basadas en la prevención, screening de posibles neoplasias no conocidas (en paciente o donante) y en la evaluación del riesgo de recurrencia. Todos los pacientes en lista de espera deberían ser evaluados y caracterizados en cuanto a su perfil de desarrollar un cáncer, además de su perfil inmunológico, cardiovascular, quirúrgico o de infecciones [46]. Los pacientes con ERCT tienen más riesgo de desarrollar cáncer que la población general, con lo que ya en este estadio se debe realizar screening de potenciales neoplasias no conocidas hasta ese momento. Posteriormente se debe reevaluar si tienen cáncer o está en riesgo tanto en la entrada en lista de espera como periódicamente ir revisando hasta el momento que sea trasplantado, que ya deberán realizarse las recomendaciones específicas sobre el cáncer en la población trasplantada [43] [44]. Es importante analizar el riesgo de cada tipo de tumor en todos los estadios de ERCT [23] [24] [54], ya que es un asunto primordial en el desarrollo de estrategias de prevención. Por lo tanto se deben establecer recomendaciones de screening en protocolos a largo plazo para la detección precoz de neoplasias, pero no solo para tumores con más relevancia en trasplante [21] [22] [23] o en pacientes de alto riesgo, porque si miramos los números absolutos de los tumores más comunes en la población general, aunque no destaquen en su relevancia en trasplante comparando ambas poblaciones, los números absolutos son mayores en los pacientes trasplantados y más frecuentes que otros tumores con unas incidencias estandarizadas más altas [14].

#### Perfil del cáncer y estrategias de screening en pacientes candidatos al trasplante

Las comunidades trasplantadora y de manejo de la ERCT han evaluado los beneficios y perjuicios del screening del cáncer y las guías de prevención [110]. La American Cancer Society publica regularmente las recomendaciones de screening para la población general, y recomendaciones de

screening para pacientes que tengan algún riesgo específico (denominado discuss with physician) [111]. Sería aconsejable que todos los especialistas del trasplante las conocieran y las aplicaran independiente de la guía específica de cada sociedad científica. Wong y cols. [112] en 2009 preguntaron a diferentes nefrólogos de diferentes edades de formación si recomendaban un screening de cáncer a sus pacientes. La mayoría de residentes, fellows y especialistas sólo recomendaban el screening del cáncer de mama, colorrectal y cervical [112]. En 2016, se publicó una revisión sistemática de las guías de práctica clínica para el screening de cáncer recomendables para los receptores de órgano sólido (Tabla 2) [45]. Se identificaron 2.763 datos de bases de datos (937 de MEDLINE, 1.712 de EMBASE, 99 de CINAHL, y 15 de PsycINFO). Después de revisar diferentes criterios de inclusión y a través de un algoritmo de selección se incluyeron en el análisis 13 guías de práctica clínica (10 guías originales: 7 de riñón y 3 de hígado), 1 aprobación, and 2 adaptaciones. Cada tumor fue evaluado de su búsqueda específica y categorizado para si se recomendaba o no, su frecuencia de los screening y sus niveles de evidencia y fortaleza en las recomendaciones reportadas en las guías de practica clínica [45].

#### Cáncer pretrasplante y su impacto en las lista de espera y el trasplante

La detección de las neoplasias en el candidato a trasplante tiene que ser realizada en términos de diagnóstico, establecimiento del pronóstico del cáncer y del paciente y de la probabilidad de recurrencia. El tipo y estadio de tumor al diagnóstico son unos de los factores más importantes que habría que conocer para determinar qué probabilidad tendrían de recurrir, el pronóstico si los padecieran y el tiempo de espera para poder ser trasplantado. El índice de alta recurrencia en los dos primeros años debería ser inversamente proporcional al tiempo de espera [12] [42] [43] [46] [50] [94].

Actualmente se están reduciendo las contraindicaciones para el trasplante en pacientes que han desarrollado cáncer, quedado prácticamente la enfermedad metastásica, algunos casos de cáncer de mama o próstata muy avanzados y el mieloma múltiple (y no todos). El resto de neoplasias tienen que ser evaluadas individualmente para cada paciente candidato a trasplante y establecido el tiempo de espera [32] [42]. Consideraríamos una valoración positiva si está bien controlado y no tiene mal pronóstico según el grado y estadio de malignidad, y todo ello con un tiempo de espera prudencial recomendado [12] [43] [44]. Pero no todos los tumores tienen el mismo comportamiento de recurrencia tumoral. Por ejemplo los tumores de testículo y tiroides tienen baja tasa de recurrencia diferente del mieloma múltiple o los CCNM con alto índice de recurrencia. Además el grado tumoral es básico también para evaluar la recurrencia, y en este caso el cáncer de mama y colon tendrían

alto grado de recurrencia si se diagnostican en estadio avanzado [12].

Una vez superado el tiempo de espera y la confirmación que están libres de enfermedad se podría considerar el trasplante, pero en el protocolo de novo inmunosupresor debería estar un i-mTOR como primera elección como estrategias de prevención y para evitar la recurrencia. Varios ensayos clínicos soportan esta intervención con más baja recurrencia estadísticamente significativa de cáncer en los pacientes que estaban bajo i-mTOR que aquellos que estaban con ICN [37] [38] [39] [70].

Manejo de las neoplasias postrasplante Aproximación general y protocolos de screening pre y postrasplante

La población trasplantada renal está en riesgo de desarrollar cáncer. Las estrategias preventivas son necesarias para no solo evitar la oncogénesis sino la progresión tumoral si ya se han producido, en lo que sería prevención secundaria. Por supuesto primero hay que revisar las prácticas clínicas en la población general como eliminar los hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc...), mantener un estilo de vida saludable tanto en dieta, ejercicio físico y/o evitar sedentarismo, y vigilar las terapias hormonales. Además se debe incluir también un screening de lesiones premalignas de diferentes órganos como piel, mama, renal, próstata, ginecológicos, pulmón y colon en todas las estrategias de prevención. Todo ello se suele conseguir en la comunidad trasplantadora a la hora de evaluar un candidato a trasplante, pero hay escasa información de si se mantiene el screening del cáncer una vez que el paciente se ha trasplantado. Acuna y cols. [113] en 2017 determinaron el seguimiento de los tests de screening para cáncer de mama, cervical y colorrectal e identificaron factores asociados a mantener al día dicha prevención. De 1.551 receptores de órgano sólido en riesgo de desarrollar un cáncer de mama, 2.252 de cervical, y 4.436 de colon, solo un 91.4% (1.417), 69.8% (1.572) y 77.5% (3.437) respectivamente estaban al día de realizarse los screening de cáncer durante el periodo de observación. Aquellos pacientes con menores comorbilidades tuvieron las altas más tasas. Respecto a qué especialista debería realizar el screening y si cambiaría el resultado, se compararon los resultados dependiendo de si era el médico de primaria o el especialista en trasplante el que hiciera el screening y no hubo diferencias. Pero a pesar de ello los autores recomiendan involucrar al médico de primaria en los cuidados postrasplante para poder mejorar las tasas de screening, y concluyen que lo que es obvio es que el screening de cáncer para la mayoría de los pacientes trasplantados no se cumple según las guías de recomendación [113].

Manejo del tratamiento inmunosupresor

La individualización de la medicación inmunosupresora es imprescindible en todos los pacientes a trasplantar, y con mucho más motivo en los que tienen riesgo de desarrollar neoplasias. Con todo lo comentado en apartados anteriores se debe minimizar la inmunosupresión e incorporar los i-mTOR a cualquier estrategia inmunosupresora si el paciente tiene cualquier riesgo de desarrollar cáncer o si ya lo ha tenido antes del trasplante o durante el mismo.

Los ensayos clínicos han mostrado una menor incidencia de neoplasias en regímenes basados en i-mTOR comparados con ICN [5] [37] [38] [39] [70] [114] [115] (Figura 2). Aunque la decisión final sobre el tratamiento a emplear tiene que estar balanceada con el riesgo inmunológico, cardiovascular o infeccioso y los potenciales efectos secundarios de los diferentes fármacos. Los paciente con alta morbimortalidad asociada al cáncer se podrían beneficiar de protocolos de inmunosupresión de bajo riesgo de desarrollar neoplasias con la introducción de los i-mTOR desde el principio porque reducirían la aparición de las neoplasias postrasplante de novo y sus recurrencias, así como limitarían el crecimiento tumoral y prevendrían el desarrollo de metástasis [5] [37] [38] [39] [70] [114] [115]. La evidencia de todos estos ensayos clínicos soporta que lo i-mTOR serían los fármacos de elección en un paciente con alto riesgo o con historia previa de cáncer.

Recientemente se han publicado varios artículos acerca del manejo de las neoplasias postrasplante en el trasplante de órgano sólido. La evidencia clínica soporta que la reducción de la inmunosupresión podría ser una alternativa para el SK de novo [82] [83] [84] [86] [87] y la ELPT [72] [76] pero no ha sido evidenciada para otros tipos de neoplasia. Además el reducir la inmunosupresión incrementa el riesgo de rechazo y pérdida de injerto y determinadas neoplasias pudieran acontecer o recurrir cuando la inmunosupresión fuera reintroducida para un nuevo trasplante como pasaría con el SK [82] [83] [84]. Y es por ello que se buscan otras estrategias para el balance óptimo del riesgo inmunológico y los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora con el fin de mejorar la supervivencia del injerto y del paciente. Dichas estrategias se basan en minimizar, convertir o suspender los ICN con la introducción de los i-mTOR [5] [37] [38] [39] [70] [86] [101]. Dos estudios publicados en 2017 y 2018 demostraron que en pacientes trasplantados y tratados con i-mTOR y un ICN, su riesgo de cáncer se reduciría si se mantenía el i-mTOR y se redujera la ciclosporina [116] [114], particularmente para los CCNM, y sin con ello incrementar el riesgo de rechazo, pérdida de injerto o inducir la mortalidad del paciente. Estos datos deberían ser confirmados en cohortes de más largo tiempo de seguimiento ya que como se está proponiendo en la actualidad el esquema de novo basado en un i-mTOR con exposición reducida de ICN debería ser considerado el esquema óptimo de los pacientes a trasplantar o por lo menos que no

aporta peores resultados al clásico basado en ICN y micofenolato con más riesgo de neoplasia a largo plazo [117].

### Los inhibidores de mTOR y las neoplasias postrasplante

El potencial uso de estos fármacos inmunosupresores viene soportado por la evidencia de estudios experimentados en que los i-mTOR reducirían el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. Los beneficios de los i-mTOR no sólo radica en sus propiedades intrínsecas antineoplásicas sino que podría estar relacionado con una actividad sinérgica con otras medicaciones antineoplásicas [74] [118]. Recientemente se han publicado un metanálisis (Figura 5) [119] de dos grandes cohortes de pacientes del registro Americano de trasplante comparando con 15 registros de cáncer en la población general [120], y también resultados del Collaborative Transplant Study [121] acerca del efecto de sirolimus sobre la incidencia de neoplasias y la supervivencia de los pacientes trasplantados renales. El metanálisis mostró una reducción en la prevalencia de cualquier tipo de cáncer aunque con menor supervivencia acumulada si los pacientes estaban o habían estado con sirolimus. Además el efecto sobre dicha reducción de neoplasia quedaba limitado a aquellos ensayos clínicos en los que se realizaba conversión a sirolimus y no se reprodujeron en aquellos que se había utilizado el i-mTOR de novo. También era un efecto dosis dependiente con menor incidencia en los ensayos con dosis de i-mTOR más altas [119]. Yanik y cols. también publicaron datos del registro Americano sobre el uso de i-mOTR y cáncer. Los pacientes expuestos a sirolimus en algún momento del trasplante experimentaban menor incidencia acumulada de todo tipo de cáncer excepto para el prostático que era mayor [120]. Dicha reducción en los tumores se produciría a partir de los 3 años postrasplante, y el efecto no esperado sobre el cáncer de próstata a los 2 años postrasplante. Desafortunadamente los autores no mostraron resultados de supervivencia del paciente [120]. Por último y diferente a las series previas, el Collaborative Transplant Study con datos de 78.146 receptores adultos de primer trasplante renal de donante cadáver acontecidos entre 1999-2013 no mostraron diferencias en los tumores de órgano sólido (HR 0.94; P = 0.59), excluyendo CCNM, entre los pacientes en tratamiento con i-mTOR de novo (4.279) y los que no lo habían llevado (73.867) [121]. Sin embargo sí vieron menor incidencia de CCNM, pero solo a expensas del CCB (HR 0.56; P = 0.004) y no del CEC (HR 0.87; P = 0.54) que sería el más frecuente y más agresivo. Los CEC tuvieron peor supervivencia del paciente con mayor mortalidad asociada a neoplásica (35%) que los CCB que fue 14% (P < 0.001) [121]. Por último, un metanálisis publicado más recientemente en 2018 que evaluaron 13 ensayos con 5.924 pacientes de 1.412 trials evaluados mostró con un seguimiento medio de 40.6 meses una reducción de las neoplasias con i-mTOR comparado con ICN

que se mantenía cuando estaban en combinación con los mismos ICN e incluso se mantenía cuando se retiraban a los CCNM del análisis. No encontraron diferencias en mortalidad del paciente y el efecto de menor supervivencia del injerto en los pacientes tratados sólo con i-mTOR desaparecía cuando estaban en asociación con los ICN [114].

Por tanto para facilitar el manejo de las neoplasias postrasplante se deben establecer algoritmos en los que se module la inmunosupresión [12] [122]. La base consistiría en la minimización y/o eliminación de los ICN garantizando suficiente inmunosupresión por la función del injerto y prevención del rechazo y pérdida del órgano, que se alcanzaría introduciendo los i-mTOR que son considerados en todos los protocolos de manejo del cáncer de cualquier trasplantado de órgano sólido.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

El cáncer en el paciente renal es un gran problema y cada vez va a ser más complicado con el nuevo perfil de paciente y determinadas estrategias de tratamiento. Ocurre en los diferentes estadios de la ERC, desde estadios muy iniciales, aunque las incidencias de cada tipo de tumor varía según la historia natural de la ERCT en cuanto a su función renal ya esté en estadios avanzados, en diálisis o trasplantado. Todo ello es fruto de la heterogeneidad de los tumores. Las neoplasias postrasplante son unas de las principales causas de mortalidad de los pacientes trasplantados además que alteran significativamente la calidad de vida de los mismos, y compromete la supervivencia del injerto. Es por ello que todos los candidatos a trasplante deben estar libres de neoplasia y haberse realizado un completo y exhaustivo screening de la patología neoplásica. Y particularmente los que ya han padecido un cáncer o se cataloguen de alto riesgo se debe establecer el pronóstico oncológico y del paciente y considerar un tiempo de espera que asegure que realmente esté libre de enfermedad. Los protocolos de screening deben realizarse antes del trasplante, pero es muy importante seguir realizándolos durante todo el estatus del trasplante porque es cuando podemos hacer prevención primaria y/o secundaria y hacer diagnósticos precoces porque de ello va a depender la supervivencia del paciente. Los principales mecanismos de neoplasias, tanto de oncogénesis como de progresión tumoral, sumados a los de la población general serían la inmunosupresión, la existencia de oncovirus y el efecto directo no inmunosupresor de la medicación inmunosupresora. Es por esto que debemos caracterizar concienzudamente al paciente trasplantado desde un punto de vista oncológico e individualizar el esquema de inmunosupresión y la elección de la medicación antirechazo. El protocolo ideal y recomendable en dichos pacientes sería la introducción de un i-mTOR junto a la minimización o eliminación de un ICN, que sería útil tanto en estrategias de prevención como de



tratamiento.

En conclusión, la patología neoplásica debe estar en todo pensamiento y/o actitud médica ante cualquier enfermo renal independiente de su estadio, siendo mandatorio su estudio, aplicar los métodos de screening generales y específicos, y que siempre prevalezca la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes aunque ello conlleve estrategias complejas de implantar.

---

## TABLAS

	SIR (Ref 4,15,16)
<b>Todos los cáncer, excluyendo carcinoma</b>	2.4-3.9
<b>Carcinoma cutaneo no melanoma</b>	16.6
<b>Melanoma</b>	1.4-6.3
<b>Linfoma No Hodgkin</b>	12.5
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	7.4
<b>Sarcoma de Kaposi</b>	17.1
<b>Labio</b>	65.6
<b>Cavidad oral</b>	4.2
<b>Anogenital (ano, vulva, periné)</b>	10.0
<b>Mama</b>	1.0-1.5
<b>Colo-rectal</b>	1.4-2.4
<b>Cérvix uterino</b>	1.6-5.7
<b>Renal</b>	6.7-7.9
<b>Pulmón</b>	1.5-2.8
<b>Mieloma múltiple</b>	3.3

Tabla 1. Riesgo de cáncer en receptores de trasplante renal en comparación con la población general. Adaptado de Campistol y cols. 2012 [12]. SIR: Standardized Incidence Ratio



## Kidney

Screening	KDIGO (2009)	CST & CSN (2010)	NKF (2009)	KHA-CARI (2012)	AST-Kidney (2000)	EBPG (2002)	RA (2011)
<b>Skin/lip cancer</b>							
Self-exam	R	R	-	R	Monthly	-	-
Physician exam	-	-	Annually	-	Annually	-	R
Specialist exam	Annually	Annually	-	Annually	-	-	-
<b>Anal/anogenital cancer</b>							
Physician exam	-	-	-	-	Annually	-	-
<b>Testicular cancer</b>							
Self-exam	-	-	-	-	-	-	R
<b>Cervical cancer</b>							
Pelvic exam	G (every 3 years)	-	-	Annually	Annually	Annually	G (every 3 years)
Pap cytology	G (every 3 years)	Annually	-	-	Annually	Annually	G (every 3 years)
<b>Breast cancer</b>							
Mammography	G (annually) <sup>2</sup>	G (every 2 years) <sup>1</sup>	-	-	Every 1-2 years	R	G (every 3 years)
Self-exam	-	-	-	-	-	-	R
<b>Prostate cancer</b>							
PSA	-	-	-	-	Annually <sup>1</sup>	Annually <sup>1</sup>	-
DRE	-	-	-	-	Annually <sup>1</sup>	Annually <sup>1</sup>	-
Not recommended	G	G	-	-	-	-	G
<b>Lung cancer</b>							
Not recommended	-	-	-	-	R	-	-
<b>Kidney cancer</b>							
Ultrasound	-	-	-	-	-	R	-
Not recommended	-	-	-	-	-	-	R
<b>Bladder/urothelial cancer</b>							
Not recommended	-	-	-	-	R	-	-
<b>Liver/HCC</b>							
AFP level	Annually <sup>3</sup>	Annually <sup>3</sup>	-	-	Every 6-12 months <sup>5</sup>	-	Annually <sup>3</sup>
Ultrasound	Annually <sup>3</sup>	Annually <sup>3</sup>	-	-	Every 6-12 months <sup>4</sup>	-	Annually <sup>3</sup>
<b>Abdominal imaging</b>							
-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Colorectal cancer</b>							
FOBT	G (annually)	G (annually)	-	-	G (annually) <sup>1</sup>	R	G
Sigmoidoscopy	or G (every 5 years)	or G (every 5 years)	-	-	G (every 5 years) <sup>1</sup>	-	G
Colonoscopy	G (every 10 years)	G (every 10 years)	-	-	-	-	G
<b>Lymphomas</b>							
Physician exam	-	-	-	-	Every 3 months in first year, then annually	-	-

<sup>1</sup>Only for patients older than 50 years.

<sup>2</sup>Only for patients older than 40 years.

<sup>3</sup>Only for patients with cirrhosis.

<sup>4</sup>Only for patients at high risk.

<sup>5</sup>Only for patients with liver disease.

Tabla 2. Recomendaciones de screening de cáncer para receptores de órgano sólido. Adapato de Acuna y cols. 2017 [45]

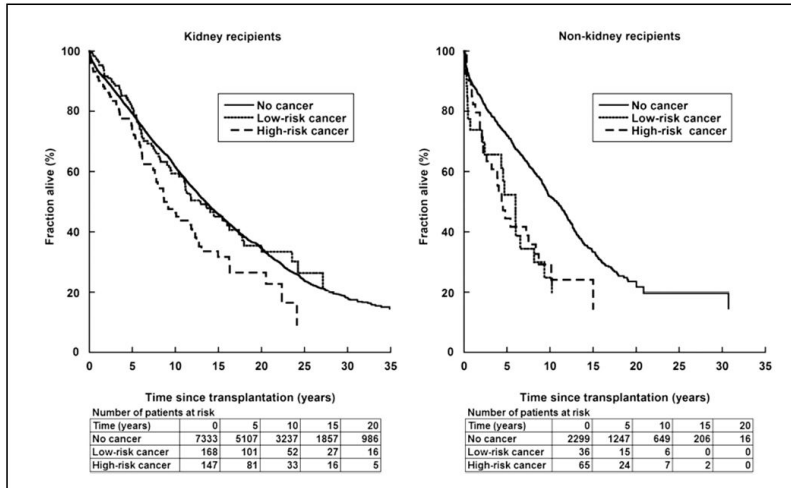


Figura 1. Perfil de riesgo de cáncer y riesgo de desarrollo de neoplasias postrasplante. Adaptado de Brattstrom y cols. 2013 [11]

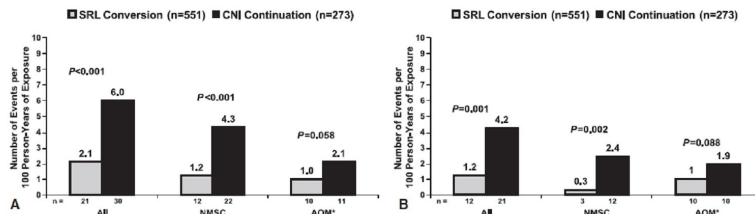


Figura 2. Incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales convertidos con inhibidor de mTOR o en mantenimiento con los inhibidores de la calcineurina. Ratios de neoplasia a los 24 meses por 100 personas-años de seguimiento: A. Todos los pacientes. B. Pacientes sin historia de neoplasia maligna. AOM: all other malignancies (\* incluye tumores de órgano sólido, hematológicos y melanoma). NMSC: nonmelanoma skin carcinoma. Adaptado de Alberú y cols. 2011 [39].

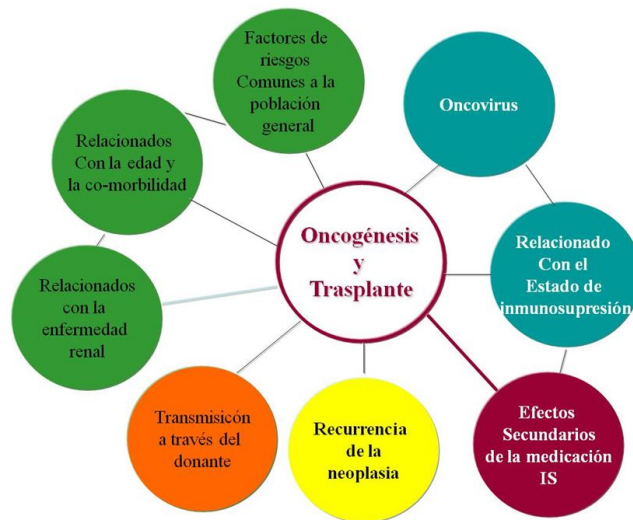


Figura 3. Oncogénesis y trasplante

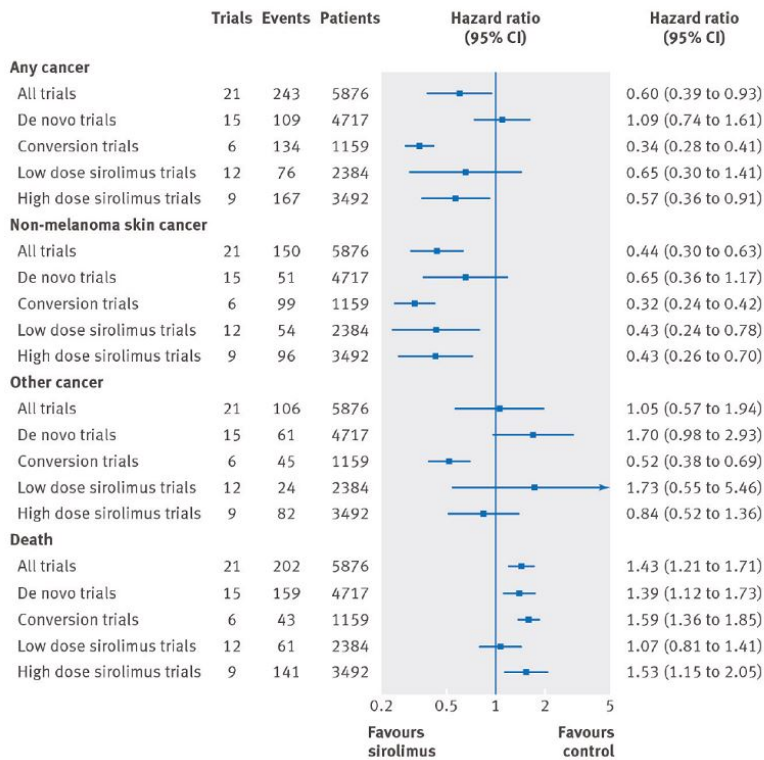


Figura 5. Incidencia de cáncer y muerte en pacientes tratados con inhibidores de mTOR. Riesgo de cáncer y mortalidad en pacientes trasplantados renales en tratamiento con i-mTOR versus control. Extraído de Knoll y cols. 2014 [119]

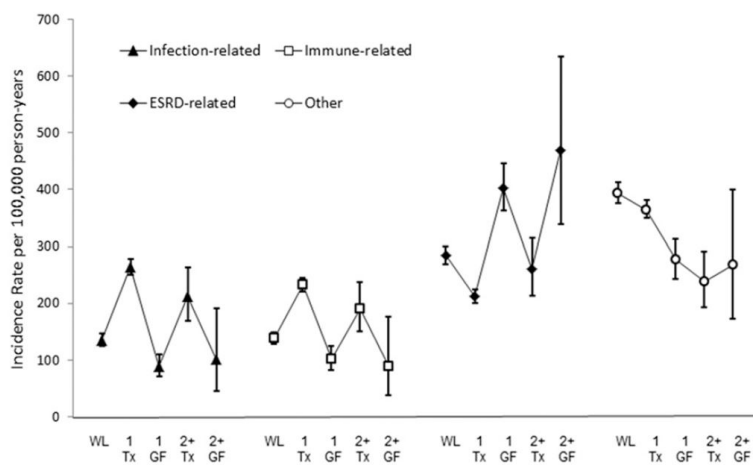


Figura 4. Evolución de la incidencia de cáncer en pacientes con enfermedad renal terminal según los intervalos de función renal. Extraído de Yanik y cols. 2016 [23]

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez-Dalmau A, Revuelta I, and Campistol JM. Renal Transplantation and Cancer: Focus on Immunosuppressive Therapy. Trends in Transplant 2007; 1(1): 3-14. [Pubmed]
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342: 605-12. [Pubmed]

3. Lanza LL, Wang L, Simon TA, Irish WD. Epidemiologic critique of literature on post-transplant neoplasms in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23: 582-8. [Pubmed]
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 905-13. [Pubmed]
5. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M et al. Long-term cancer risk immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852-8. [Pubmed]
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7-30. [Pubmed]
7. Webster A, Wong G, McDonald S. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 39th Annual Report. Chapter 10, Cancer. Available at: <http://www.anzdata.org.au/>. Accessed June 15th, 2017.
8. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1395-403. [Pubmed]
9. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 463-9. [Pubmed]
10. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer* 2019; 125(6): 933-942. [Pubmed]
11. Brattström C, Granath F, Edgren G, et al. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013; 96(3): 297-305. [Pubmed]
12. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, et al; ATOS Working Group. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26(4): 261-79. [Pubmed]
13. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. De novo cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13(5): 1296-304. [Pubmed]
14. Yanik EL, Nogueira LM, Koch L, et al. Comparison of Cancer Diagnoses Between the US Solid Organ Transplant Registry and Linked Central Cancer Registries. *Am J Transplant* 2016; 16(10): 2986-2993. [Pubmed]
15. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 39th Annual Report. Chapter 8, Transplantation. Available at: <http://www.anzdata.org.au/>. Accessed June 15th, 2017.
16. Unger JM, Hershman DL, Fleury ME, and Vaidya R. Association of Patient Comorbid Conditions With Cancer Clinical Trial Participation. *JAMA Oncol* 2019 Jan 10. [Pubmed]
17. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol* 2019 Feb 14. [Pubmed]
18. Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with MMF. *Am J Transplant* 2005; 5: 2954-60. [Pubmed]
19. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer 860 risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891-901. [Pubmed]
20. Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of

- different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10: 1889-96. [Pubmed]
21. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, et al. Effect of immunosuppression for primary renal disease on the risk of cancer in subsequent renal transplantation: a population-based retrospective cohort study. *Transplantation* 2013; 95(1): 122-7. [Pubmed]
22. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 340: c570. [Pubmed]
23. Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, et al. Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(5): 1495-504. [Pubmed]
24. Sexton DJ, O'Kelly P, O'Leary E, et al. Variation in Nonmelanoma Skin Cancer Incidence by Treatment Modality Among Patients Receiving Multiple Kidney Transplants. *JAMA Dermatol* 2019 Feb 6. [Pubmed]
25. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ 1007 sharing update. *Transplantation* 2007; 84: 272-4. [Pubmed]
26. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease 1009 transmission in organ transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1123-30. [Pubmed]
27. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21: 137-48. [Pubmed]
28. Data from the United Network for Organ Sharing (UNOS), 2011. Available at: <http://www.unos.org>. [Pubmed]
29. Data from the Spanish National Transplant Organization (ONT), 2011. Available at: <http://www.ont.es>. [Pubmed]
30. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M, et al. Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted?. *Transplant Proc* 2005; 37: 581-2. [Pubmed]
31. Whitson JM, Stackhouse GB, Freise CE, et al. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo partial nephrectomy followed by allograft renal transplantation. *Urology* 2007; 70(1007): e1001-3.
32. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, et al. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73: 579-82. [Pubmed]
33. Chui AK, Herbertt K, Wang LS, et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999; 31: 1266-7. [Pubmed]
34. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011; 11: 1140-7. [Pubmed]
35. Musquera M, Pérez M, Peri L, et al. Kidneys from donors with incidental renal tumors: should they be considered acceptable option for transplantation?. *Transplantation* 2013; 95(9): 1129-33. [Pubmed]
36. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2212-8. [Pubmed]
37. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal

reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9. [Pubmed]

38. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-42. [Pubmed]

39. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al; Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011; 92: 303-10. [Pubmed]

40. Acuna SA, Huang JW, Daly C, et al. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2017; 101(3): 471-481. [Pubmed]

41. Acuna SA, Sutradhar R, Kim SJ, and Baxter NN. Solid Organ Transplantation in Patients With Preexisting Malignancies in Remission: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation* 2018; 102(7): 1156-1164. [Pubmed]

42. Watschinger B, Budde K, Crespo M, et al. Pre-existing malignancies in renal transplant candidates-time to reconsider waiting times. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Mar 4. [Pubmed]

43. European best practice guidelines for renal transplantation. 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* 2002; 17(Suppl 4): 32, 34-36. [Pubmed]

44. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1(Suppl 2): 3-95. [Pubmed]

45. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 103-114. [Pubmed]

46. Acuna SA, Lam W, Daly C, et al. Cancer evaluation in the assessment of solid organ transplant candidates: A systematic review of clinical practice guidelines. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(1): 29-35. [Pubmed]

47. Taioli E, Piselli P, Arbustini E, et al. Incidence of second primary cancer in transplanted patients. *Transplantation* 2006; 81(7): 982-5. [Pubmed]

48. Clinical Practice Guideline for kidney donor and transplant recipient. European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: ii1-ii71.

49. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(S3): S1-S155.

50. Acuna SA, Huang JW, Dossa F, et al. Cancer recurrence after solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31(4): 240-248. [Pubmed]

51. Sherston SN, Carroll RP, Harden PN, et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation* 2014; 97(6): 605-11. [Pubmed]

52. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-7. [Pubmed]

53. Allegretti AS, Thadhani RI. Epidemiology: Chronic disease, cancer, and exercise - a common link. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(5): 288-290. [Pubmed]

54. Tu H, Wen CP, Tsai SP, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ* 2018; 360: k134. [Pubmed]
55. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 336-44. [Pubmed]
56. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(8): 1251-65. [Pubmed]
57. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(4): 218-224. [Pubmed]
58. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, and Watt KDS. Immunosuppression, Race, and Donor-Related Risk Factors Affect De novo Cancer Incidence Across Solid Organ Transplant Recipients. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(9): 1236-1246. [Pubmed]
59. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012; 94(10): 990-8. [Pubmed]
60. Cena T, Musetti C, Quaglia M, et al. De novo noncutaneous malignancies after kidney transplantation are associated with an increased risk of graft failure: results from a time-dependent analysis on 672 patients. *Transpl Int* 2016; 29(10): 1085-93. [Pubmed]
61. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3): 296-303. [Pubmed]
62. Kang W, Sampaio MS, Huang E, Bunnapradist S. Association of Pretransplant Skin Cancer With Posttransplant Malignancy, Graft Failure and Death in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101(6): 1303-1309. [Pubmed]
63. Yoosabai A, Mehta A, Kang W, et al. Pretransplant malignancy as a risk factor for posttransplant malignancy after heart transplantation. *Transplantation* 2015; 99(2): 345-50. [Pubmed]
64. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, et al. Recommendations for Solid Organ Transplantation for Transplant Candidates With a Pretransplant Diagnosis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: A Consensus Opinion From the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC). *Am J Transplant* 2016; 16(2): 407-13. [Pubmed]
65. Bottomley MJ, Harden PN, Wood KJ. CD8+ Immunosenescence Predicts Post-Transplant Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in High-Risk Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(5): 1505-15. [Pubmed]
66. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 3001-5. [Pubmed]
67. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, et al. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin Cancer after Organ Transplant (SCOT) Cohort. *Am J Transplant* 2016; 16(2): 565-73. [Pubmed]
68. Hofbauer GF, Attard NR, Harwood CA, et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant* 2012; 12: 218&225. [Pubmed]
69. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85&118. [Pubmed]

70. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al; TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 329-39. [PubMed]
71. Eminger LA, Hall LD, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications: part II. Associated lymphoproliferative disorders and solid tumors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(1): 21-34. [PubMed]
72. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 222-30. [PubMed]
73. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, and Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(10): 1730-8. [PubMed]
74. Ferreira JF, Morscio J, Dierickx D, et al. EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Distinct Genomic and Transcriptomic Features. *Am J Transplant* 2016; 16(2): 414-25. [PubMed]
75. Kumar D, Patil N, Husain S, et al. Clinical and virologic outcomes in high-risk adult Epstein-Barr virus mismatched organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2017; 31(7) doi: 10.1111. [PubMed]
76. Dierickx D, Tousseyn T, De Wolf-Peeters C, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplant: an update. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 950-61. [PubMed]
77. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10: 535-46. [PubMed]
78. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10: 547-57. [PubMed]
79. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12(1): 210-7. [PubMed]
80. Verghese PS, Schmeling DO, Knight JA, et al. The impact of donor viral replication at transplant on recipient infections posttransplant: a prospective study. *Transplantation* 2015; 99(3): 602-8. [PubMed]
81. Piselli P, Busnach G, Citterio F, et al. Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970-2006. *Transplant Proc* 2009; 41(4): 1227-30. [PubMed]
82. Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 846-7.
83. Hernández-Sierra A, Rovira J, Petit A, et al. Role of HHV-8 and mTOR pathway in post-transplant Kaposi sarcoma staging. *Transpl Int* 2016; 29(9): 1008-16. [PubMed]
84. Lebbe C, Legendre C, Frances C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22: 252-61. [PubMed]
85. Montaner S, Sodhi A, Molinolo A, et al. Endothelial infection with KSHV genes in vivo reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcoma genesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell* 2003; 3: 23-36. [PubMed]
86. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for



- posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77: 760-2. [Pubmed]
87. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317-23. [Pubmed]
88. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007; 67(8): 1167-98. [Pubmed]
89. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296(23): 2823-31. [Pubmed]
90. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-88. [Pubmed]
91. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer?. *J Intern Med* 2006; 259(3): 219-46. [Pubmed]
92. Couzi L, Levaillant Y, Jamai A et al. Cytomegalovirus-induced gammadelta T cells associate with reduced cancer risk after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 181-188. [Pubmed]
93. Courivaud C, Bamoulid J, Gaugler B, et al. Cytomegalovirus exposure, immune exhaustion and cancer occurrence in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2012; 25: 948-955. [Pubmed]
94. Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Impact of Cytomegalovirus on Long-term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation* 2015; 99(9): 1989-94. [Pubmed]
95. Wong G, Chakera A, Chapman JR, et al. Cytomegalovirus and cancer after kidney transplantation: Role of the human leukocyte antigen system? *Transpl Infect Dis* 2017; 19(1). [Pubmed]
96. Verghese PS, Schmeling DO, Knight JA, et al. Valganciclovir administration to kidney donors to reduce the burden of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus transmission during transplantation. *Transplantation* 2015; 99(6): 1186-91. [Pubmed]
97. Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. MMF modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer* 2005; 5: 4. [Pubmed]
98. Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with MMF. *Am J Transplant* 2005; 5: 2954-60. [Pubmed]
99. Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, et al. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation* 2007; 83: 607-14. [Pubmed]
100. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4. [Pubmed]
101. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623-8. [Pubmed]
102. Gutiérrez-Dalmau A, Revuelta I, Ferrer B, et al. Distinct immunohistochemical phenotype of nonmelanoma skin cancers between renal transplant and immunocompetent populations. *Transplantation* 2010; 90(9): 986-92. [Pubmed]
103. Carencó C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant:

- a dose effect relationship. *Am J Transplant* 2015; 15(3): 678-86. [Pubmed]
104. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant* 2004; 2: 273-9. [Pubmed]
105. Revuelta I, Moya-Rull D, García-Herrera A, et al. Role of oncogenic pathways and KRAS/BRAF mutations in the behavior of colon adenocarcinoma in renal transplant patients. *Transplantation* 2012; 93(5): 509-17. [Pubmed]
106. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8(2): 128-35. [Pubmed]
107. Canha C, Ferreira R, Rovira J, et al. A case of esophageal adenocarcinoma on long-term rapamycin monotherapy. *Transpl Int* 2015; 28(10): 1240-4. [Pubmed]
108. Cilião HL, Ribeiro DL, Camargo-Godoy RB, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of high concentrations of the immunosuppressive drugs cyclosporine and tacrolimus in MRC-5 cells. *Exp Toxicol Pathol* 2015; 67(2): 179-87. [Pubmed]
109. Lizotti Cilião H, Batista de Oliveira Camargo-Godoy R, Mazzaron Barcelos GR, et al. Long-term genotoxic effects of immunosuppressive drugs on lymphocytes of kidney transplant recipients. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016; 806: 47-52. [Pubmed]
110. Caverly TJ, Hayward RA, Reamer E, et al. Presentation of Benefits and Harms in US Cancer Screening and Prevention Guidelines: Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(6): djv436. [Pubmed]
111. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 604-10. [Pubmed]
112. Wong G, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Reported cancer screening practices of nephrologists: results from a national survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7): 2136-43. [Pubmed]
113. Acuna SA, Sutradhar R, Camacho X, et al. Uptake of Cancer Screening Tests Among Recipients of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17(9): 2434-2443. [Pubmed]
114. Wolf S, Hoffmann VS, Habicht A, et al. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS One* 2018; 13(4): e0194975. [Pubmed]
115. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer* 2019; 144(4): 886-896. [Pubmed]
116. Lim WH, Russ GR, Wong G, et al. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int* 2017; 91(4): 954-963. [Pubmed]
117. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(7): 1979-1991. [Pubmed]
118. Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, et al. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell* 2005; 120: 747-59. [Pubmed]

119. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014; 349: g6679. [Pubmed]
120. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2015; 15(1): 129-36. [Pubmed]
121. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(8): 1360-7. [Pubmed]
122. Campistol JM. Minimization the risk of post-transplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87: S19-22. [Pubmed]
-