

## Grupo 3

# Prevención del cáncer postrasplante renal: De los factores clásicos a la inmunosupresión

Portavoz: Alberto Rodríguez Benot

Juan José Amenábar

Natividad Calvo

Laura Cañas

José Francisco Crespo Albiach

Roberto Gallego Samper

Domingo Marrero Miranda

Emilio Rodrigo

Manuel Ángel Rodríguez

Carmen Sánchez González

M<sup>a</sup> Luisa Suárez Fernández

## Esquema general del estudio

Factores de riesgo (tratados por Grupo 1)

Detección precoz (tratado por Grupo 2)

Medidas preventivas

Asociación de los IS y tumores

- Anticuerpos
- Corticoides
- Antimetabolitos
- ICN
- imTOR

Prevención primaria

Prevención secundaria

## Limitaciones del estudio en este grupo

Solapamiento en determinados temas comunes con otros grupos

Bajos niveles de evidencia en las publicaciones analizadas

Ausencia de evidencias en ciertos temas

## Cáncer de cérvix

Se aconseja un screening anual con inspección anogenital externa, examen pélvico y una citología cervical (aprovechar para examinar vulva, vagina y ano)

La vacuna del HPV reduce la aparición del cáncer de cérvix en población general y es coste-efectiva en Tx renal

La vacunación contra el HPV puede ser menos eficaz, pero parece beneficiosa en trasplante renal

Se aconseja la vacunación profiláctica para el virus HPV en pacientes que están en lista de espera para el trasplante renal

Se recomiendan consejos sobre conducta sexual a los pacientes jóvenes

Hinten F, Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Nov;84(2):161-80.

KDIGO Guidelines American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S89–S90

Sillman FH et al, Ann Transplant. 1997;2(4):59-66.

## PTLD y Epstein-Barr:

La detección precoz de la primoinfección y la monitorización de la carga viral son útiles para prevenir la progresión de la enf por VEB

Monitorizar si alto riesgo (D+/R-): 1 vez la primera semana, mensualmente durante 3-6 meses, cada 3 meses hasta el año, y después de un tto de RA

VEB D+/R-: profilaxis con aciclovir, ganciclovir o valaciclovir al menos 3 meses. Las recomendaciones específicas para CMV valen también para VEB (¿SÓLO PARA NIÑOS?)

En caso de PTLD, Reducir IS:

Dejar sólo con esteroides, o

Reducir dosis de ICN al 50% y detener otros IS (evidencia B)

Plantear la suspensión de todo tratamiento IS (evidencia C)

Cambio a imTOR (?)

## Cáncer de piel no melanoma

Se recomienda un screening antes del trasplante, y en pacientes de alto riesgo, screening anual mientras esté en lista de espera

En el paciente trasplantado, screening por dermatólogo al tercer mes post-tx y después anual si bajo riesgo; si alto riesgo, seguimiento por dermatólogo

Minimizar exposición al sol y usar el filtro solar en pacientes en lista de espera y tx, mínimo factor 30 (de farmacia) y otras medidas (sombrero, manga larga...)

Realizar autoexámenes de piel y labios y reportar las nuevas lesiones

Raza negra: explorar los genitales

Guide to Clinical Preventive Services . Baltimore,MD, Williams &Wilkins, 1996, pp 141-152

Euvrard S et al.N Engl J Med 348: 2003a

Hiesse C et al. Transplant Proc 29: 1997

Robinson JK et al Am J Transplant. 2014; 14(12): 2821–2829

## Cáncer de piel no melanoma

Azatioprina es mutagénico y actúa sinérgicamente con la radiación UV

Los ICN inhiben la reparación del ADN cutáneo

Los imTOR reducen el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo

En prevención secundaria, puede usarse:

Acitretina 0.2 mg/kg/día – indefinidamente

Nicotinamida – Ensayo clínico

Terapia fotodiámica

La conversión precoz a SRL previene nuevos CEC (TUMORAPA)

Moloney FJ et al Arch Dermatol. 2005;141:978-982

Euvrard S et al N Engl J Med 2012; 367(4):329-39

TABACO

Registrar hábitos tóxicos en la HC y ofrecer apoyo para abandono

Dejar de fumar antes del trasplante reduce el riesgo de cáncer y muerte

**Table 25:** Pharmacological therapies for cigarette smoking cessation in KTRs

Class	Drug	Special considerations
Nicotine replacement	Nicotine gum, inhaler, nasal spray, lozenge and patch	May use in combinations with other nicotine and non-nicotine replacement agents
Antidepressant	Bupropion SR	Monitor CsA blood levels and increase CsA dose as needed (585)
$\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptor partial agonist	Varenicline	Warn patients and monitor for serious neuropsychiatric symptoms including depression and suicidal ideation <sup>a</sup>

<sup>a</sup>[www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/varenicline/default.htm](http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/varenicline/default.htm); last accessed June 21, 2008

# Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation

Opelz G and Döhler B. Transplantation 2016;100: 227–232

NO fumador : 31462

Fumador que para antes del Tx: 10291

Fumador activo: 4795

**TABLE 3.**

The SIR of the cumulative cancer incidence during the first 10 years after renal transplantation

ICD10	Malignant neoplasm	All patients (n = 46,548)			SIR according to smoking status at transplant			
		Tumor cases	SIR	<i>P</i>	Never smoked	Stopped smoking	Continued smoking	<i>P</i> <sup>a</sup>
C00-C14	Lip, oral cavity and pharynx	69	1.5	<b>0.004</b>	1.2	1.6	2.3	<b>0.048</b>
C15-C26	Digestive organs	314	1.1	<b>0.029</b>	1.0	1.2	1.6	<b>0.025</b>
C30-C39	Respiratory and intrathoracic organs	258	1.4	<b>&lt;0.001</b>	0.6	1.6	4.5	<b>&lt;0.001</b>
C40-C41	Bone and articular cartilage	6	2.9	<b>0.040</b>	—	—	—	—
C43-C44	Skin	2622	6.7	<b>&lt;0.001</b>	6.7	6.8	6.6	0.85
C45-C49	Mesothelial and soft tissue	86	5.6	<b>&lt;0.001</b>	6.6	4.1	4.2	0.13
C50	Breast (female patients)	128	1.1	0.55	1.0	1.2	0.9	0.96
C51-C58	Female genital organs	156	2.6	<b>&lt;0.001</b>	2.2	2.9	5.0	<b>&lt;0.001</b>
C60-C63	Male genital organs	239	1.6	<b>&lt;0.001</b>	1.5	1.6	1.8	0.56
C64-C68	Urinary tract	364	3.6	<b>&lt;0.001</b>	3.1	3.7	5.6	<b>&lt;0.001</b>
C69-C72	Eye, brain, CNS system	31	1.4	0.12	1.2	1.4	2.5	0.15
C73-C75	Thyroid, endocrine glands	45	4.0	<b>&lt;0.001</b>	3.6	5.6	3.5	0.56
C81-C96	Lymphoid, hematopoietic tissue	321	3.9	<b>&lt;0.001</b>	4.1	3.2	4.8	0.82

Significant *P* values are shown in bold emphasis.

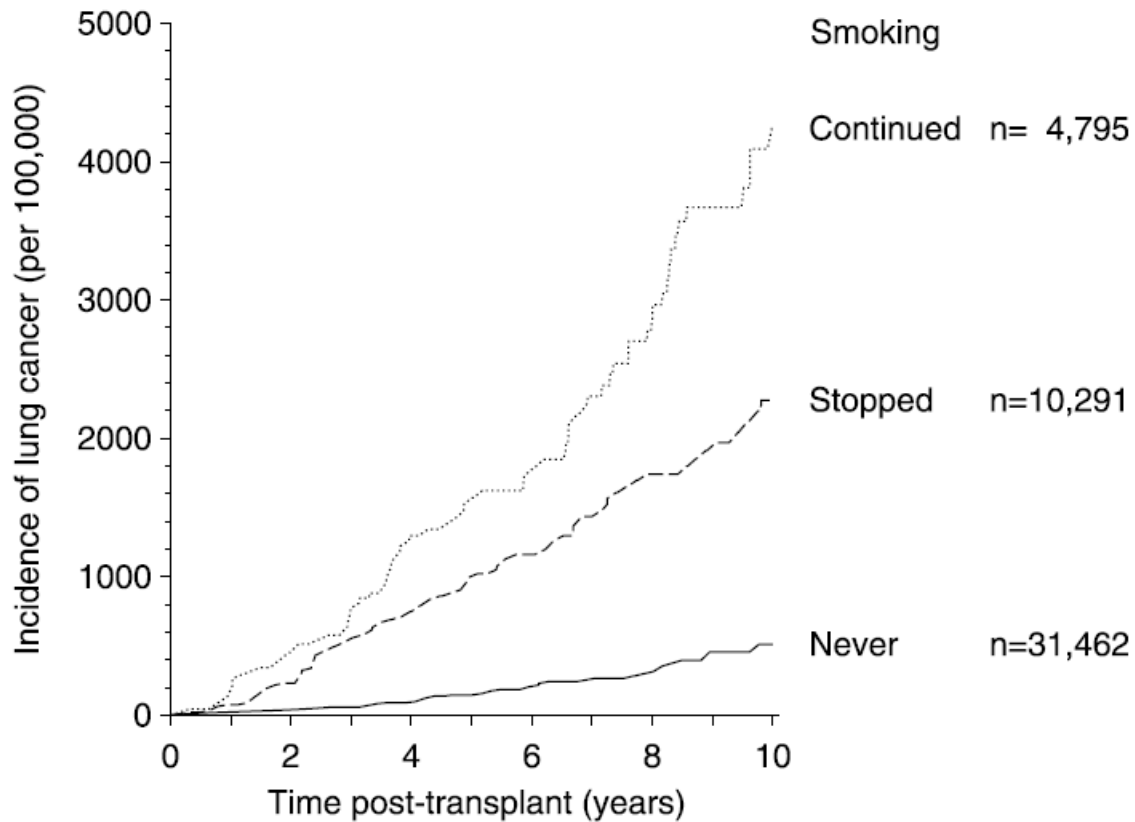
<sup>a</sup> *P* value: log rank with trend.

CNS indicates central nervous system.

Por tanto en esta larga serie muestra que el impacto de dejar de fumar antes del trasplante mejoraba el riesgo de malignidad y muerte

Grado de evidencia: Moderado

Opelz G and Döhler B. Transplantation  
2016;100: 227–232



**FIGURE 1.** Observed cumulative incidence of lung cancer (ICD C33) during the first 10 years after renal transplantation. All between-group comparisons were significant by pairwise log rank test ( $P < 0.001$ ).

## Corticoides

Efecto pro-oncogénico celular directo e indirecto

En población no trasplantada, que sólo recibe esteroides como IS,:

CEC SIR 2.45

CBC SIR 1.52

non-Hodgkin lymphoma SIR = 2.68

No hay evidencias del posible efecto tumorigénico de corticoides en trasplante renal

Rutz HP Lancet. 2002 Dec 14; 360(9349):1969-70

Herr I et al. Cancer Res 2003; 63: 3112–3120

Sorensen HT et al J Natl Cancer Inst 2004; 96 (9):709-11

Karagas MR et al Br J Cancer. 2001 Sep 1;85(5):683-6

## Antiproliferativos

### Azatioprina

Favorece el desarrollo de melanoma y NMSC por acción mutagénica y además potencia el efecto negativo de la radiación UV

Fuerte asociación entre el riesgo de carcinoma espinocelular con la dosis acumulada y el tratamiento con Azatioprina

Aumento del riesgo si se combina con corticoides, específicamente con una dosis alta acumulada después de un tratamiento más largo

## Micofenolato

Datos contradictorios:

In vitro, AMF ejerce un efecto antiproliferativo en líneas celulares cancerosas sugiriendo una potencial actividad antineoplásica.

En otros estudios in vitro tiene un potencial mutagénico y puede aumentar la capacidad invasiva de tumores

In vivo, el uso de AMF no se ha asociado con un aumento del riesgo de neoplasias

Se ha reportado una disminución de PTLD comparado con azatioprina

Blaheta RA, Transplantation 2003 Dec 27; 76 (12):1735-41)

(Robson RV Am J Transplant. 2005 Dec;5(12):2954-60)

Cherikh WS et al Transplantation. 2003 Nov 15; 76(9):1289-93.

ICN

Pro-oncogénicos

Promueven el desarrollo y progresión de neoplasias por aumento de la producción de TGF y la supresión de respuestas específicas antitumorales

Efecto pro -angiogénesis mediante inducción de la expresión de VEGF

Inhiben la apoptosis de la célula cancerosa a través de la vía de la calcineurina

In vivo, niveles elevados de CsA se asocian con mayor incidencia de neoplasias, sobre todo cáncer de piel

Stallone Clin Kidney J 2015 8(5):637-44

Dantal J et al The Lancet Volume 351, No. 9103, p623–628, 1998

## CsA vs TAC

La incidencia de PTLD es más baja con CsA que TAC cuando no se usa inducción

La incidencia de neoplasias de órgano sólido es similar con CsA que con TAC

Cherikh WS et al Transplantation. 2003 Nov 15; 76(9):1289-93  
Moffatt SD, Metcalfe SM. Transplantation 2000; 59: 1724–1731  
Cowlrick et al Clin Transplant 2008; 22: 372-7

## imTOR

Los imTOR han demostrado un efecto antitumoral, frenan la evolución de neoplasias e incluso inducen la regresión de ciertos tipos de tumores

La rapamicina inhibe el crecimiento de las neoplasias primarias y metastásicas mediante la angiogénesis (anti VEGF)

La conversión a sirolimus puede remitir el sarcoma de Kaposi

El sirolimus comparado con ICN reduce la incidencia de cáncer de novo un 60%

Luan FI et al Transplantation. 2002 May 27; 73(10):1565-72

Guba M, Nat Med. 2002 Feb; 8(2):128-35.

Yanik EL Am J Transplant. 2015 Jan; 15(1):129-36

Campistol JM et al Transplantation. 2004 15; 77(5):760-2

Stallone GN Engl J Med. 2005 Mar 31; 352(13):1317-23

Kauffman HM et al Transplantation 2005;80: 883–889

**Table 2:** Cancer incidence associated with sirolimus exposure

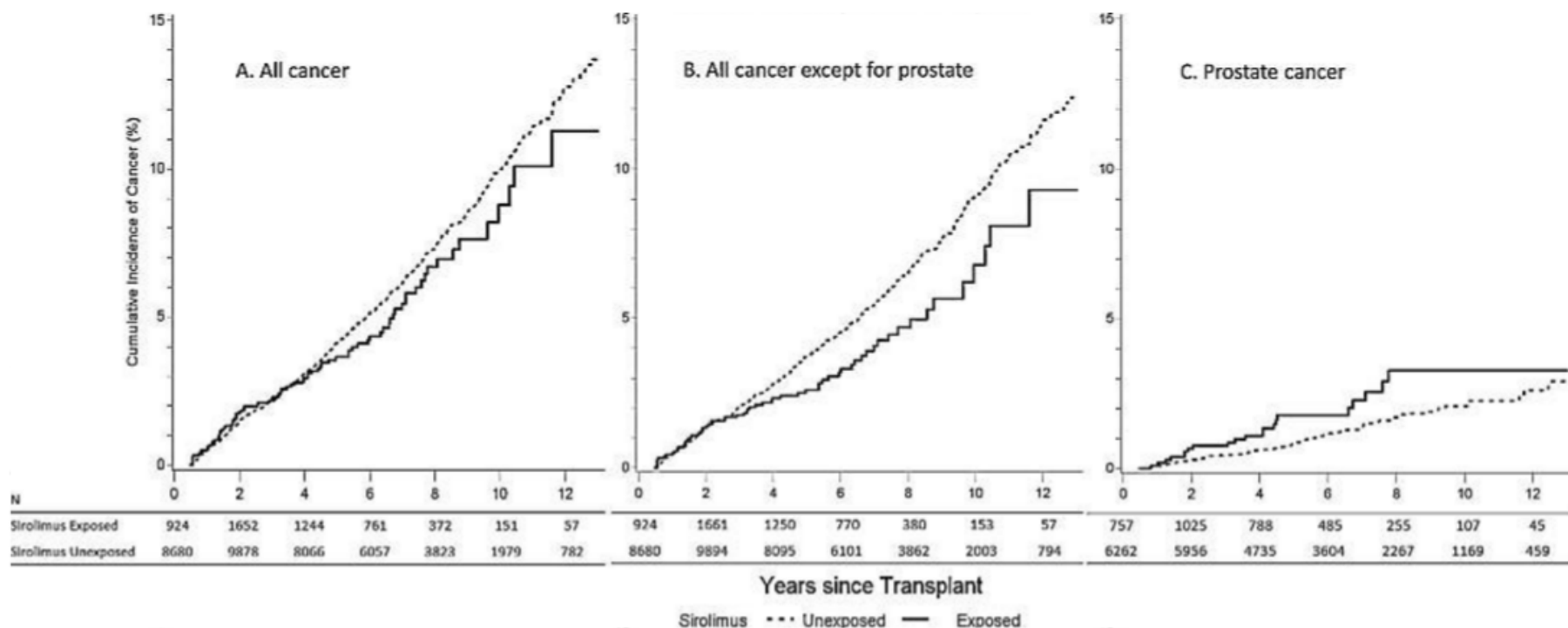
Cancer	Sirolimus-exposed person-time		Sirolimus-unexposed person-time		Hazard ratio (95% confidence interval)	
	Cases	Incidence <sup>1</sup>	Cases	Incidence <sup>1</sup>	Unadjusted	Adjusted <sup>2</sup>
Kidney	9	110	113	186	0.52 (0.24, 1.13)	0.50 (0.23, 1.09)
Prostate <sup>3</sup>	21	413	87	246	1.70 (1.05, 2.74)	1.86 (1.15, 3.02)
Lung	4	49	80	131	0.38 (0.14, 1.05)	0.46 (0.17, 1.27)
Non-Hodgkin lymphoma	7	86	73	120	0.77 (0.35, 1.67)	0.79 (0.36, 1.73)
Breast <sup>3</sup>	3	98	61	239	0.43 (0.13, 1.36)	0.46 (0.14, 1.47)
Colorectum	3	37	46	76	0.61 (0.19, 1.97)	0.62 (0.19, 2.02)
Other cancers	36	442	320	526	0.88 (0.62, 1.24)	0.93 (0.65, 1.32)
Total	85	1043	787	1293	0.88 (0.70, 1.11)	0.94 (0.74, 1.18)
Total (excluding prostate)	64	786	700	1150	0.74 (0.57, 0.96)	0.78 (0.60, 1.02)

There were 8147 sirolimus-exposed person-years and 60 849 unexposed person-years. Among males, there were 5089 sirolimus-exposed person-years and 35 337 unexposed person-years. Among females, there were 3058 sirolimus-exposed person-years and 25 512 unexposed person-years.

<sup>1</sup>All incidence rates are expressed per 100 000 person-years.

<sup>2</sup>Analyses are adjusted for age at transplant, sex, race, calendar year of transplant, kidney transplant count and donor type (living vs. deceased).

<sup>3</sup>Prostate cancer incidence was calculated only among men. Breast cancer incidence was calculated only among women.



**Figure 2: Cumulative incidence of cancer after kidney transplantation during sirolimus-exposed and sirolimus-unexposed time.** The solid lines represent the cumulative cancer incidence for sirolimus-exposed recipients, whereas the dotted line represents cumulative cancer incidence among the sirolimus-unexposed. Below the x-axis of each graph panel are listed the number of sirolimus-exposed and sirolimus-unexposed recipients who were in follow-up at 2-year intervals after kidney transplant. Prostate cancer incidence was calculated only among males.

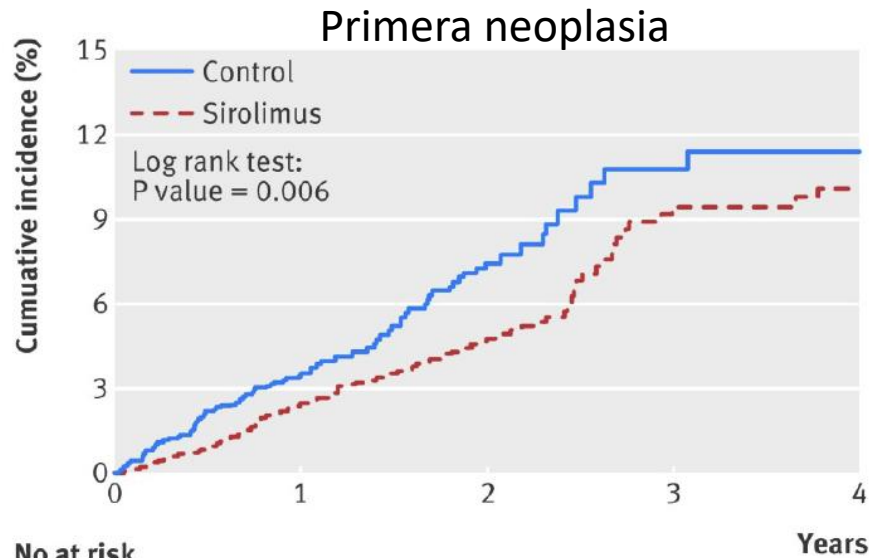
Yanik EL et al  
*American Journal of Transplantation* 2015; 15: 129–136

# Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data

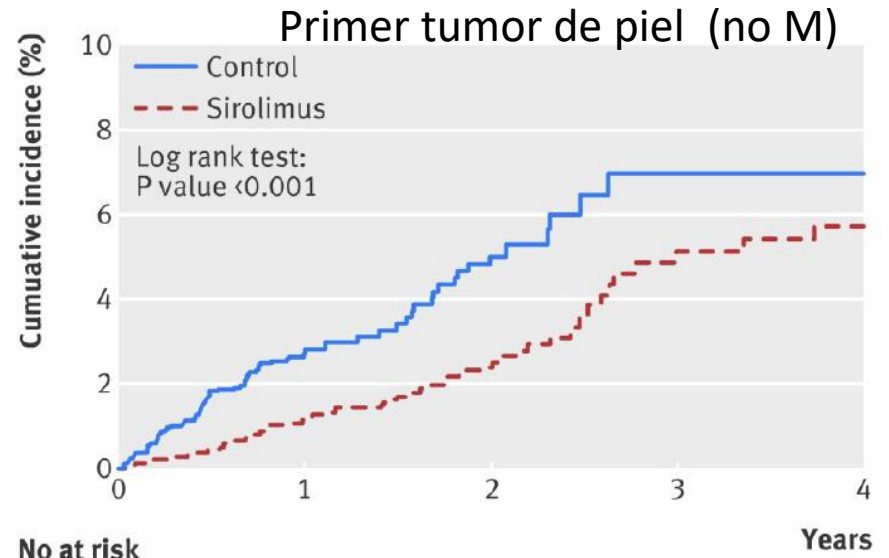
Knoll GA et al. BMJ. 2014 Nov 24;349:g6679.

Rama 1: 3276

Rama 2: 2600



No at risk				
Control				
2600	1741	571	157	
Sirolimus				
3276	2318	1314	333	



No at risk				
Control				
2600	1753	580	161	
Sirolimus				
3276	2344	1366	345	

Fig 2 Time to first malignancy in patients with kidney transplant according to immunosuppressive treatment group

Fig 3 Time to first non-melanoma skin cancer in patients with kidney transplant according to immunosuppressive treatment group

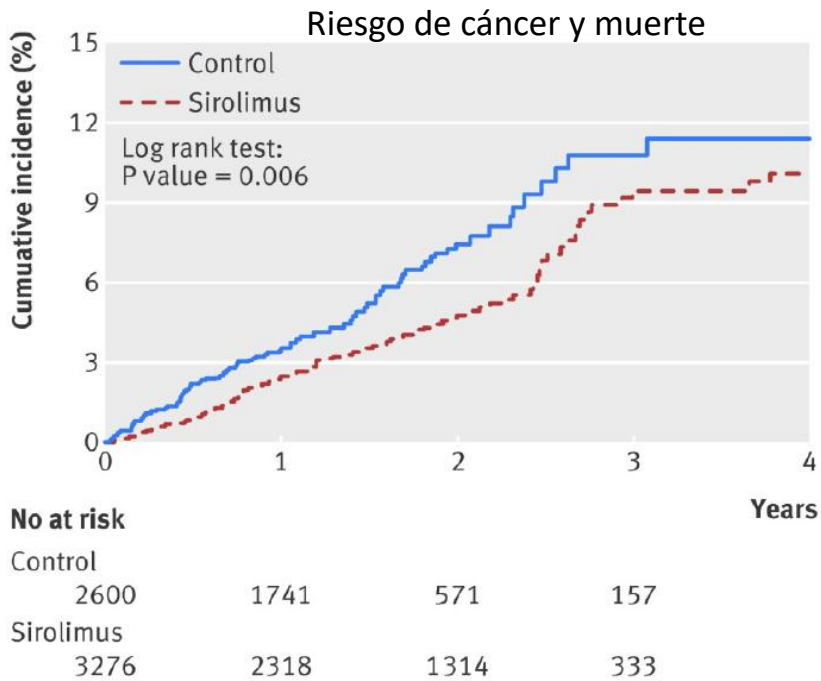


Fig 5 Risk of cancer and death in patients with kidney transplant treated with sirolimus versus control

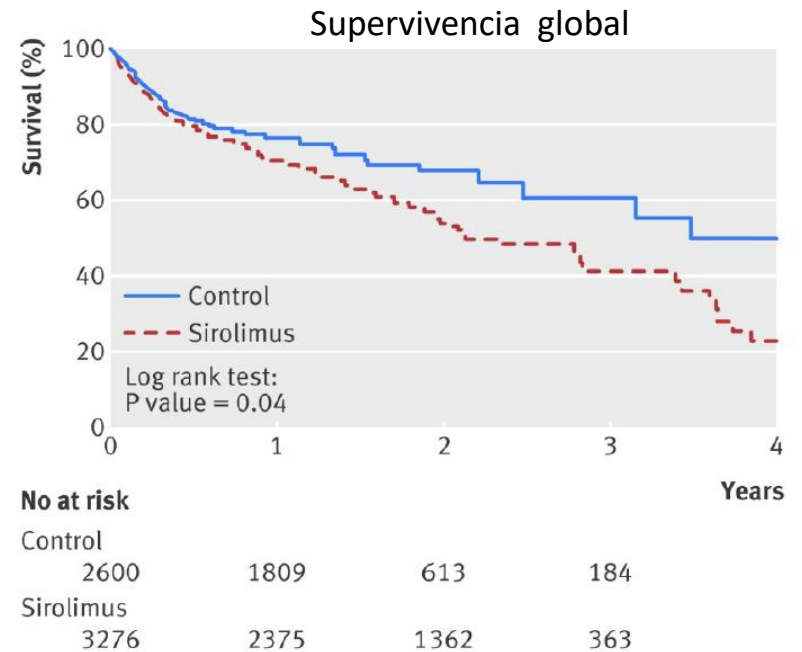


Fig 4 Overall survival in patients with kidney transplant according to immunosuppressive treatment group

Knoll GA et al. BMJ. 2014 Nov 24;349

## imTOR

Sirolimus se asocia con una reducción del 40% del riesgo de neoplasias (HR ajustado 0.60, 95% confidence interval 0.39 a 0.93)

Sirolimus reduce un 56% el riesgo de cáncer de piel no melanoma (HR 0.44, IC 0.30 a 0.63) comparado con controles

La reducción fue más pronunciada en pacientes que se convirtieron de un régimen con ICN a sirolimus (HR para todas las neoplasias 0.34, IC 0.28 a 0.41), siendo mayor para cáncer de piel no melanoma (HR 0.32, 0.24 a 0.42), que para el resto de neoplasias (HR 0.52, IC 0.38 a 0.69)

Sirolimus se asoció con un aumento del riesgo de muerte (HR 1.43, IC 1.21 a 1.71) comparado con controles. Las causas de muerte eran infecciosas y CV y se acentuaban más en los EC con dosis muy elevadas de Sirolimus

## 83. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial

Schena FP et al Transplantation 2009;87: 233–242

**TABLE 3.** Treatment-emergent adverse events<sup>a</sup> in the safety population

	Sirolimus conversion (n=551)	Calcineurin inhibitor continuation (n=273)	<i>p</i> <sup>b</sup>
Infection, n (%)			
Pneumonia	70 (12.7)	14 (5.1)	<0.001
Herpes simplex	48 (8.7)	12 (4.4)	0.032
Fever	24 (4.4)	1 (0.4)	<0.001
Aphthous stomatitis	23 (4.2)	1 (0.4)	0.001
Stomatitis	21 (3.8)	1 (0.4)	0.002
Acne	10 (1.8)	0	0.036
Malignancies, n (%)			
Total	21 (3.8)	30 (11.0)	<0.001
Skin carcinoma	12 (2.2)	21 (7.7)	<0.001

El grupo de conversión a SRL tuvo una menor incidencia significativa de cáncer

Grado de evidencia: Alto

imTOR

Puede plantearse el cambio de ICN a SRL en pacientes con cáncer o con un elevado riesgo de cáncer postrasplante, especialmente en aquellos con un perfil favorable en cuanto función renal y proteinuria

## Belatacept

Belatacept ejerce su efecto inmunosupresor a través de la inhibición de la señal de co-estimulación

Ensayos en fase III mostraron un aumento del riesgo para PTLD con betalcept especialmente en el CNS

Las PTLD se asociaron con el estatus D+/R- de VEB

En una revisión de la Cochrane el riesgo de neoplasias fue similar en ambos grupos de tratamiento (4 estudios, 1516 receptores):

Belatacept vs CNI RR 1.00, 95%IC 0.58 a 1.72

No hubo diferencias entre los EBV negativos comparado con positivos previo al trasplante (Ratio RR 1.49, 95%IC 0.15 a 14.76)

Pestana JO et al Am J Transplant. 2012 Mar; 12(3):630-9.

Masson P et al, Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 24;11:CD010699

## Vitamina D

El suplemento con vitamina D puede tener un efecto preventivo sobre el desarrollo de neoplasias post-tx (bajo-moderado)

cohorte prospectivo, 262 pacientes ambulatorios con más de 1 año de tx ,realizandose seguimiento 3 años

Desarrollaron neoplasias 5,4% de los 92 con suplemento y en 8,7% de los que no recibían  
Diferencias sig. con el propensity Score en percentiles

## 68. Orally Active Vitamin D for Potential Chemoprevention of Posttransplant Malignancy

Obi Y, et al Cancer Prev Res (Phila). 2012 Oct;5(10):1229-35.

cohorte prospectivo, 262 pacientes ambulatorios con más de 1 año de tx ,realizandose seguimiento 3 años

Desarrollaron neoplasias 5,4% de los 92 con suplemento y el 8,7% de los que no recibían.

No hubo diferencias significativas entre el uso y no uso de Vit D, sin embargo al analizar por percentiles reveló que aquellos que usaron Vit D presentaban más baja incidencia de neoplasias frente a los que no la usaban HR.0,31

Grado de evidencia: Moderado

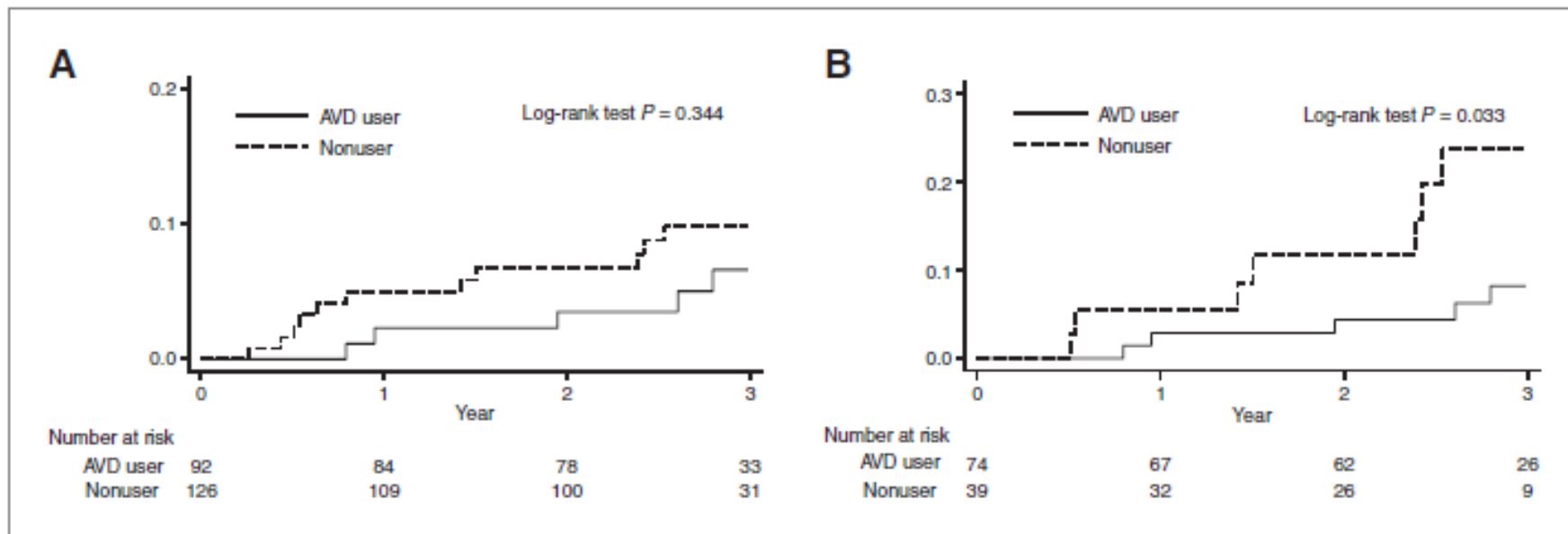


Figure 2. Estimated incidence of posttransplant malignancy in (A) the entire cohort and (B) the propensity-score matched patients.

**Table 3.** Estimated effect of active vitamin D compounds

	HR	95% CI	P value
<b>Stratification</b>			
PS tertiles	0.25	(0.07–0.82)	0.022
PS quartiles	0.25	(0.08–0.82)	0.022
<b>Adjustment for Logit (PS)</b>			
	0.23	(0.07–0.76)	0.016
<b>Optimal matching</b>			
Caliper: 25% of Logit (PS)	0.31	(0.10–0.97)	0.044
Caliper: 30% of Logit (PS)	0.30	(0.10–0.95)	0.041
<b>Inverse probability weighting</b>			
	0.30	(0.10–0.90)	0.032