

Documentos de Consenso

Cáncer en el trasplantedo renal:
¿se puede prevenir?

Editores especiales

Manuel Arias
Francesc Moreso



Cáncer en el trasplantado renal: ¿se puede prevenir?

Editores especiales: Manuel Arias, Francesc Moreso

INTRODUCCIÓN

- 1 • **Cáncer en el trasplantado renal: ¿se puede prevenir?**
Manuel Arias, Francesc Moreso

REVISIONES

- 2 • **Vías de señalización del cáncer: oncogenes**
Fabricio Racca, Rafael Morales-Barrera, Cristina Suárez, César Serrano, Claudia Valverde, Jordi Rodón, Joan Carles
- 6 • **Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido**
Carla Ferrándiz-Pulido
- 21 • **Trastornos linfoproliferativos postrasplante**
Miguel A. Piris
- 24 • **Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo**
M. José Pérez-Sáez, Cristina Canal, Frederic Cofan, Pedro Errasti, Luisa Jimeno, María López-Oliva, Anna Manonelles, Álvaro Molina, Natalia Polanco, David Ramos, Rosa Sánchez-Hernández, Joana Sellarés
- 37 • **Evaluación y detección precoz del cáncer antes y después del trasplante renal**
Álex Gutiérrez-Dalmau, Marisa Agüera Morales, Sonia Cillero Rego, Ana Fernández, Antonio Franco Esteve, Teresa García Álvarez, Gonzalo Gómez Marqués, Enrique Luna, Francisco Llamas, Alicia Mendiluce Herrero, Miguel Ángel Muñoz Cepeda, Ana Ramos Verde
- 55 • **Prevención del cáncer postrasplante renal: de los factores clásicos a la inmunosupresión**
Alberto Rodríguez Benot, Juan José Amenábar, Natividad Calvo, Laura Cañas, José Francisco Crespo, Roberto Gallego, Domingo Marrero-Miranda, Emilio Rodrigo, Manuel Ángel Rodríguez, Carmen Sánchez-González, M. Luisa Suárez-Fernández
- 65 • **Cáncer en la población pediátrica: enfermedad linfoproliferativa postrasplante**
Ramón Vilalta, Mireia Aguirre, Ángel Alonso, Julia Fijo, Santiago Mendizábal, Elena Román, Anna Vila

Cáncer en el trasplantado renal: ¿se puede prevenir?

Manuel Arias¹, Francesc Moreso²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(1):1

En la décima edición del proyecto Prometeo en Trasplante Renal se ha revisado el tópico sobre “Cáncer en trasplante renal: ¿se puede prevenir?”. En la actualidad, en nuestras unidades de trasplante renal se está trasplantando cada vez a población más añosa, por lo que el cáncer constituye una de las complicaciones más importantes, tanto en los pacientes que son candidatos a trasplante renal como en los pacientes que ya lo han recibido. De hecho, los datos del registro ANZDATA (Australia y Nueva Zelanda) muestran que, durante los últimos años, el cáncer se ha convertido en una causa de mortalidad tan frecuente como la de origen cardiovascular en la población trasplantada renal. La población trasplantada renal seguirá durante muchos años con un tratamiento inmunosupresor necesario para prevenir el rechazo del injerto renal, pero que modificará la vigilancia inmunológica necesaria para prevenir la aparición de cáncer. Además, la aparición de cáncer en el paciente trasplantado obligará, en muchas ocasiones, a modificar el tratamiento inmunosupresor poniendo en riesgo la viabilidad del injerto. Por lo tanto, es de crucial importancia disponer de regímenes inmunosupresores que disminuyan la incidencia de cáncer o que permitan mantener un tratamiento inmunosupresor eficaz en los que ya han desarrollado un cáncer, tal y como se ha sugerido que sucede con los regímenes basados en el tratamiento con inhibidores de mTOR.

En el presente suplemento de la revista NEFROLOGÍA se revisan, por parte de los expertos, la incidencia y la prevalencia de cáncer en población general en nuestro país;

el papel de las alteraciones genéticas celulares, el microambiente del estroma y la inmunidad en el desarrollo de los distintos tipos de cáncer; las características del cáncer cutáneo en la población trasplantada renal y la importancia de su abordaje en colaboración con los especialistas en dermatología, y una revisión sobre el papel de las infecciones virales en el desarrollo del síndrome linfoproliferativo postrasplante. En esta edición se constituyeron 4 grupos para realizar las revisiones, en lugar de los 3 habituales en las ediciones anteriores, ya que se ha incorporado al proyecto un grupo compuesto únicamente por pediatras dedicados a trasplante renal, que esperamos que ofrezcan una visión personalizada de esta población específica (en esta edición, su revisión se ha centrado en el síndrome linfoproliferativo postrasplante). Los grupos constituidos por miembros de las unidades de trasplante de adultos han revisado la bibliografía más relevante para actualizar nuestro conocimiento sobre la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de cáncer en población trasplantada; sobre cómo debemos evaluar a nuestros pacientes tanto antes como después del trasplante para una detección precoz del cáncer, y, finalmente, sobre cómo prevenir la aparición de cáncer postrasplante teniendo en cuenta que en esta población convergen los factores de riesgo clásicos con el riesgo derivado del tratamiento inmunosupresor.

Para terminar, queremos agradecer la colaboración prestada por Novartis, así como el esfuerzo de todos los miembros del proyecto, para llevar a cabo esta revisión con éxito.

Correspondencia: Manuel Arias

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.
nefarm@gmail.com

Francesc Moreso

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
fjmoreso@vhebron.net

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

Vías de señalización del cáncer: oncogenes

Fabrizio Racca¹, Rafael Morales-Barrera^{1,2}, Cristina Suárez^{1,2}, César Serrano²,
Claudia Valverde^{1,2}, Joan Carles^{1,2,3}

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

² Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

³ Departamento de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(1):2-5

En los últimos años, el cáncer ha pasado de ser un tema tabú a ser un tema médico de la máxima actualidad. Este cambio se ha producido no solo en las ciencias médicas sino también en la sociedad en general. Dicho cambio no es más que un reflejo de que se trata de uno de los grandes retos médicos a los que nos enfrentamos en nuestro día a día¹.

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado de una forma muy importante en los últimos años gracias al conocimiento que nos ha aportado la biología molecular. Su aportación ha consistido fundamentalmente en entender que el cáncer es una enfermedad genética. Aunque también hemos podido demostrar que existen otras desregulaciones que no están propiamente en las células sino también en el microambiente celular y en la matriz extracelular, y que pueden ser igual o más importantes que las alteraciones producidas en las células²⁻⁴.

A lo largo de estos años se han desarrollado numerosas y variadas estrategias para el tratamiento del cáncer, desde los "clásicos" citotóxicos a las más innovadoras terapias dirigidas frente a alteraciones moleculares o una de las grandes promesas en la actualidad, como es la inmunoterapia^{5,6}.

Cuando hablamos de fármacos citotóxicos, debemos remontarnos al descubrimiento del ADN en 1953, más exactamente el 25 de abril de ese año, cuando se publica en la revista *Nature* el artículo de James Watson y Francis Crick⁷, quienes hacen mención por primera vez al hallazgo

del complejo que abarca esta estructura molecular en forma de doble hélice unidas por bases proteicas y que contenía el programa genético de todos los organismos vivos. Este hallazgo llevó a grandes avances en la interpretación, no solo de las enfermedades en sí, sino además del posible desarrollo de nuevos tratamientos. Por aquel entonces, el conocimiento de los mecanismos responsables del desarrollo del cáncer y sus opciones terapéuticas eran más que limitadas y se entendía su desarrollo a partir de la transformación maligna de una célula y posterior crecimiento y multiplicación celular de forma incontrolada.

El abordaje terapéutico clásico de tratamiento, no individualizado, comienza con los diagnósticos clínico, radiológico y patológico⁸ y, posteriormente, el tratamiento de citorreducción. Por todos estos motivos es tan importante la evaluación de la respuesta en oncología.

Cuando hablamos de la respuesta al tratamiento con este tipo de fármacos citotóxicos debemos enunciar la hipótesis de Norton-Simon⁹, que afirma que la tasa de muerte de células cancerosas como consecuencia del tratamiento es directamente proporcional a la tasa de crecimiento tumoral en el momento del tratamiento. Ahora bien, el principal problema del tratamiento antineoplásico es el estrecho margen terapéutico, con lo que el problema de la toxicidad está a la orden del día.

En los últimos años, y con el conocimiento genómico de las células tumorales, se han desarrollado nuevos tratamientos conocidos como terapias dirigidas o *targeted therapies* en inglés¹⁰. El objetivo de estos es la identificación de las mutaciones *driver* (conductoras) en el tejido tumoral, es decir, alteraciones moleculares características

Correspondencia: Joan Carles

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona.

jcarles@vhio.net

que permiten el crecimiento y desarrollo tumorales¹¹. Estas mutaciones pueden estar presentes tanto en el ámbito somático, es decir, las que se identifican en el tejido tumoral propiamente dicho, de tipo no hereditario, como en la línea germinal, las que se evidencian tras un análisis molecular en una muestra de tejido no tumoral, como una muestra de sangre, y que son heredables y pueden causar síndromes de cáncer familiar. Además, el hallazgo de dichas alteraciones nos puede ayudar a identificar tratamientos específicamente dirigidos frente a ellas.

Un concepto que debemos remarcar son los términos de genes supresores y oncogenes. Los primeros se encuentran en las células normales y su función es inhibir la proliferación celular excesiva, con lo cual, una alteración en su conformación, ya sea una mutación o una delección de un gen supresor tumoral, aumenta la probabilidad de que se desarrolle una neoplasia. Los oncogenes son genes anormales o activados que proceden de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogén, y estos estarían relacionados con la transformación de una célula normal en una célula tumoral¹².

En el año 2011, Hanahan y Weinberg¹³ publican en la prestigiosa revista *Cell* el artículo titulado “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”, en el cual analizaban las características del cáncer y las distintas capacidades biológicas que adquieren durante el desarrollo de esta enfermedad. Las que se mencionaban como más importantes son el mantenimiento de la señalización proliferativa, la capacidad de eludir los supresores del crecimiento tumoral, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis y activar la invasión y la metástasis. Además, introducían términos de gran relevancia como la inestabilidad del genoma y el “microambiente tumoral”.

Esto ha permitido que dispongamos de una mayor información, no solo clínica o fisiopatológica, sino también en el área de la genética o la medicina molecular¹⁴. Todos estos hechos nos llevan al desarrollo de una nueva medicina, que hemos denominado medicina personalizada y que se basa en 3 pilares fundamentales, como son: el paciente, con sus características físicas, genéticas y patológicas; la enfermedad en sí, con las diferentes histologías y sus bases moleculares, y por último el basado en la farmacogenética,

la farmacocinética y la farmacodinamia¹⁵. La finalidad de este tipo de medicina no es otra que conseguir que a cada paciente con su patología particular se le administre el fármaco y la dosis óptima, en el momento y las condiciones más adecuadas.

Por lo tanto, cuando hablamos de medicina personalizada o medicina de precisión, debemos destacar que, hoy en día, en el genoma humano existen aproximadamente 30.000 “dianas terapéuticas”¹⁶, pero solo existen entre un 20-50% de fármacos dirigidos frente a estas. La mayoría de estas dianas se caracteriza por la presencia de un sitio activo (hidrófobo) en la molécula, que permite la modulación de la diana con dicho fármaco.

A continuación se expone una serie de ejemplos en relación con estas dianas terapéuticas como ejemplos de medicina personalizada.

El primer fármaco que nos gustaría comentar es el imatinib¹⁷, cuya diana terapéutica es la translocación ABL-BCR, que afecta a los cromosomas 9 y 22, conocida también como translocación Philadelphia y que se encuentra en aproximadamente el 90% de enfermos que padecen una leucemia mieloide crónica. A finales de los años noventa se desarrolló este fármaco como un inhibidor de la tirosinasa que inhibía la proliferación de las células hematopoyéticas que presentaban dicha translocación. El tratamiento con imatinib produce un porcentaje de respuestas definido como negativización de la translocación Philadelphia que es superior al 90% y con unas tasas de recaída anual de solamente el 4%. Naturalmente, todo ello ha producido un impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Poco después, en el año 2000, se evidencia que este fármaco es también activo en otros tumores y con otras alteraciones moleculares. Entre ellos están los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)¹⁸, que en un 86% presentan mutaciones en c-KIT (78,5%), mayormente en el exón 11, y también mutaciones en PDGF-R (7,5%). Este tumor, que además es el sarcoma más frecuente, se consideraba quimiorresistente y la cirugía era el único tratamiento efectivo. El pronóstico de los enfermos cuando recaían era inferior a los 6 meses. Con el advenimiento del imatinib, el pronóstico de estos enfermos con enfermedad diseminada

ha mejorado radicalmente, con respuestas de más del 80% y supervivencias medias de más de 3 años. Actualmente se describe que un 15-20% de los enfermos con enfermedad metastásica se encuentran vivos más allá de los 10 años

Otro ejemplo es el crizotinib¹⁹, un inhibidor selectivo de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) y de c-MET, este último presente en numerosos tipos de tumores, como el carcinoma renal tipo papilar hereditario I, el carcinoma microcítico (13%) y no microcítico de pulmón (8%) o el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (10%). En el carcinoma no microcítico de pulmón, la translocación de ALK se encuentra presente en alrededor de un 5% de todos ellos. Además, en enfermedad diseminada presenta una tasa de respuestas superior al 70%, frente al 30% de respuestas de la quimioterapia clásica.

Por último, es importante mencionar a la familia de los genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER), compuesta por 4 miembros (HER1 a HER4), con gran implicación en el tratamiento dirigido frente a estos²⁰. Debemos destacar fármacos como erlotinib o gefitinib en el carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutados, cetuximab en pacientes con adenocarcinoma de colon, pero en su estado no mutado, o en tumores de cabeza y cuello, o el papel que juegan trastuzumab y pertuzumab en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. También es importante subrayar que estos fármacos presentan característicamente efectos adversos, como el exantema cutáneo, con una incidencia entre el 75 y el 80%, junto a otras toxicidades, como gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos o anorexia), o, menos frecuentes pero características, como hipomagnesemia, debido a que interacciona con la bomba reguladora de magnesio en los túbulos renales²¹⁻²³.

Uno de los problemas en la consolidación de la medicina personalizada es la heterogeneidad tumoral inter- e intrapaciente, la conformada por diferentes grupos de subpoblaciones celulares, con distintos grados de diferenciación, proliferación y capacidad metastásica y, por ende, diferente grado o tipo de respuesta a las terapias, como por ejemplo las mutaciones en PTEN, FOXA1 o BRCA en el cáncer metastásico de próstata resistente a la castración^{24,25}. Por lo cual, ante estos inconvenientes, se plantea el estudio de biomarcadores de evolución o respuesta a las estrategias tera-

péuticas mediante determinación de ADN en plasma (biopsia líquida), en el que se pueden identificar mecanismos de resistencia a tratamientos dirigidos, como mutaciones, pérdida de heterocigosidad, polimorfismos o metilación de algunos genes. Estos se pueden determinar por diferentes métodos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación génica (NGS o BEAMing) o la determinación de células circulantes del tumor (CTC)²⁶.

A manera de conclusiones, podemos afirmar que el cáncer es una enfermedad heterogénea y muy compleja, en la que tienen un papel muy importante las alteraciones genéticas celulares y el microambiente del estroma constituido tanto por vasos sanguíneos, que nos facilitan el aporte nutricional de los tumores, como la inmunidad, que permite el control de la enfermedad. El conocimiento de todos estos factores, así como de otros todavía no bien conocidos, permitirá desarrollar y expandir la medicina de precisión para todos nuestros enfermos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winslow R. Major shift in war on cancer. *Wall Street Journal*. June 6, 2011.
2. DeVita VT, Hellman T, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Gerling IC, Solomon SS, Bryer-Ash M. Genomes, transcriptomes, and proteomes: molecular medicine and its impact on medical practice. *Arch Intern Med*. 2003;163:190-8.
4. Allen A. Epigenetic alterations and cancer: new targets for therapy. *IDrugs*. 2007;10:709-12.
5. Grem JL, De Carvalho M, Wittes RE, Alegra CJ. Chemotherapy: the properties and uses of single agents. En: Macdonald JS, Haler DG, Mayer RJ, editors. *Manual of Oncologic Therapeutics*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 80-137.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with

- advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, Phase III study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42.
7. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;171:737-8.
 8. Eckhardt S. Diagnosis, Staging, and Principles of Management. En: Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX, editors. *Manual of Clinical Oncology.* Geneva: Springer-Verlag; 1990. p. 90-107.
 9. Norton L, Simon R, Brereton JD, Bogden AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature.* 1976;264:542-5.
 10. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363:301-4.
 11. Burger H, Den Bakker MA, Kros JM, Van Tol H, De Bruin AM, Oosterhuis W, et al. Activating mutations in cKIT and PDGFR alpha are exclusively found in gastrointestinal stromal tumors and not in other tumors overexpressing these imatinib mesylate target genes. *Cancer Biol Ther.* 2005;4:1270-4.
 12. Gómez L, González Barón M. Genes supresores de tumores. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores. *Oncología Clínica, fundamentos y patología general.* 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1998. p. 71-9.
 13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
 14. Collins FS, Hamburg MA. First FDA authorization for next-generation sequencer. *N Engl J Med.* 2013;369:2369-71.
 15. Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:360-74.
 16. Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by EGF-receptor. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11:190-6.
 17. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al; International ST1571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346:645-52.
 18. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626-32.
 19. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
 20. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene.* 2000;19:5548-57.
 21. Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, Valero P, Garcia-Giron C, Velasco A, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;16:1081-6.
 22. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New Engl J Med.* 2012;366:109-19.
 23. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66:3992-5.
 24. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.* 2012;44:685-9.
 25. Robinson D, Van Allen E, Wu Y, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015;161:1215-28.
 26. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC, et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol.* 2004;164:35-42.

Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido

Carla Ferrándiz-Pulido

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):6-20

RESUMEN

Los pacientes receptores del trasplante de un órgano sólido son sometidos a una inmunosupresión crónica que les previene del rechazo del órgano trasplantado. Gracias al tratamiento inmunosupresor y a las mejoras en el abordaje de estos pacientes, actualmente las expectativas de supervivencia a 5 años son altas. Sin embargo, la inmunosupresión mantenida les predispone a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, del que el 40-50% corresponde a cáncer cutáneo. El cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma escamoso y queratosis actínica) representa el 95% de las neoplasias cutáneas que aparecen en receptores del trasplante de un órgano sólido, y no solo la incidencia es mayor sino que también tiene un comportamiento más agresivo. El otro 5% corresponde al melanoma, al sarcoma de Kaposi y a otros menos frecuentes. Estos pacientes presentan mayor riesgo de cáncer cutáneo, tanto por la inmunosupresión que padecen y el efecto directo de ciertos fármacos como por una serie de carcinógenos que comparten con la población inmunocompetente. Las bases para la prevención son fundamentalmente la información y la educación sanitaria en medidas de fotoprotección y autoexploración, la detección y tratamiento precoz de las queratosis actínicas para prevenir la progresión hacia carcinomas invasivos, la modificación de los agentes inmunosupresores en aquellos de mayor riesgo y el control dermatológico, medidas que es absolutamente necesario iniciar en el momento en que el paciente entra en lista de espera para un trasplante.

Palabras clave: Cáncer cutáneo. Cáncer cutáneo no melanoma. Melanoma. Sarcoma de Kaposi. Trasplante de órgano sólido.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes receptores del trasplante de un órgano sólido (RTOS) se someten a una inmunosupresión crónica que les previene del rechazo del órgano trasplantado. Gracias al tratamiento inmunosupresor (IS) y a las mejoras en el abordaje de estos pacientes, actualmente las expectativas de supervivencia a 5 años tras un trasplante renal alcanzan el 85%. Sin embargo, la inmunosupresión mantenida les predispone a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, del que el 40-50% corresponde a cáncer cutáneo (CC).

Dentro del concepto de CC se engloban diferentes tipos de neoplasias cutáneas con pronósticos muy distintos, cuyo comportamiento biológico se ve más o menos modificado en el paciente RTOS respecto al inmunocompetente (IC). Así, en el CC no melanoma (CCNM) se incluye al carcinoma basocelular (CBC), al carcinoma escamoso (CE), a su forma intraepitelial o in situ, la queratosis actínica (QA) y al carcinoma de células de Merkel (CCM), los cuales representan el 95% de las neoplasias cutáneas que aparecen en RTOS. El otro 5% corresponde al melanoma, el sarcoma de Kaposi (SK) y a otros tipos de tumores menos frecuentes^{1,2}.

El aumento del riesgo de cada tipo de tumor cutáneo respecto a la población IC varía según el tipo; así, se ha descrito que el CE es de 65 a 250 veces más frecuente y el SK de 80 a 500 veces, mientras que el CBC es 10 veces más frecuente y el melanoma solo 2-3 veces²⁻⁴.

CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA

Tipos de cáncer cutáneo no melanoma

Carcinoma basocelular

El CBC es el tumor más frecuente en el ser humano. Aparece únicamente en áreas con folículos pilosos, sobre todo

Correspondencia: Carla Ferrándiz-Pulido
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
40879cfc@comb.cat

en áreas fotoexpuestas, por lo que será excepcional encontrarlo en mucosas, palmas o plantas. Tiene un crecimiento lento, con un comportamiento localmente agresivo, y da lugar a metástasis solo de manera anecdótica. Aunque algunos casos superficiales pueden tratarse de forma no quirúrgica, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. Clínicamente se presenta como un tumor de superficie lisa, brillante, con bordes perlados, telangiectasias gruesas en superficie, ocasionalmente puntos de pigmento, y puede estar ulcerado en el centro dando lugar a una costra recidivante (fig. 1).

Queratosis actínicas

Las QA son las lesiones precursoras del CE, en las que histológicamente se encuentran queratinocitos atípicos que no han traspasado la membrana basal de la epidermis. Clínicamente son unas máculas eritematosas, rasposas al tacto y que aparecen en áreas de piel sometidas de forma crónica a la radiación ultravioleta (UV) (fig. 2). Su riesgo de progresión a CE invasivo es bajo, y pueden permanecer como tales toda la vida y algunas incluso involucionan espontáneamente. El campo de cancerización es un término que se utiliza para describir un área de piel sometida a un mismo agente carcinogénico (radiación UV), en la que se encuentra la confluencia de QA, QA subclínicas, queratinocitos atípicos y clonas de células mutadas.



Figura 1. Carcinoma basocelular nodular en paciente receptor de un trasplante renal.



Figura 2. Queratosis actínica de gran tamaño en el pabellón auricular de un paciente receptor de un trasplante renal.

Carcinoma escamoso cutáneo

El CE de piel es el segundo tumor más frecuente en personas de raza blanca. Su aparición está directamente relacionada con la exposición crónica al sol, por lo que aparecerá sobre todo en áreas de piel fotoexpuesta (fig. 3). Sin embargo, este tumor también se puede encontrar en mucosas (oral y genital), en cuyo caso el virus del papiloma humano (VPH) pue-



Figura 3. Carcinoma escamoso infiltrante de alto riesgo en el pabellón auricular de un paciente receptor de un trasplante renal.

de estar implicado en su patogenia. Aunque puede aparecer sobre piel sana, es típica su aparición sobre una QA o un campo de cancerización. Esta neoplasia tiene agresividad local y un riesgo de producir metástasis menor del 5%. El tratamiento se realiza mediante una exéresis quirúrgica.

Epidemiología

La incidencia de CCNM aumenta a medida que pasa el tiempo desde el trasplante, y aparece en torno al 5% de los pacientes a los 2 años del trasplante, del 10-27% a los 10 años y del 40-60% a los 20 años⁵⁻⁸. Estos datos son variables según el país, y la incidencia acumulada a los 10 años en España es de las más altas, con datos muy parecidos a los publicados en la población australiana^{5,7-9}.

Sin embargo, parece que el aumento de incidencia para el CBC es de forma longitudinal, mientras que la de CE es exponencial. Así, la mayoría de estudios describen una inversión del cociente CBC/CE (4 o 5/1 en población IC), que pasaría a ser 1/1,8 y hasta 1/10, por tanto, el CE es el tumor más frecuente en la población RTOS. Hay que destacar que en 2 de los mayores estudios desarrollados en nuestro territorio se observó una reducción de este cociente, sin llegar a invertirse^{5,8}.

Comportamiento biológico

El CCNM, además de ser más frecuente que en la población IC, tiene una serie de particularidades, como son su aparición en edades más tempranas y la mayor incidencia de tumores múltiples. Además, el CE es más agresivo, con mayor y más rápida progresión local (más profundidad de infiltración, mayor extensión subclínica y más invasión perineural o intravascular), mayor índice de recidiva local (13%) y mayor riesgo de metástasis a distancia (4-11%)^{10,11}. Asimismo, la clínica puede ser diferente y simular verrugas virales, queratosis seborreicas o queratoacantomas, y el dolor se ha descrito como un signo de mayor agresividad del tumor¹². El CBC, por el contrario, parece que tiene la misma agresividad que en el paciente IC, aunque un estudio reciente demostró una agresividad incrementada en forma de una mayor extensión agresiva subclínica en estos tumores¹¹. Finalmente, las

QA son también más prevalentes, más extensas y numerosas y presentan una más rápida progresión hacia CE invasivo, en el que se ha visto que hasta un 20-30% de las QA individuales progresan a CE en un período de 5-10 años. Además, son más resistentes a los tratamientos¹³.

Los resultados de agresividad están basados en estudios que analizan indicadores de agresividad aislados. No existen estudios prospectivos que comparen la agresividad del CCNM en RTOS y población general y, al hacer revisión sistemática de los trabajos publicados, no hay diferencias tan grandes en el grado de metástasis entre RTOS e IC. Es necesario remarcar, sin embargo, que estos datos se ven limitados por los diversos sesgos derivados de los pocos estudios disponibles, de la falta de registros rigurosos de tumores de bajo riesgo y del más estricto seguimiento de los RTOS. En cualquier caso, la tasa de metástasis por CCNM en general es baja.

Factores de riesgo para el cáncer cutáneo no melanoma

Entre los factores responsables del aumento de la incidencia y agresividad del CCNM en los RTOS se deben considerar factores demográficos (no modificables), factores predisponentes y factores adquiridos, que son los más fáciles de modificar (tabla 1)¹⁴.

Factores de riesgo demográficos (no modificables)

El *sexo* y la *edad* en el momento del trasplante influyen en el riesgo de CCNM; así, es más frecuente en varones y cuanto más tarde se realice el TOS, sobre todo en los receptores mayores de 50-60 años¹⁵⁻¹⁷. Cuanto mayor es el paciente se produce menor eficacia en la reparación del ADN, menor eficacia del sistema inmunológico y mayor acumulación de los efectos nocivos de la radiación UV en su piel. Una prueba de ello es el trabajo de Webb, en el que el 50% de los pacientes que reciben el trasplante después de los 60 años desarrolla algún CC, mientras que solo lo hace el 6% de los que lo reciben antes de los 40 años, aunque hay que destacar que no especifica en cuánto tiempo lo desarrollan¹⁷.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma en receptores de un trasplante de órgano sólido

Factores demográficos no modificables

- Sexo: varón
- Edad al trasplante: > 50 años
- Fototipo de Fitzpatrick: I-III

Factores predisponentes

- Historia de cáncer cutáneo pretrasplante
- Elevada radiación solar acumulada
- Latitud baja
- Tipo de órgano trasplantado: corazón > riñón > hígado
- Genodermatosis: epidermodisplasia verruciforme, etc.

Factores adquiridos modificables

- Tratamiento inmunosupresor y duración
- Uso de triazoles (voriconazol/posaconazol)
- Fotoexposición
- Infecciones virales (VHH8, VIH, VEB, VPH, MCPyV)

MCPyV: poliomavirus de células de Merkel; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH8: virus del herpes humano tipo 8; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano.

El *fototipo de Fitzpatrick* es la escala utilizada para clasificar la piel en función de su tolerancia a la radiación UV, y está demostrado que los fototipos bajos, en general las personas rubias o pelirrojas a las que les cuesta broncearse y se queman con frecuencia, son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CCNM en RTOS¹⁶. Finalmente, algún estudio ha demostrado que los pacientes que se trasplantan por una *enfermedad poliquística renal autosómica dominante* tendrán un riesgo 2,6 veces superior de desarrollar CCNM que los que reciben el trasplante por otras causas, en parte justificado porque presentan una predisposición genética que se vería acelerada por la IS¹⁸. Sin embargo, otros estudios contradicen esta teoría¹⁹.

Factores predisponentes

Entre los factores predisponentes destaca el *antecedente de CCNM pretrasplante*²⁰. En la población IC, el riesgo de un segundo CCNM es mucho mayor en los pacientes

que ya han desarrollado uno previamente. En los RTOS también es así, la incidencia acumulada de CCNM a los 5 años del trasplante es del 31% en los pacientes con antecedentes de CCNM respecto al 7,4% de los pacientes sin antecedente de CCNM²¹. Pero además, los pacientes con antecedentes de CCNM tienen también mayor riesgo de otros cánceres sólidos y linfoproliferativos, fallo renal y fallecimiento²¹. Esta situación puede condicionar la estrategia del trasplante, principalmente en lo que concierne a la elección del momento de realizarlo. En general, en pacientes con antecedente de CBC, QA o CE invasivo de bajo grado, tras un tratamiento curativo, el momento del trasplante no debe demorarse. Sin embargo, si nos encontramos con un paciente que desarrolla un CE de alto riesgo, definido por el tamaño y las características microscópicas del tumor, se aconseja esperar un mínimo de 2 años (según el número de factores de riesgo) antes de realizarle el trasplante²². En caso de encontrarnos ante un paciente TOS que ha desarrollado al menos un CE y ha de retransplantarse, se recomienda buscar un donante muy compatible para disminuir la IS de inducción, esperar un tiempo prudencial antes del retransplante y utilizar fármacos inhibidores de mTOR²².

Otros factores predisponentes son los relacionados con la *radiación UV*, incluyendo la *latitud de residencia* y la *radiación solar acumulada laboral* o recreativa. La radiación UV tiene un efecto mutagénico directo sobre el ADN celular y, además, induce una inmunosupresión local, como consecuencia de la inhibición de la presentación y reconocimiento de antígenos secundaria a la disminución del número de células de Langerhans en la piel. Así, se ha descrito mayor incidencia de CCNM en los receptores de trasplante renal (RTR) con mayor exposición solar acumulada, en aquellos con exposición solar laboral a largo plazo y con menor latitud del país de residencia^{6,8}. Además, otro hecho que apoya esta teoría es que la mayoría de tumores se localizan preferentemente en áreas fotoexpuestas.

El *órgano trasplantado* también se ha descrito como factor predisponente, siendo el riesgo de CCNM mayor en los trasplantados de corazón, más que de riñón y más que de hígado, aunque esta asociación esté probablemente más relacionada con la IS necesaria para evitar el rechazo que con el tipo de trasplante. Finalmente, algunas *genoderma-*

toxis, como la epidermodisplasia verruciforme o el síndrome de Gorlin, predisponen al mayor desarrollo de CCNM.

Finalmente, en este grupo también se incluyen ciertos *biomarcadores* que en los últimos años se ha visto que podrían ser de utilidad para identificar a los pacientes RTOS con mayor riesgo de desarrollar CCNM. Se sabe que los fármacos IS tienen un impacto en el desarrollo de CCNM, lo cual sugiere que la modulación del inmunofenotipo en sangre periférica debe jugar un papel importante en el desarrollo de cánceres en el período postrasplante^{23,24}. Así, la monitorización de componentes del inmunofenotipo en sangre periférica permitiría clasificar los pacientes en alto o bajo riesgo y valorar la necesidad de modificar el régimen IS en los pacientes de alto riesgo y evitar reducciones innecesarias en los de bajo riesgo²³. En este sentido, Sherston et al demostraron que el aumento de linfocitos T reguladores y su demetilación en sangre periférica, así como el descenso de células NK, son factores predictivos del desarrollo de CE postrasplante y de recurrencia del CE en los pacientes de alto riesgo²⁵. Además, aclararon que este inmunofenotipo linfocitario es estable en el período postrasplante²⁵. Por otro lado, Bottomley et al reportaron recientemente que el aumento de linfocitos T CD8+ senescentes (CD8+, CD57+) permitiría identificar pacientes TR con mayor riesgo de CE²⁶.

Factores modificables

Dentro de este grupo deberíamos incluir también la *radiación UV*, en el sentido de que es necesaria una buena educación sanitaria sobre protección solar en la edad escolar, que debería reforzarse en el momento en que el paciente entra en diálisis, en caso de los trasplantes renales, o en el momento en que se considera como posible candidato al trasplante, en el caso de los otros órganos.

Los *VPH* de alto riesgo oncogénico son responsables del CE de cérvix y de al menos una parte de los CE de cabeza y cuello y genitales; sin embargo, el papel de este virus en el desarrollo de CE en pacientes RTOS todavía se ha de esclarecer, aunque hay una serie de hechos que apoyan esta relación.

Por un lado, se ha observado la coexistencia frecuente de verrugas virales y carcinomas en estos pacientes. Además

se ha demostrado la presencia de signos de displasia histológica en verrugas virales, así como signos histológicos de infección viral en lesiones malignas y premalignas. De hecho, con técnicas de biología molecular se ha detectado la presencia de secuencias génicas del VPH en el 65-90% de los CE de RTOS, cifras mucho mayores que las halladas en la población IC²⁷. Los serotipos hallados con más frecuencia, son los mismos que los involucrados en el desarrollo de CCNM en la epidermodisplasia verruciforme (VPH5 y VPH8), situación clínica que remeda a la de los pacientes RTOS, aunque no es raro encontrar diferentes serotipos en un mismo tumor²⁸.

El *voriconazol* es un fármaco antifúngico de amplio espectro del grupo de los triazoles, aprobado desde 2002 para la profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes trasplantados de pulmón. Entre sus efectos adversos destacan los cambios en la visión, la elevación de las enzimas hepáticas y la fotosensibilidad que aparece hasta en el 8-10% de los pacientes. Además se ha visto que potencia el daño en el ADN celular e impide su reparación. Ya hay varios estudios que han demostrado que este fármaco no solo aumenta la fotosensibilidad, sino que es un factor de riesgo independiente para desarrollar CE y que, además, este riesgo es mayor cuanto más larga es la exposición y mayor es la dosis. Así, se recomienda suspender el tratamiento con voriconazol si el paciente desarrolla CE o melanoma²⁹.

Finalmente, la *inmunosupresión* es el factor modificable más importante que influye en el desarrollo de CCNM. La inmunosupresión crónica que producen los fármacos IS facilita que clones de células previamente mutadas por la radiación UV escapen de la inmunovigilancia y proliferen. En relación con este tema se ha puesto de manifiesto que son la duración y la intensidad de la IS los factores determinantes más que el tipo de IS^{3,15,30}.

Los mecanismos por los que los IS aumentan el riesgo de CC son la inhibición de la reacción inmune para eliminar las células tumorales, la permisibilidad de infecciones virales que se relacionan con el desarrollo de cáncer y el efecto directo de algunos IS en el desarrollo de cáncer, como los inhibidores de la calcineurina, que inhiben la reparación del ADN, o la azatioprina, que es mutagénica y

actúa de forma sinérgica con la radiación UVA. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la vía de señalización de mTOR (sirolimus y everolimus) son nuevos IS con mejor perfil de riesgo, ya que tienen efectos antineoplásicos y algunos estudios ya han demostrado la menor incidencia de CC en pacientes con sirolimus respecto a los que tomaban inhibidores de la calcineurina, pero los datos son muy limitados³¹. Hasta el momento, no queda claro qué IS o qué combinaciones tienen el mayor papel en el riesgo de CC, pero parece que regímenes de 3 IS (esteroides, ciclosporina, azatioprina o rapamicina) tienen 3 veces más riesgo de CC que regímenes con solo 2 IS (esteroides y azatioprina o rapamicina)^{32,33}.

Prevención del cáncer cutáneo no melanoma

Entre las medidas de prevención primaria son fundamentales la información y la educación sanitaria en medidas de fotoprotección y autoexploración, y entre las de prevención secundaria, la detección y el tratamiento precoz de las QA y el campo de cancerización para evitar su progresión a CE invasivos, la modificación de los agentes IS en aquellos de mayor riesgo y el control dermatológico periódico, medidas que deben iniciarse en el momento en que el paciente entra en lista de espera para un trasplante.

Prevención primaria

Fotoprotección. La protección frente a la radiación UV es la única medida sobre la que se puede actuar. Por este motivo es imprescindible que este grupo de pacientes tomen conciencia de la necesidad de cambiar los hábitos de exposición solar, utilizar prendas de ropa adecuadas (gorro de ala ancha, manga larga, etc.) y fotoprotección diaria con filtros solares con alto factor de protección (SPF 50+). Esta medida, en apariencia tan sencilla, no siempre se cumple, bien por desconocimiento de su importancia por parte de los pacientes, en ocasiones no informados suficientemente, bien por el elevado coste de los protectores solares, no financiados por el sistema nacional de salud en la mayoría de los países. A ello hay que añadir, en ocasiones, la poca aceptabilidad de los pacientes a utilizarlos por motivos cosméticos, pese a que hoy en día se han hecho muchos

avances para mejorar la galénica de estos productos sin perder eficacia³⁴. No obstante, se ha demostrado que la fotoprotección aumenta cuando el paciente recibe explicaciones de forma especializada y repetida por un dermatólogo de forma oral y escrita³⁵.

Esta simple medida ha demostrado que previene la aparición de nuevas QA y CE invasivos^{34,36,37}. Un estudio que comparaba 2 grupos similares de pacientes RTOS, de los que uno se aplicaba protectores solares diariamente durante 24 meses y el otro grupo solo la crema vehículo, demostró que el primer grupo desarrollaba un menor número de QA, algunas de las QA preexistentes desaparecían y, lo que es más importante, no desarrollaba ningún CE durante el período de estudio³⁴.

No se debe olvidar, sin embargo, que los pacientes que utilicen fotoprotector de forma diaria deberán tomar suplementos de vitamina D, sobre todo en caso de RTR, porque tienen más riesgo de osteoporosis y de neoplasias internas^{34,38}.

Prevención secundaria

Tratar las queratosis actínicas para prevenir su progresión a carcinoma escamoso. Ya hemos comentado que la incidencia de QA en RTOS está francamente aumentada respecto a la población general y tienen mayor riesgo de progresar a CE invasivo. Como somos incapaces de identificar la lesión que evolucionará a CE, la eliminación de todas las QA y del campo de cancerización es la clave para la prevención de un carcinoma invasivo. Para ello se dispone, por un lado, de las terapias tradicionales, que son las adaptadas a la lesión y que actúan de forma inespecífica, con la gran desventaja de que solo permiten tratar la lesión visible y no el campo de cancerización. Entre estas terapias tradicionales encontramos la crioterapia, el legrado, la electrocoagulación y el láser de CO₂. Sin embargo, actualmente se dispone de otras terapias que permiten tratar no solo la QA sino también el campo de cancerización; entre ellas cabe destacar, por su efectividad y seguridad demostrada en pacientes RTOS, el imiquimod, la terapia fotodinámica (TFD), el 5-fluorouracilo y el diclofenaco en gel de ácido hialurónico. En el caso de los RTOS es mejor utilizar una

terapia que permita tratar el campo de cancerización, pero sin olvidar que determinadas lesiones aisladas se resolverán mejor con una terapia ablativa y dirigida a la lesión, por lo que es fundamental recordar que ambos tipos de terapias no son incompatibles, sino complementarias³⁹.

Prevenir la aparición de nuevos carcinomas escamosos en pacientes de alto riesgo. Se ha evaluado la utilidad de distintos tratamientos para la prevención secundaria de nuevos CE en pacientes de alto riesgo. Entre ellos se incluyen los retinoides sistémicos, la capecitabina, la nicotinamida, la TFD, el tratamiento con inhibidores de mTOR o la modificación de la pauta de tratamiento inmunosupresor.

- *Retinoides sistémicos.* Los retinoides orales (acitretino) se recomiendan en los pacientes de alto riesgo, es decir, aquellos con antecedentes de CE invasivo de alto riesgo o numerosos CE en un corto período (5-10/año) o en localizaciones de riesgo (cabeza y cuello), con el objeto de reducir el número de QA y retrasar la aparición de nuevos CE en estos pacientes⁴⁰.

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que avalen su eficacia en pacientes TOS, y la mayoría de ellos incluyen solo un pequeño número de pacientes y no disponen de brazo control⁴¹. No se dispone de datos con isotretinoína, pero podría plantearse su uso sobre todo en mujeres en edad fértil, ya que su efecto teratogénico desaparece al mes después de la última dosis. A pesar de la escasez de datos, es un fármaco utilizado ampliamente y puede decirse que los efectos beneficiosos en la prevención de QA y CE invasivos que ofrecen los retinoides orales ocurren solo durante el tratamiento y que su toxicidad mucocutánea limita su uso prolongado. La dosis inicial debería ser baja y aumentarla progresivamente hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Además hay que considerar también que tienen un efecto inmunostimulador que podría tener consecuencias sobre el órgano trasplantado, además de tener efecto sobre la osteoporosis, que hay que añadir al efecto de los corticoides y la posible deficiencia de vitamina D.

- *Capecitabina.* La capecitabina es un fármaco quimioterápico que en el cuerpo se convierte en 5-fluorouracilo. Es un fármaco aprobado para el tratamiento de cáncer de mama y colon-recto, pero también ha mostrado eficacia junto al interferón- α en el tratamiento del CE metastási-

co. En mujeres con cáncer de mama se observó que al recibir tratamiento con capecitabina sus QA se inflamaban y curaban. Esto motivó que Endrizzi et al probaran la eficacia de la capecitabina a dosis bajas (1 g/m²) los días 1 y 14 de ciclos de 21 días, y observaron una disminución en la incidencia de CE y en el número de QA⁴². Los efectos adversos que incluían fueron fatiga, náuseas, síndrome mano-pie y disfunción renal, que fueron de grado variable y que en algunos casos requirieron reajustar la dosis. Aunque este tratamiento puede ser beneficioso en algunos casos, faltan ensayos clínicos aleatorizados que avalen su eficacia⁴²⁻⁴⁴. Es importante recordar que antes de empezar este tratamiento hay que descartar una deficiencia de dihidropirimidina DH y valorar la función renal (aumenta la toxicidad).

- *Nicotinamida.* Aunque solo se dispone de un ensayo clínico fase III en pacientes IC, la nicotinamida (vitamina B₃) a dosis de 500 mg/12 h ha demostrado ser eficaz y segura para reducir la aparición de nuevos CCNM en pacientes con elevado riesgo⁴⁵. Otro ensayo clínico fase II, que incluía solo 22 RTR, demostró también una disminución de CCNM, aunque sin alcanzar la significación estadística⁴⁶. Dado que se trata de una vitamina sin efectos secundarios, se posiciona como una buena opción para el futuro, a la espera de que aparezcan nuevos ensayos clínicos.
- *Terapia fotodinámica.* La TFD es una técnica que actúa mediante la destrucción selectiva de queratinocitos atípicos a través de la fotoactivación de un fotosensibilizador en presencia de oxígeno. Las células metabólicamente activas, como las células neoplásicas, acumulan más fotosensibilizadores que las células normales. El fotosensibilizador genera especies reactivas del oxígeno bajo iluminación con fuentes de luz artificial de determinada longitud de onda (560-570 nm), lo que provoca efectos fotoquímicos y fototérmicos selectivos sobre el tejido irradiado. Como fotosensibilizantes se usan los precursores de la protoporfirina IX, como el ALA (ácido 5-deltaaminolevulínico) y sus derivados, como el MAL (metilaminolevulinato).

Esta técnica está aprobada para el tratamiento de las QA, CBC superficiales y enfermedad de Bowen, aunque se utiliza para otras muchas enfermedades dermatológicas. El principal inconveniente de esta técnica es que requiere de mucho tiempo, tanto por parte del médico

como del paciente, es de elevado coste y, en ocasiones, el dolor durante la sesión puede hacer necesario interrumpirla prematuramente. Un estudio demostró además que sesiones de TFD cada 3 meses en pacientes TOS reducen el riesgo de nuevos CE y QA en el área tratada⁴⁷. Sin embargo, el efecto desaparece al dejar el tratamiento, no se pueden tratar grandes áreas y todavía faltan estudios para determinar la frecuencia ideal con la que repetir el tratamiento.

- **Cambio a inhibidores de mTOR.** Los fármacos inhibidores de mTOR son moléculas con propiedades antiangiogénicas, antiproliferativas y antivirales, y existen varios estudios que han evaluado su eficacia en la prevención de la aparición de nuevos CE en RTOS⁴⁸. En este sentido, vale la pena destacar el estudio TUMORAPA, en el que se evalúa la eficacia de la rapamicina en la prevención secundaria de CE en RTR⁴⁹. La cohorte estudiada fueron pacientes RTR que tomaban inhibidores de la calcineurina y habían desarrollado al menos un CE, a los que se les sustituyó el anticalcineurínico por rapamicina y se vio que el cambio disminuía el riesgo de nuevos tumores y retrasaba el tiempo de su aparición. La necesidad de suspender el tratamiento con rapamicina se debió, en la mayoría de casos, a los efectos adversos, que fueron menores en aquellos en que la conversión a sirolimus se hizo con un protocolo de conversión progresivo (más de 1 semana) en lugar de rápido (menos de 1 semana). Se debe destacar que la reducción del riesgo fue mayor cuando la conversión se realizó tras el primer CE que tras los sucesivos. Por tanto, una conversión precoz a rapamicina parece más beneficiosa⁴⁹.

Sin embargo, en otro estudio con una cohorte grande retrospectiva de RTOS (3.500), la exposición a sirolimus (488) no se asoció a una reducción en la incidencia de CE⁵⁰. Este estudio tiene las limitaciones de ser un estudio retrospectivo, incluir diferentes tipos de trasplantes, no realizar un subanálisis por órganos trasplantados y no aportar datos sobre la dosis de sirolimus, el uso concomitante con anticalcineurínicos u otros fármacos como el voriconazol ni tampoco especificar el tipo de CE.

- **Modificación de la inmunosupresión.** Finalmente, en los pacientes que desarrollen un CC de alto riesgo vale la pena plantearse la disminución de la inmunosupresión en la medida de lo posible, intentando evitar el rechazo del órgano trasplantado^{51,52}.

MELANOMA

El melanoma es una neoplasia originada en los melanocitos y, a diferencia del CCNM, tiene una alta tendencia a la diseminación metastásica (fig. 4). En relación con el melanoma y los pacientes RTOS nos planteamos 3 posibles escenarios: paciente con antecedente de melanoma antes de someterse al trasplante, el melanoma que aparece después del trasplante y el melanoma que aparece en el receptor a causa de un melanoma en el donante.

Melanoma antes del trasplante de un órgano sólido

Es difícil valorar el riesgo de recidiva en el período posttrasplante de un melanoma presente y tratado antes del trasplante. La Clínica Mayo, en un seguimiento de 10,5 años, no apreció un aumento del riesgo de recurrencia local ni metastásica en 59 pacientes con melanoma antes del TOS comparado con la población IC⁵³. Otra revisión europea de 9 casos con 5 años de seguimiento encontró similares resultados⁵⁴. Sin embargo, otro estudio publicado por el CTTR (Cincinnati Transplant Tumor Registry) encontró que 6 de 31 pacientes con antecedente de melanoma pretrasplante desarrollaron recurrencia y fallecieron entre 6 meses y 2,5 años después de recibir el trasplante, por lo



Figura 4. Melanoma estadio IB en paciente receptor de trasplante de hígado.

que recomienda que el paciente debe estar al menos 5 años libre de enfermedad antes de someterle a un TOS⁵⁵. Sin embargo, algunos de estos estudios no reportan el factor pronóstico más importante del melanoma, el índice de Breslow, por lo que es difícil compararlos entre ellos. Así, aunque no existe una recomendación óptima del tiempo que hay que esperar, el International Transplant Skin Cancer Collaborative Group (ITSCC) recomienda que no es necesario retrasar un trasplante si se trata de un melanoma in situ bien tratado, pero sí que hay que aumentar la frecuencia de los controles y esperar un mínimo de 2 años en caso de estadio Ia y 5 años en caso de estadios más avanzados, quedando evidentemente descartados los pacientes con melanoma metastásico²².

Melanoma en el período postrasplante

La incidencia de melanoma en el período postrasplante se ha calculado de 0 a 8 veces mayor que en la población IC, aunque el tamaño de la muestra de los estudios es pequeño^{56,57}. En los adultos representa menos del 5% de las neoplasias cutáneas, mientras que en la población pediátrica el melanoma representa el 12% de los tumores cutáneos⁵⁸.

Se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar melanoma regional y metastásico en el período postrasplante durante los 4 primeros años del trasplante en varones de edad avanzada y que han recibido tratamiento IS de inducción con anticuerpos monoclonales. Por el contrario, se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo del melanoma in situ los pacientes varones de edad avanzada que han recibido azatioprina y un trasplante renal, ya que este puede aparecer en cualquier momento tras el trasplante^{53,54}.

En cuanto al pronóstico, parece que se ha visto que la supervivencia a 3 años sería algo menor que en la población IC, sobre todo en los melanomas con mayor índice de Breslow, que se reduce del 87 al 51,2% en los melanomas con Breslow 1,5-3 mm o Clark 3-4. Sin embargo, en tumores más finos, la supervivencia sería similar a la población IC^{53,54}.

Por tanto, ante un paciente que desarrolle melanoma en el período postrasplante, de entrada el abordaje debe ser similar al paciente IC. Además, los protocolos de ITSCC y

SCOPE recomiendan reducir la IS en pacientes que desarrollan melanoma. En cuanto al efecto del sirolimus, a pesar de que en modelos murinos se ha demostrado que tiene efecto beneficioso, no hay estudios en humanos que avalen el cambio de fármaco para mejorar el pronóstico.

Melanoma derivado del donante

La trasplantología va evolucionando y la demanda de órganos crece día a día, lo que condiciona que los criterios de donante sean cada vez más laxos y se acepten como donantes a sujetos más mayores e incluso con antecedentes de neoplasias, de las que en el momento de fallecer se encontraban libres de enfermedad. Esta modificación en el criterio hace que exista un riesgo de transmisión del cáncer al receptor que hay que valorar en función del tipo de neoplasia^{53,59}.

Así como un paciente con antecedente de CE de piel no metastásico puede ser donante en cualquier momento, el antecedente de melanoma debería ser criterio de exclusión, ya que se ha visto que en el 74% de los casos se transmite. Si se combinan las series y casos publicados, los órganos de 17 donantes con melanoma fueron trasplantados a 44 receptores, de los cuales 35 desarrollaron melanoma y 23 fallecieron por él⁶⁰.

Por tanto, ante un donante con antecedente de melanoma conocido, este se debe excluir totalmente, pero siempre existe un bajo riesgo de obtener un órgano de un donante con melanoma que pasó inadvertido. Por este motivo se recomienda revisar de manera exhaustiva la historia clínica y la presencia de cicatrices en el cuerpo del donante y, sobre todo, prestar especial atención a los pacientes jóvenes cuya causa de muerte fue un accidente vascular-cerebral o un tumor cerebral primario⁶¹.

SARCOMA DE KAPOSI

El SK es una neoplasia vascular que afecta principalmente a la población inmunodeprimida (RTOS o población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana), aunque también existe la forma clásica que afecta sobre todo a

pacientes ancianos. Su particularidad es que se trata de una neoplasia multicéntrica que afecta principalmente a la piel, pero puede afectar también a mucosas, ganglios linfáticos, sistema gastrointestinal, pulmones e hígado (fig. 5). Su patogenia se ha relacionado con el virus del herpes humano tipo 8 (VHH8) y su aparición en el paciente RTOS tiene un impacto en la duración del injerto y la supervivencia, probablemente por la modificación de la IS.

Se calcula que es 80-500 veces más frecuente que en inmunocompetentes, con una incidencia del 0,7-5%. Sin embargo, debido probablemente a la modificación de los fármacos inmunosupresores y la utilización de fármacos antivirales, parece que la incidencia estaría disminuyendo.

Factores de riesgo

La aparición de SK en RTOS está directamente relacionada con la IS y aparece con más frecuencia en varones de



Figura 5. Sarcoma de Kaposi: placa violácea con pápulas queratósicas en la planta de un paciente receptor de un trasplante pulmonar 4 meses antes.

más de 50 años, raza negra, RTR, en el corto período posttrasplante (primeros 2 años), en los pacientes seropositivos para VHH8, en los homosexuales o en los que provienen de áreas endémicas como el Mediterráneo, Oriente Medio, el Caribe o África⁶².

La infección por VHH8 puede adquirirse como una infección nueva a partir del riñón donante, por una reactivación de infección latente en áreas endémicas (más frecuente), por una infección primaria tras contacto sexual o no sexual, o por transfusiones (riesgo: 0,1%).

Tratamiento

La base del tratamiento del SK posttrasplante es la modificación de la IS. Tan solo la reducción o eliminación de la IS consigue unas tasas de curación completa del 30%, pero ello no siempre es posible sin llevar a la pérdida del injerto. Además, el SK, un tumor muy vascular y ligado directamente con la infección por VHH8, es una buena diana para los fármacos inhibidores de mTOR por sus efectos antiangiogénicos e inhibidores de la estimulación de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y antivirales. Así, diferentes estudios han demostrado que el cambio de inhibidores de la calcineurina a un inhibidor de mTOR estabiliza las lesiones, las reduce e incluso las hace desaparecer a los 3 meses del cambio de IS manteniendo la función renal⁶³⁻⁶⁸.

Cuando se trata de lesiones aisladas o tumorales pequeñas pueden tenerse en cuenta otros tratamientos, como la cirugía, la crioterapia, el imiquimod o el timolol tópicos. La radioterapia debe reservarse para cuando no se tengan otras opciones, ya que produce importantes edemas como secuela y una coloración pardusca que hace difícil valorar las recidivas. En casos extensos se debe plantear el tratamiento sistémico con quimioterápicos como vinblastina, bleomicina, paclitaxel, docetaxel o doxorubicina liposomal.

Con relación a la presencia de un SK en el período pretrasplante o un paciente que haya tenido un SK y deba recibir otro trasplante, debemos intentar utilizar siempre un inhibidor de mTOR de entrada para minimizar el riesgo de recidiva del SK.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

El CCM es un tumor cutáneo poco frecuente de origen neuroendocrino que habitualmente se engloba en el grupo de CCNM (fig. 6). Su patogenia se ha relacionado con la exposición crónica a la radiación UV y a la infección por el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV). Al igual que el melanoma, es un tumor agresivo con alta mortalidad, y se ha descrito una supervivencia a 5 años del 30-64%.

Tan solo hay 2 trabajos que comparen las características diferenciales del CCM en los RTOS respecto a los IC^{65,66}. En un estudio que incluía 110 CCM en 190.000 RTOS se calculó una incidencia 12,8/100.000 personas/año, con un aumento del riesgo de 24 veces⁶⁹. Otro estudio en el que comparaban 8 CCM en RTOS con 89 en IC se observó una reducción significativa de la supervivencia global y específica independiente del estadio de presentación⁷⁰. Asimismo se observó que el CCM es más frecuente en varones mayores de 50 años, caucásicos y que, a diferencia del SK, es más frecuente cuanto más tiempo ha pasado desde el trasplante.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Los síndromes linfoproliferativos son la segunda neoplasia más frecuente en los RTOS y la primera en los RTOS pe-



Figura 6. Carcinoma de células de Merkel en la zona pretibial.

diátricos. La mayoría se origina en las células linfoides B, son virus Epstein-Barr positivos y extranodales. Los linfomas cutáneos primarios, a diferencia de otras neoplasias cutáneas, son poco frecuentes en estos pacientes. Un estudio multicéntrico europeo que incluía 35 linfomas en RTOS observó que el 69% eran linfomas T (50% micosis fungoides, 11% foliculotropa); el 37%, linfomas CD30+ y el 31%, linfomas B, distribución similar a la observada en IC, aunque los linfomas CD30+ tuvieron peor pronóstico⁷¹.

MORTALIDAD POR CÁNCER CUTÁNEO

Ya se ha visto que el CC es la neoplasia más frecuente en los RTOS. En un estudio reciente en Estados Unidos se calculó la mortalidad por CC en RTOS en 35,27/100.000 personas-año⁷². Los factores de riesgo para fallecer por CC fueron el sexo masculino, la raza caucásica y los trasplantes torácicos (pulmonar, corazón o cardiopulmonar). La mortalidad fue mayor por melanoma, seguido de CE y CCM.

CONCLUSIONES

El pronóstico del CC se puede controlar si se utilizan medidas de fotoprotección y se trata el campo de cancerización, pero no se debe olvidar que la educación sanitaria y el control estricto de por vida de estos pacientes también son imprescindibles. El papel del dermatólogo ocupa una posición central en el campo de la medicina del trasplante en términos de evaluación dermatológica y tratamiento del pre- y postrasplante, así como por su implicación en la profilaxis secundaria de los pacientes de alto riesgo. La presencia del dermatólogo en el equipo de trasplantes les da acceso a los RTOS a consultas especializadas, *screenings* frecuentes, educación del paciente y tratamiento multidisciplinar.

CONCEPTOS CLAVE

- El CC es el cáncer más frecuente en los pacientes RTOS. El CCNM representa el 95% de las neoplasias cutáneas.

- La incidencia de CCNM aumenta a medida que pasa el tiempo desde el trasplante, y aparece en torno al 5% de los pacientes a los 2 años del trasplante, del 10-27% a los 10 años y del 40-60% a los 20 años. Esta incidencia es longitudinal en el caso del CBC y exponencial en el caso del CE; además, este último es más agresivo.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de CCNM incluyen factores demográficos (varón, > 50 años, fototipos I-III), factores predisponentes (historia de CC, latitud de residencia baja, gran exposición solar acumulada, etc.) y factores modificables (tratamiento inmunosupresor y duración, fotoexposición, infecciones virales, etc.).
- Las medidas de prevención primaria incluyen la información a los pacientes y la educación sanitaria en medidas de fotoprotección y autoexploración, y las de prevención secundaria incluyen la detección y el tratamiento precoz de las QA, la modificación de los agentes IS en los de mayor riesgo y el control dermatológico periódico.
- El antecedente de melanoma en el receptor no es una contraindicación absoluta para realizar el trasplante, pero sí debe contraindicarse la donación de órganos en un candidato a donante con antecedente de melanoma.
- La incidencia de melanoma en los receptores de trasplante de órgano sólido es 2-3 veces mayor que en la población inmunocompetente, pero el pronóstico es peor solo en los casos de melanoma con índice de Breslow > 1,5 mm.
- El SK es 80-500 veces más frecuente que en la población inmunocompetente y aparece con más frecuencia en los primeros 2 años tras realizarse el trasplante.
- El tratamiento de elección del SK es la modificación de la inmunosupresión a un fármaco inhibidor de mTOR.
- Se ha calculado la mortalidad por CC en RTOS en 35,27/100.000 personas-año. Los factores de riesgo para fallecer por CC fueron el sexo masculino, la raza caucásica y los trasplantes torácicos (pulmonar, corazón o cardiopulmonar).

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49:506-9.
2. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000;143:513-9.
3. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:177-86.
4. Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30:595-7.
5. Bernat García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:422-7.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
7. Ferrándiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernández MT, Lauzurica R, et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:590-6.
8. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2003;149:1221-6.
9. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996;61:715-21.
10. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:683-7.
11. Song SS, Goldenberg A, Ortiz A, Eimpunth S, Oganeyan G, Jiang SIB. Nonmelanoma Skin Cancer With Aggressive Subclinical Extension in Immunosuppressed Patients. *JAMA Dermatol*. 2016;152:683-90.
12. Bouwes Bavinck JN, Harwood CA, Genders RE, Wisgerhof HC, Plasmeijer EI, Mitchell L, et al. Pain identifies squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: the SCOPE-ITSCC PAIN study. *Am J Transplant*. 2014;14:668-76.
13. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:467-84.

14. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, Straughan DM, Reddy S, Prasad NB, et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol*. 2015;24:345-52.
15. De Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101:45-55.
16. Gogia R, Binstock M, Hirose R, Boscardin WJ, Chren M-M, Arron ST. Fitzpatrick skin phototype is an independent predictor of squamous cell carcinoma risk after solid organ transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:585-91.
17. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*. 1997;29:828-30.
18. Bretagnol A, Halimi JM, Roland M, Barbet C, Machet L, Al Najjar A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: risk factor for nonmelanoma skin cancer following kidney transplantation. *Transpl Int*. 2010;23:878-86.
19. Wetmore JB, Calvet JP, Yu ASL, Lynch CF, Wang CJ, Kasiske BL, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25:2335-41.
20. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first non-melanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146:294-9.
21. 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;101:1303-9.
22. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, 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;16:407-13.
23. Carroll RP, Segundo DS, Hollowood K, Marafioti T, Clark TG, Harden PN, et al. Immune phenotype predicts risk for posttransplantation squamous cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:713-22.
24. Carroll RP, Hester J, Wood KJ, Harden PN. Conversion to sirolimus in kidney transplant recipients with squamous cell cancer and changes in immune phenotype. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:462-5.
25. Sherston SN, Vogt K, Schlickeiser S, Sawitzki B, Harden PN, Wood KJ. Demethylation of the TSDR is a marker of squamous cell carcinoma in transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14:2617-22.
26. Bottomley MJ, Harden PN, Wood KJ. CD8+ Immunosenescence Predicts Post-Transplant Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in High-Risk Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1505-15.
27. Ferrándiz C, Fuente MJ, Ariza A, Ribera M, Paradelo C. Detection and typing of human papillomavirus in skin lesions from renal transplant recipients and equivalent lesions from immunocompetent patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:381-2.
28. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg*. 2004;30:604-9.
29. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014;58:997-1002.
30. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanche G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351:623-8.
31. Marcén R, Galeano C, Fernández-Rodríguez A, Jiménez-Alvaro S, Teruel JL, Rivera M, et al. Effects of the new immunosuppressive agents on the occurrence of malignancies after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:3055-7.
32. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet*. 1997;349:398.
33. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Fauchald P. Are renal transplant recipients on CsA-based immunosuppressive regimens more likely to develop skin cancer than those on azathioprine and prednisolone? *Transplant Proc*. 1999;31:1120.
34. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:78-84.
35. Clowers-Webb HE, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH, Weaver AL, et al. Educational outcomes regarding skin cancer in organ transplant recipients: Randomized intervention of intensive vs standard education. *Arch Dermatol*. 2006;142:712-8.
36. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723-9.

37. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147-51.
38. Reichrath J. UV protection and vitamin D deficiency in transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2004;140:1015-6.
39. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008;18:651-9.
40. De Graaf YGL, Euvrard S, Bouwes Bavinck JN. Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004;30:656-61.
41. Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Ther Lett*. 2010;15:1-4.
42. Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T, Dudek A, Lee P. Capecitabine to reduce nonmelanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2013;39:634-45.
43. Breithaupt AD, Beynet D, Soriano T. Capecitabine for squamous cell carcinoma reduction in solid organ transplant recipients. *JAAD Case Rep*. 2015;1:516-8.
44. Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, Mathew J, Lee PK, Dudek AZ. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25:541-8.
45. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373:1618-26.
46. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, McKenzie CA, Lowe PM, Eris JM, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2016;175:1073-5.
47. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg*. 2010;36:652-8.
48. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res*. 2015;4:1.
49. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329-39.
50. Asgari MM, Arron ST, Warton EM, Quesenberry CP, Weisshaar D. Sirolimus use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) in solid organ transplant recipients (SOTRs). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:444-50.
51. Otley CC, Griffin MD, Charlton MR, Edwards BS, Neuburg M, Stasko T, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: thresholds and risks. *Br J Dermatol*. 2007;157:1183-8.
52. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004;30:628-33.
53. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:790-6.
54. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, Del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant*. 2008;8:1891-900.
55. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1996;61:274-8.
56. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer A-M, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104:1962-7.
57. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4:905-13.
58. Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 1998;2:56-63.
59. Buell JF, Beebe TM, Trofe J, Gross TG, Alloway RR, Hanaway MJ, et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant*. 2004;9:53-6.
60. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, et al. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1297-304.
61. Ali FR, Lear JT. Melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management considerations. *J Skin Cancer*. 2012;2012:404615.
62. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:338-45.
63. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77:760-2.
64. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients--the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:i17-22.
65. Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc*. 2005;37:3836-8.
66. Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2005;353:846-7.

67. Lebbé C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant.* 2006;6:2164-8.
68. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-23.
69. Arron ST, Canavan T, Yu SS. Organ transplant recipients with Merkel cell carcinoma have reduced progression-free, overall, and disease-specific survival independent of stage at presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:684-90.
70. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:1-9.
71. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, Francès C, Kanitakis J, Geusau A, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant.* 2013;13:2146-53.
72. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:106-12.

Trastornos linfoproliferativos postrasplante

Miguel A. Piris

Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):21-23

DEFINICIÓN

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT, o en su abreviatura en inglés más usada PTLD) abarcan una serie de diferentes procesos que se caracterizan por proliferación linfocitaria, y que tienen lugar en el contexto de pacientes trasplantados, más comúnmente después de la inmunosupresión requerida en el trasplante de órganos sólidos, médula ósea o células madre¹.

CLASIFICACIÓN

Esta patología incluye diversos cuadros clinicopatológicos:

A. PTLD no destructivo.

- Hiperplasia plasmocítica.
- Mononucleosis infecciosa.
- Hiperplasia folicular florida.

B. PTLD polimórfico (siempre un trastorno de células B).

C. PTLD monomórfico (según el tipo de linfoma al que se parecen).

- Linfomas de células B.
 - Linfoma difuso de células B grandes, no especificado de otra manera.
 - Linfoma de Burkitt.
 - Mieloma de células plasmáticas.
 - Plasmacitoma.
 - Otros.

- Linfomas de células T.

- Linfoma periférico de células T, no especificado de otra manera.
- Linfoma de células T hepatoesplénico.
- Otros.

D. Linfoma de Hodgkin clásico postrasplante.

INCIDENCIA

Los PTLD se desarrollan en aproximadamente el 2% de todos los receptores de trasplantes, pero existe una variación significativa en la incidencia según el tipo de órgano trasplantado²⁻⁹:

- Riñón, del 0,5 al 2,5%.
- Médula o células madre, del 1 al 2%.
- Hígado, del 1 al 10%.
- Corazón y pulmón, del 2 al 10%.
- Intestinal y multivisceral, del 5 al 20%.

ETIOLOGÍA

Los PTLD que se producen después del trasplante de médula ósea son a menudo derivados del donante. En términos generales, los PTLD limitados al aloinjerto después del trasplante de órgano sólido también son más frecuentemente de origen del donante. Por el contrario, la mayoría de los PTLD después del trasplante de órganos sólidos se derivan de células linfoides receptoras¹⁰. La mayoría de los PTLD están causados por células linfoides o plasmocíticas infectadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) que no están controladas adecuadamente por el sistema inmune debido a la inmunosupresión. El VEB puede ser adquirido del donante o contraído en una infección primaria, sobreinfección o reactivación^{6,11,12}. El paso inicial de la proliferación policlonal linfoide está probablemente impulsado por la inflamación

Correspondencia: Miguel A. Piris

Servicio de Anatomía Patológica.

Fundación Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

miguel.piris@quironsalud.es

local o una infección por un virus linfotrópico, que antecede al desarrollo de una expansión monoclonal de las células B que eventualmente acumula alteraciones moleculares asociadas, dando lugar a un linfoma de alto grado.

Los factores específicos implicados en la incidencia de PTLD son^{6,9-11}:

- Incompatibilidad serológica para VEB: donante VEB positivo a receptor negativo (trasplantar un órgano de un donante VEB seropositivo a un receptor seronegativo aumenta la incidencia de PTLD de 10 a 75 veces).
- Incompatibilidad serológica para citomegalovirus.
- Cirrosis inducida por virus de la hepatitis C.
- Receptores jóvenes (PTLD precoz).
- Receptor de edad avanzada (PTLD tardío).
- Antecedentes genéticos (polimorfismos de citocinas).
- Regímenes inmunosupresores específicos.

HISTOLOGÍA DEL TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE POLIMÓRFICO

Este proceso se describió inicialmente en pacientes trasplantados tratados con terapia inmunosupresora; actualmente, también se aplica para otros trastornos linfoproliferativos iatrogénicos. La histología muestra típicamente una proliferación difusa y destructiva de linfocitos de tamaño variable, células plasmáticas, células transformadas e inmunoblastos, a veces con características tipo Hodgkin¹³. Los tumores con frecuencia muestran áreas de necrosis, a menudo asociadas con neutrófilos e histiocitos, y rodeadas por un mayor número de células transformadas o inmunoblastos. Algunos PTLD pueden cumplir los criterios de úlcera mucocutánea VEB+, que es una variedad clinicopatológica específica del trastorno linfoproliferativo inducido por VEB que tiene lugar en la cavidad bucal o la piel¹⁴. Los linfomas de células T son con frecuencia polimorfos, se enumeran aparte y no se ha identificado un trastorno polimórfico de células T específico relacionado con la inmunosupresión^{15,16}.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
2. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:430209.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891-901.
4. Ramos E, Hernandez F, Andres A, Martinez-Ojinaga E, Molina M, Sarria J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders and other malignancies after pediatric intestinal transplantation: incidence, clinical features and outcome. *Pediatr Transplant*. 2013;17:472-8.
5. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
6. Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T. Molecular pathogenesis of B-cell posttransplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:150835.
7. Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 1:73-102.
8. Nassif S, Kaufman S, Vahdat S, Yazigi N, Kallakury B, Island E, et al. Clinicopathologic features of post-transplant lymphoproliferative disorders arising after pediatric small bowel transplant. *Pediatr Transplant*. 2013;17:765-73.
9. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:2433-40.
10. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep*. 2010;12:383-94.
11. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:173-83.
12. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder (bigstar). *Am J Transplant*. 2011;11:336-47.

13. Gibson SE, Swerdlow SH, Craig FE, Surti U, Cook JR, Nalesnik MA, et al. EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol.* 2011;35:807-15.
14. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:405-17.
15. Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation.* 2013;95:479-88.
16. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, Camps J, Bittoun E, Verhoef G, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:2190-9.

Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo

M. José Pérez-Sáez¹, Cristina Canal², Frederic Cofan³, Pedro Errasti⁴, Luisa Jimeno⁵, María López-Oliva⁶, Anna Manonelles⁷, Álvaro Molina⁸, Natalia Polanco⁹, David Ramos¹⁰, Rosa Sánchez-Hernández¹¹, Joana Sellarés¹²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona

² Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología, Clínica Universitaria Navarra, Pamplona

⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

⁸ Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid

¹⁰ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario la Fe, Valencia

¹¹ Servicio de Nefrología, Hospital General de Villalba, Madrid

¹² Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):24-36

INTRODUCCIÓN

La importancia del cáncer en el trasplante renal (TR) viene determinada por su impacto en la supervivencia del paciente y es la segunda causa de muerte a largo plazo (> 20 años postrasplante) en pacientes con TR¹.

Globalmente, la incidencia acumulada de neoplasia de novo postrasplante es de un 9-10% a 10 años² y entre un 10-27% a 20 años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (CPNM)³ (nivel de evidencia alto).

En general, el cáncer entre los pacientes con TR es más frecuente que en la población general, con una incidencia estandarizada (SIR [*standardized incidence ratio*]) de cáncer (en cualquier localización, incluyendo en algunos registros los CPNM) de 1,9 a 6,5⁴⁻¹⁰ (nivel de evidencia alto). La SIR también es más alta si se compara a los pacientes

con TR con los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis que permanecen en lista de espera, concretamente la de CPNM, linfoma no hodgkiniano (LNH) y cáncer renal¹¹ (nivel de evidencia moderado).

No obstante, la SIR depende de la población estudiada y en los registros europeos es algo más baja que en los estadounidenses: entre 1,5-2 para órgano sólido y 30-100 para CPNM^{6,7}. Los tumores más frecuentes son los CPNM seguidos de los renales y de las vías urinarias (nivel de evidencia alto), excepto en algunos registros en los que destacan los síndromes linfoproliferativos⁸.

Por otro lado, el riesgo de presentar una segunda neoplasia en la población trasplantada es también más frecuente que en la población general¹² (nivel de evidencia bajo).

Además de una mayor incidencia, el cáncer en el paciente trasplantado tiene también un peor pronóstico. La mortalidad estandarizada (SMR [*standardized mortality ratio*]) con la población general de un paciente trasplantado con cáncer es de 1 a 2,3^{10,13-15} (nivel de evidencia alto), siendo más relevante en pacientes más jóvenes (< 50 años = 4,3) en compa-

Correspondencia: María José Pérez Sáez

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar.

Barcelona.

mjoseperezsaez@gmail.com

ración con los > 50 años = 1,2. En algunas neoplasias como el LNH o el cáncer de riñón propio, la SMR es significativamente mayor (14,1 y 9,6, respectivamente)¹⁵ (tabla 1).

El factor de riesgo fundamental para el desarrollo de neoplasias en los pacientes con TR es la inmunosupresión¹⁶ (nivel de evidencia alto). La inmunosupresión puede facilitar la carcinogénesis mediante la disminución de los mecanismos implicados en la inmunovigilancia o mediante daño directo del ADN. Otros factores de riesgo generales son la edad y el sexo masculino⁵, la enfermedad renal de base, el tipo de trasplante (donante fallecido y expandido peor que donante vivo)¹⁷, haber presentado un cáncer pretrasplante¹⁸, la raza¹⁹ o el consumo de tabaco²⁰ (nivel de evidencia alto); aunque los distintos registros y la bibliografía relacionada con este aspecto son más heterogéneos dependiendo del tipo de tumor (tabla 2).

El objetivo de este documento de consenso es establecer la epidemiología del cáncer pos-TR —así como los factores de riesgo implicados en su desarrollo— con el fin de plantear estrategias de prevención primaria en esta población.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CÁNCER POSTRASPLANTE RENAL

Cáncer de piel

El CPNM es el tumor más frecuente y normalmente el primero detectado entre los pacientes con TR (nivel de evidencia alto). A los 20 años postrasplante, más del 50% ha tenido uno o más tumores de piel³. Sin embargo, la SIR de los tumores de piel varía según el registro y su calidad, la población estudiada, la zona geográfica, etc. En población europea se describe una SIR de 30 a 121²¹⁻²³, con diferentes incidencias acumuladas según países. En población española, 2 estudios han descrito la incidencia de CPNM tras el TR, siendo de un 48% a 10 años en un estudio con seguimiento prospectivo²⁴ y de un 25% a 20 años en otro retrospectivo²⁵. El tiempo medio hasta la aparición del primer CPNM se sitúa entre 3 y 5 años postrasplante.

Dentro del CPNM, el carcinoma escamoso es mucho más frecuente que el basocelular, con un riesgo tras el TR que se

multiplica por 60-250 en el primero y por 10 en el segundo²⁶. Además, una vez diagnosticado un primer carcinoma escamoso cutáneo, el riesgo de aparición de un siguiente en los 5 años posteriores es muy elevado (hasta de un 80%)⁷.

El riesgo de cáncer de labio, relacionado con tumores de piel y exposición solar, también está aumentado en población trasplantada^{4,7}.

Mucho más graves, aunque menos frecuentes que los CPNM, son los tumores de piel de tipo melanoma. El riesgo de melanoma se multiplica por 2 tras el trasplante de órgano sólido²⁷, y además se ha demostrado que en pacientes trasplantados es más agresivo y cursa con mayor mortalidad (HR: 4,2, incluso a igual estadio Breslow) comparado con la población general²⁷⁻³⁰ (nivel de evidencia moderado).

En cuanto a factores de riesgo relacionados específicamente con el cáncer de piel, la edad avanzada, el sexo masculino, el fototipo de piel y la exposición solar se han asociado con su desarrollo de una manera consistente^{31,32} (nivel de evidencia alto). El tiempo postrasplante es asimismo un factor determinante, ya que es equivalente a la duración del tratamiento inmunosupresor³².

El sarcoma de Kaposi, un tumor raramente diagnosticado entre pacientes inmunocompetentes, tiene un riesgo multiplicado por mil en población trasplantada. Suele detectarse en el postrasplante precoz (dentro de los 2 primeros años) y a menudo se presenta con afectación cutánea, aunque la visceral es también frecuente. Su etiopatogenia está ligada al virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)^{33,34}.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PLTD) es la segunda o tercera (según la serie) neoplasia más frecuente entre pacientes trasplantados⁴⁻¹⁰. Según la clasificación de la World Health Organization de 2008 incluye 4 categorías: lesiones precoces, PLTD polimórfica, PLTD monomórfica (linfomas T y B), y el linfoma de Hodgkin (LH) tipo PLTD. La más común es el linfoma B de células grandes que corresponde a la categoría PLTD monomórfica³⁵.

Revisiones

Tabla 1. Incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer en receptores de trasplante renal^{4-10,13-15}

Tipo de tumor	Incidencia en trasplante renal (expresada como SIR o RR)
Todos	2,4-6,5
Cáncer de piel	
Cáncer de piel no melanoma	16,6-57,7 (30-121 en Europa)
Carcinoma escamoso	×60-250
Carcinoma basocelular	×10
Melanoma	×2 (trasplante de órgano sólido)
Labio	46-65,6
Sarcoma de Kaposi	100 ×1.000 (trasplante de órgano sólido)
PLTD/LNH	3,8-12,5
Paciente VEB negativo	×10-75
Tumores de órgano sólido	
Pulmón (tipo escamoso)	1,5-2,1
Mama	No incrementado
Colorrectal	1,4-2,4 ×12
Riñón	5,2-7,9 (40 < 30 años) ×10 (primer año)
Vejiga (células transicionales)	Global 3,1
Asia (China)	14
Otros	2
Próstata	No incrementado
Hígado	
Hepatocarcinoma	No incrementado
Colangiocarcinoma	1,1-2,7
Tiroides	×7
Cérvix	1,6-2,4 ×14
Vulva (y vagina)	5,5-14,0 ×50
Ano	×100
Ovario	No incrementado
Útero	No incrementado
	Mortalidad en trasplante renal (expresada como SMR)
Todos	1,0-2,3

PLTD: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; LNH, linfoma no hodgkiniano; RR: riesgo relativo; SIR: incidencia estandarizada; SMR: mortalidad estandarizada; VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados específicamente al desarrollo de neoplasias postrasplante renal

Tipo de tumor	Factores de riesgo asociados
Cáncer de piel no melanoma	Edad avanzada ^{25,31} Sexo masculino ³¹ Tiempo postrasplante ³² Fototipo de piel ²⁵
Sarcoma de Kaposi	Exposición solar ²⁵ VHH-8 ³³
Cáncer de pulmón	Tabaquismo ²⁰
Cáncer renal	Enfermedad quística adquirida ⁴⁷ Tiempo en diálisis ⁴⁷
Carcinoma hepatocelular	Hepatitis B y C ⁶⁰ DM2 ⁶⁰
Cáncer colorrectal	Edad avanzada ⁵⁸
Tumores anogenitales	Edad joven ⁵⁶ Tabaquismo ²⁰ Retrasplante ⁵⁶ VPH ⁵¹
PLTD	<i>Precoz:</i> edad joven ³⁶ , serología para VEB D+/R- ^{38,39} , inducción con anticuerpos antilinfocitarios, serología CMV- <i>Tardía:</i> edad avanzada ³⁶

CMV: citomegalovirus; D: donante; DM2: diabetes mellitus tipo 2; PLTD: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; R: receptor; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-8: virus herpes humano tipo 8; VPH: virus del papiloma humano.

Su incidencia tiene una distribución bimodal; la PLTD precoz sucede durante el primer año postrasplante, se asocia a seronegatividad para el virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) y es más frecuente en jóvenes de raza caucásica; la PLTD tardía aparece tras el quinto año y es más frecuente en ancianos³⁶ (nivel de evidencia alto). En nuestro medio se han publicado pocos registros sobre la incidencia de PLTD, aunque la incidencia reportada es baja³⁷ (nivel de evidencia bajo).

Los pacientes seronegativos que reciben un riñón de un donante seropositivo para VEB tienen un riesgo multipli-

cado por 2-3 de desarrollar la enfermedad en comparación con los que reciben un injerto de donante negativo para VEB^{38,39} (nivel de evidencia alto). Además, el riesgo de PLTD es mayor si se recibe un injerto de donante fallecido comparado con donante vivo³⁸.

Dentro de la PLTD, el LNH es más frecuente que el LH (nivel de evidencia moderado) y es más frecuente en el doble trasplante renopancreático que en el TR aislado (nivel de evidencia alto). La SIR para linfoma de células B en trasplante de órgano sólido es de 12⁴⁰ y para linfoma de Burkitt, de 23⁴¹ (nivel de evidencia moderado). Sin embargo, aunque el LNH es más frecuente entre pacientes con TR que en población general, su incidencia es la más baja en relación con todos los trasplantes de órgano sólido (nivel de evidencia alto).

La supervivencia de la PLTD en el TR oscila entre el 51 y el 67% en el primer año tras el diagnóstico y entre el 39 y el 60% a los 5 años^{42,43}. Los factores asociados a un peor pronóstico son el deterioro de la función renal al diagnóstico, la PLTD precoz, la PLTD de células T y el tratamiento con timoglobulina⁴⁴.

Tumores de órgano sólido

Cáncer renal/de vías urinarias

El tumor de órgano sólido más frecuente pos-TR es el *cáncer renal*. Su incidencia tiene una distribución bimodal, con 2 picos establecidos; es frecuente desde el primer año pos-TR —cuando el riesgo se multiplica por 10 con respecto a la población general, probablemente en relación con cáncer no detectado en quistes renales en situación de pretrasplante— y reaparece a los 4-15 años postrasplante⁵. La SIR global es de 5 a 8^{4,5,7} y es especialmente elevada en población más joven (nivel de evidencia alto). El tipo de cáncer renal más frecuente en el paciente trasplantado es el tipo papilar y de células claras⁴⁵ (nivel de evidencia bajo). Además se ha demostrado que el cáncer renal es más frecuente en riñones propios que en el injerto renal⁴⁶ (nivel de evidencia alto).

El tiempo en diálisis y la enfermedad quística adquirida se han descrito como factores de riesgo específicos del cáncer

Revisiones

renal. Ambos hechos están relacionados y un 60-80% de los pacientes con más de 4 años en diálisis presentan enfermedad quística adquirida en sus propios riñones⁴⁷ (nivel de evidencia alto).

El *cáncer de urotelio* (que puede incluir desde los riñones hasta la vejiga) es menos frecuente en nuestro medio. Sin embargo, es más frecuente en pacientes asiáticos y se ha asociado con consumo de hierbas chinas⁴⁸ (nivel de evidencia moderado).

La SIR de *cáncer de vejiga* es de 2-3^{49,50}. Nuevamente la población asiática tiene una incidencia más elevada, con una SIR que llega a 14. El tipo más frecuente es el carcinoma de células transicionales (nivel de evidencia alto).

Tumores anogenitales

Entre los tumores anogenitales se incluye el cáncer de cérvix, vulva, vagina y pene, así como el cáncer anal. Son más frecuentes entre pacientes con TR en comparación con la población general (SIR, 1,6-14) y el riesgo de cáncer de vulva y de ano es muy alto (nivel de evidencia alto). Todos ellos se han relacionado con infección por virus del papiloma humano (VPH), con un posible incremento de su potencial carcinogénico en el seno del tratamiento inmunosupresor⁵¹. En general, la población con ERC —tanto en diálisis como trasplantada— tiene un mayor riesgo de tumores asociados al VPH⁵² (nivel de evidencia moderado). En concreto, los pacientes trasplantados tienen un riesgo multiplicado por 14 de cáncer de cérvix; por 50 de cáncer de vulva, y por 100 de cáncer anal (más frecuente en mujeres⁵³). Un estudio norteamericano realizado en trasplantados de órgano sólido incluidos en el Transplant Cancer Match Study mostró que el cáncer más frecuente asociado al VPH fue el vulvar (SIR, 20,3), seguido del de pene (SIR, 18,6), el anal (SIR, 11,6) y el vaginal (SIR, 10,6)⁵⁴. La incidencia de cáncer invasivo de cuello uterino, sin embargo, es más baja entre los pacientes con TR, reflejo probable del programa de cribado. El tiempo hasta el diagnóstico es de 2,6-5,7 años postrasplante.

La asociación de estos tumores con la presencia de infección por VPH se ha documentado hasta en un 92% de los

casos⁵⁵. Otro factor de riesgo importante para el cáncer de cérvix en TR es la edad joven⁵⁶ (nivel de evidencia alto).

Otros tumores de órgano sólido

Tumores cuya incidencia está incrementada en pacientes con trasplante renal. El *cáncer de pulmón* es el tumor de órgano sólido más frecuente en pacientes con TR y la incidencia alcanza su pico a los 5 años postrasplante⁵. La SIR es de 1,5-2, fundamentalmente a expensas del carcinoma escamoso, que es el tipo más frecuente por encima del adenocarcinoma⁵⁷ (nivel de evidencia alto). A pesar de tener una frecuencia mayor, la supervivencia de los pacientes con TR y cáncer de pulmón (no de célula pequeña), comparada con la de la población general y ajustada por riesgos competitivos, no es peor⁵⁷ (nivel de evidencia moderado). El factor de riesgo específico del cáncer de pulmón, el tabaco, es también un factor de riesgo en pacientes con TR²⁰ (nivel de evidencia alto).

La incidencia de *carcinoma colorrectal* está aumentada en población trasplantada renal (SIR, 1,4-2,4). Un estudio prospectivo identificó un riesgo 12 veces superior en pacientes con TR que en población general ajustada por edad y sexo⁵⁸. La edad y el tiempo postrasplante fueron factores de riesgo identificados. Más recientemente, se ha publicado un estudio en el que el riesgo de carcinoma colorrectal postrasplante de órgano sólido está incrementado y es frecuente el origen proximal. Sin embargo, la incidencia en TR con régimen inmunosupresor basado en tacrolimus-micofenolato no se encontró incrementada⁵⁹ (nivel de evidencia alto).

Por otro lado, la incidencia de *colangiocarcinoma* también se ha visto aumentada en población trasplantada renal (SIR, 2,1)⁶⁰ (nivel de evidencia moderado).

El riesgo de *cáncer papilar de tiroides* se multiplica por 7 en pacientes con TR en comparación con población general, con una mediana de aparición a los 72 meses postrasplante⁶¹ (nivel de evidencia alto).

Tumores cuya incidencia no está incrementada en pacientes con trasplante renal. En general, la incidencia de cán-

cer de mama, ovario y útero no está incrementada entre receptoras de TR. Asimismo, tampoco se ha encontrado un aumento de la incidencia de *cáncer de próstata* en pacientes con TR en comparación con la población general^{4,5,7,62} (nivel de evidencia alto).

En cuanto al *hepatocarcinoma*, su incidencia no está incrementada globalmente entre pacientes con TR⁵, aunque aquellos pacientes con hepatitis B y C sí tienen una mayor incidencia (SIR, 6,5 y 3,4, respectivamente)⁶³ (nivel de evidencia alto). La diabetes mellitus también se ha asociado específicamente a mayor riesgo de hepatocarcinoma postrasplante⁶⁰.

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER POSTRASPLANTE RENAL

Generales

Hay factores de riesgo para el desarrollo de una neoplasia postrasplante que son comunes a cualquier tipo de tumor y se han descrito en la bibliografía de manera homogénea. Muchos de ellos son factores de riesgo de cáncer en población general, como la edad (a mayor edad, mayor riesgo), el sexo masculino, el tabaquismo o el nivel de radiación^{2,6-8,25}. Otros son específicos de los pacientes que presentan insuficiencia renal crónica y reciben un TR, como el tiempo en diálisis previo al trasplante⁶⁴, el tipo de donante del que procede el injerto (de menor a mayor riesgo sería: donante vivo < donante fallecido < donante fallecido con criterio expandido)¹⁷, el grado de inmunosupresión global y el tiempo postrasplante² (nivel de evidencia alto). Se han llevado a cabo trabajos de registros en los que el haber padecido una neoplasia pretrasplante no supone un factor de riesgo para su recurrencia postrasplante, el desarrollo de un nuevo cáncer o un peor pronóstico vital del paciente¹³. Sin embargo, un metaanálisis reciente confirma que los pacientes con historia de cáncer pretrasplante tienen más riesgo de mortalidad por todas las causas, de mortalidad por cáncer y de desarrollar cáncer postrasplante¹⁸.

Por otro lado, entre los pacientes que se trasplantan existe un riesgo de transmisión de cáncer por parte del donante. Aunque es difícil establecer su incidencia exacta, parece

que este riesgo es muy bajo (0,05%)^{65,66} (nivel de evidencia bajo).

En cuanto a la etiología de base de la ERC, se ha descrito que los pacientes con enfermedad poliquística tienen un riesgo de cáncer aumentado con respecto a la población general⁶⁷, aunque más bajo con respecto a otros pacientes con TR con otras etiologías de base⁶⁸ (nivel de evidencia moderado).

Otros factores de riesgo más inusuales se han relacionado también con el desarrollo de cáncer postrasplante. Por ejemplo, en un trabajo del CTS (Collaborative Transplant Study) se evidenció que la toma de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II se asociaba al desarrollo de neoplasias intratorácicas y respiratorias en pacientes fumadores⁶⁹ (nivel de evidencia bajo).

Raciales

En un trabajo reciente se analizaron los datos del Transplant Cancer Match Study con el objetivo de establecer si el riesgo de cáncer postrasplante difería entre razas o etnias. Se detectó que la PLTD era más frecuente en los pacientes de raza caucásica; el cáncer renal, en los de raza negra o hispana y el cáncer de próstata, en los de raza negra (igual que sucede en la población general)¹⁹ (nivel de evidencia moderado).

Virus

Diversos virus se han relacionado con el desarrollo de cáncer en pacientes trasplantados. Algunos de ellos son menos característicos de la población trasplantada y también son frecuentes en la población general, como los virus de la hepatitis B y C, que se asocian al desarrollo de hepatocarcinoma⁶⁰ (nivel de evidencia alto).

El VEB desempeña un papel fundamental, aunque no imprescindible, en el desarrollo de la PLTD⁴². La primoinfección por VEB (también la reactivación) desencadena una potente respuesta inmune. Los linfocitos T citotóxicos son

necesarios para controlar la proliferación del virus. Cuando se controla la primoinfección, el VEB permanece de por vida en los linfocitos B y puede transmitirse de donantes VEB+ a receptores VEB- a través de estas células B infectadas en el injerto, así como también puede reactivarse en receptores VEB+ en el seno de la inmunosupresión que reciben tras el trasplante. La infección progresa debido a la incapacidad por parte de los linfocitos T citotóxicos de controlar la replicación viral⁷⁰. Normalmente, la primoinfección suele ocurrir durante los primeros 3-6 meses posttrasplante. Aunque no está clara la patogénesis del desarrollo de PLTD por parte del VEB, se sabe que los pacientes con serología de riesgo para primoinfección por VEB (donante+/receptor-) tienen más riesgo de desarrollar una PLTD (sobre todo precoz)^{38,39} (nivel de evidencia alto).

El CMV también se ha asociado al desarrollo de PLTD, sobre todo la primoinfección en receptores previamente seronegativos^{44,71} (nivel de evidencia moderado). Su impacto en el desarrollo de otras neoplasias es más controvertido^{72,73} (nivel de evidencia alto).

Otros virus asociados al desarrollo de distintos tipos de tumores pos-TR son el VPH con el carcinoma anogenital^{54,55} (nivel de evidencia alto); el VHH-8 con el sarcoma de Kaposi^{33,34} (nivel de evidencia alto), y el virus BK con tumores uroteliales⁷⁴ (nivel de evidencia moderado).

Genéticos e inmunológicos

Diversos polimorfismos genéticos se han relacionado con el riesgo de presentar cáncer pos-TR^{75,76} (nivel de evidencia bajo). Por otro lado, se han descrito factores inmunológicos como la hipersensibilización (PRA > 80%)⁷⁷, las disidencias HLA con el donante y antígenos HLA específicos del receptor⁷⁸ o características del inmunofenotipo del receptor^{79,80}, que también se han relacionado con el desarrollo de cáncer posttrasplante (nivel de evidencia bajo).

Inmunosupresión de inducción

Como ya se ha comentado, el principal factor por el que los pacientes trasplantados tienen más riesgo de desa-

rollar cáncer que la población general es la inmunosupresión que reciben. De hecho, la inmunosupresión recibida antes del trasplante ya se asocia a un mayor riesgo de presentar cáncer en el posttrasplante⁸¹ (nivel de evidencia alto). En este capítulo se analiza el impacto de la inmunosupresión de inducción en el riesgo posterior de tumores, dejando la inmunosupresión de mantenimiento para el capítulo de prevención del cáncer posttrasplante.

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD25 no se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer posttrasplante⁸² (nivel de evidencia alto).

Clásicamente se ha asociado el uso de los anticuerpos antilinfocitarios con un mayor riesgo de cáncer posttrasplante, y especialmente de PLTD^{83,84}. En épocas más recientes, y con dosis menores, esta asociación podría ser menor⁸⁵⁻⁸⁷ (nivel de evidencia alto).

En una reciente revisión, el uso de belatacept no se asoció a mayor riesgo de PLTD, aunque hay que tener en cuenta que es un fármaco contraindicado en receptores VEB negativos⁸⁸ (nivel de evidencia moderado).

CONCLUSIONES

El desarrollo de cáncer tras el TR es un fenómeno frecuente y que condiciona la supervivencia del paciente. Existen tumores cuya incidencia está claramente aumentada con respecto a la población general; son aquellos cuya aparición y agresividad está íntimamente ligada a la inmunosupresión. Para tratar de reducir esa incidencia es imprescindible la correcta identificación de los factores de riesgo de cada paciente, el despistaje adecuado de los diferentes tipos de tumores y la individualización de la inmunosupresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCaughan JA, Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant.* 2015;15:734-40.
2. Wong G, Grace B, Clayton P, Craig JC. Cancer report. En: Clayton P, McDonald S, Hurst K, editors. *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 2013 Annual report – 36th ed.* Adelaide: ANZDATA; 2014.
3. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:852-8.
4. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10:1889-96.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306:1891-901.
6. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al; Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;49:336-44.
7. Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132:1429-38.
8. Kim JH, Kim SO, Han DJ, Park SK. Post-transplant malignancy: a burdensome complication in renal allograft recipients in Korea. *Clin Transplant.* 2014;28:434-42.
9. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Chu SY, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:833-9.
10. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, Chow KM, Tsang KY, Yuen SK, et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant.* 2012;12:3039-46.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004;4:905-13.
12. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2013;13:214-21.
13. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, Chapman JR, Craig JC, Clayton P, et al. Cancer-specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation.* 2015;99:2586-92.
14. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.* 2014;85:1395-403.
15. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1868-75.
16. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, Van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296:2823-31.
17. Ma MK, Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Craig JC, Wong G. The risk of cancer in recipients of living donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation.* 2014;98:1286-93.
18. Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017;101:471-81.
19. Hall EC, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:714-20.
20. Opelz G, Dohler B. Influence of current and previous smoking on cancer and mortality after kidney transplantation. *Transplantation.* 2016;100:227-32.
21. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:474-9.
22. Bannon FJ, McCaughan JA, Traynor C, O'Brien K, Gavin AT, Maxwell AP, et al. Surveillance of nonmelanoma skin cancer incidence rates in kidney transplant recipients in Ireland. *Transplantation.* 2014;98:646-52.
23. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154:498-504.
24. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221-6.
25. Bernat Garcia J, Morales Suarez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk factors for nonmelanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:422-7.

26. De Fijter JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 1:i23-6.
27. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:923-7.
28. Vajdic CM, Chong AH, Kelly PJ, Meagher NS, Van Leeuwen MT, Grulich AE, et al. Survival after cutaneous melanoma in kidney transplant recipients: a population-based matched cohort study. *Am J Transplant*. 2014;14:1368-75.
29. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and results data for outcome analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:790-6.
30. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, Del Marmol V, et al; Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE) group. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant*. 2008;8:1891-900.
31. Mackenzie KA, Wells JE, Lynn KL, Simcock JW, Robinson BA, Roake JA, et al. First and subsequent nonmelanoma skin cancers: incidence and predictors in a population of New Zealand renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:300-6.
32. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154:498-504.
33. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64:669-73.
34. Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). *Int J Cancer*. 2006;119:2685-91.
35. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
36. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Valley PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:470-8.
37. Govantes MA, Esteve AF, Ramos MT, Gracia De Guindo MC, Sánchez LF, Blanca MA, et al. Incidence of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc*. 2013;45:3592-94.
38. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2971-9.
39. Dharmidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12:976-83.
40. Gibson TM, Engels EA, Clarke CA, Lynch CF, Weisenburger DD, Morton LM. Risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation in the United States. *Am J Hematol*. 2014;89:714-20.
41. Mbulaiteye SM, Clarke CA, Morton LM, Gibson TM, Pawlish K, Weisenburger DD, et al. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am J Hematol*. 2013;88:245-50.
42. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al; French Transplant Centers. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. 2012;12:682-93.
43. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Valley PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:470-8.
44. Morton M, Coupes B, Ritchie J, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients: survival and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:299-305.
45. Leveridge M, Musquera M, Evans A, Cardella C, Pei Y, Jewett M, et al. Renal cell carcinoma in the native and allograft kidneys of renal transplant recipients. *J Urol*. 2011;186:219-23.
46. Tillou X, Doerfler A, Collon S, Kleinclauss F, Patard JJ, Badet L, et al; "Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie (CTAFU)". De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplantation*. 2012;12:3308-15.
47. Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:86-92.
48. Zhang A, Chang D, Xiang J, Zhang L, Shi R, Fu F, et al. A retrospective review of patients with urotelial cancer in 3,370 recipients after renal transplantation: a single-center experience. *World J Urol*. 2015;33:713-7.
49. Yan L, Chen P, Chen EZ, Gu A, Jiang ZY. Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110:1871-7.

50. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. national transplant database. *Transplantation*. 2012;94:990-8.
51. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, Cardinez CJ, Reichman ME, Weir HK, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer*. 2008;113:2841-54.
52. Skov Dalgaard L, Fassel U, Østergaard LJ, Jespersen B, Schmeltz Søgaard O, Jensen-Fangel S. Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis – an observational cohort study. *BMC Nephrology*. 2013;14:137.
53. Hinten F, Meeuwis KA, Van Rossum MM, De Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84:161-80.
54. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13:3202-9.
55. Meeuwis KA, Melchers WJ, Bouten H, Van de Kerkhof PC, Hinten F, Quint WG, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation*. 2012;93:914-22.
56. Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, Polterauer S, Sobulska M, Gyoeri GP, et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation - a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:891-7.
57. Sigel K, Veluswamy R, Krauskopf K, Mehrotra A, Mhango G, Sigel C, et al. Lung cancer prognosis in elderly solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99:2181-9.
58. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant*. 2010;10:2043-50.
59. Safaiean M, Robbins HA, Berndt SI, Lynch CF, Fraumeni JF Jr, Engels EA. Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16:960-7.
60. Koshiol J, Pawlish K, Goodman MT, McGlynn KA, Engels EA. Risk of hepatobiliary cancer after solid organ transplant in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1541-9.e3.
61. Karamchandani D, Arias-Amaya R, Donaldson N, Gilbert J, Schulte KM. Thyroid cancer and renal transplantation: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:159-67.
62. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013;119:2300-8.
63. Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2008;86:784-90.
64. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;95:114-21.
65. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Domínguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2013;13:2645-52.
66. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012;94:1200-7.
67. Violo L, De Francesco M, Schoenholzer C. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease. *Lancet Oncol*. 2016;17:e475.
68. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, Lynch CF, Wang CJ, Kasiske BL, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2335-41.
69. Opelz G, Döhler B. Treatment of kidney transplant recipients with ACEi/ARB and risk of respiratory tract cancer: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2011;11:2483-9.
70. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:587-617.
71. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
72. Courivaud C, Bamouid J, Gaugler B, Roubiou C, Arregui C, Chalopin JM, et al. Cytomegalovirus exposure, immune exhaustion and cancer occurrence in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;25:948-55.
73. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson PJ, Moss P, Neuberger J. Impact of Cytomegalovirus on Long-term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation*. 2015;99:1989-94.
74. Kenan DJ, Mieczkowski PA, Burger-Calderon R, Singh HK, Nickeleit V. The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome. *J Pathol*. 2015;237:379-89.
75. Courivaud C, Bamouid J, Loupy A, Deschamps M, Ferrand C, Simula-Faivre D, et al. Influence of fractalkine receptor gene polymorphisms V249I-T280M on cancer occurrence after renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95:728-32.
76. Sanders ML, Karnes JH, Denny JC, Roden DM, Ikizler TA, Birdwell KA. Clinical and Genetic Factors Associated with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Kidney and Heart Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2015;1:e13.

77. Li WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99:1043-50.
78. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ, Goodman MT, Martínez-Maza O, Morton LM, et al. HLA and risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2016;100:2453-60.
79. Sherston SN, Vogt K, Schlickeiser S, Sawitzki B, Harden PN, Wood KJ. Demethylation of the TSDR is a marker of squamous cell carcinoma in transplant recipients. *Am J Transplant*. 2014;14:2617-22.
80. Peraldi MN, Berrou J, Venot M, Chardiny V, Durrbach A, Vieillard V, et al. Natural Killer Lymphocytes Are Dysfunctional in Kidney Transplant Recipients on Diagnosis of Cancer. *Transplantation*. 2015;99:2422-30.
81. Hibberd AD, Trevillian PR, Włodarczyk JH, Kemp DG, Stein AM, Gillies AH, 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;95:122-7.
82. Braconnier P, Del Marmol V, Broeders N, Kianda M, Massart A, Lemy A, et al. Combined introduction of anti-IL2 receptor antibodies, mycophenolic acid and tacrolimus: effect on malignancies after renal transplantation in a single-centre retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2547-53.
83. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99:1051-7.
84. Lim WH, Turner RM, Chapman JR. Acute rejection, T-cell depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation*. 2014;97:817-25.
85. Chen JH, Wong G, Chapman JR, Lim WH. Cumulative doses of T-cell depleting antibody and cancer risk after kidney transplantation. *Plos One*. 2015;10:e0139479.
86. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, Brennan DC, Stevens RB, Kapur S, et al; Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR Resgity. *Transplantation*. 2012;94:331-7.
87. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1730-8.
88. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010699.

Anexo 1. Definiciones

En este documento se describen una serie de medidas estadísticas de asociación o efecto para determinar el impacto de ser un paciente con TR en el hecho de tener cáncer. Aunque similares, no expresan exactamente lo mismo.

- *Standardized incidence ratio* (SIR) = casos observados/casos esperados \times 100

Define si un determinado tipo de cáncer es más o menos frecuente que en la población general ajustada por edad y sexo. Por ejemplo, una SIR de 105 en TR indica que el tipo de cáncer es un 5% más frecuente que en la población general.

Normalmente, el dato se expresa en ratio pura, de manera que una SIR de 1,5 significaría que un determinado tumor es un 150% más frecuente que en población general.

- *Standardized mortality ratio* (SMR) = casos observados/casos esperados \times 100

Define si la muerte por cáncer es más o menos frecuente que en la población general ajustada por edad y sexo.

- Riesgo relativo (RR) = momento determinado (estático)

Cociente entre 2 probabilidades (cuánto más probable es que suceda un evento). Por ejemplo, un RR de 3 en TR con respecto a población general indica que el riesgo de presentar un tipo de cáncer es 3 veces más probable en pacientes con TR que en la población general.

- *Odds ratio* (OR) = momento determinado (estático)

Cociente entre *odds* (cuántas veces más sucede el evento); se usa cuando el evento es poco frecuente. Por ejemplo, una OR de 3 en TR con respecto a población general indica que un determinado tipo de cáncer se produce en 3 sujetos con TR por cada 1 de la población general.

- *Hazard ratio* (HR) = riesgo a lo largo del tiempo (dinámico)

Cociente entre riesgos instantáneos (análisis de supervivencia). Por ejemplo, una HR de 3 en TR con respecto a población general indica que un determinado tipo de cáncer es 3 veces más probable que en la población general a lo largo del tiempo.

TR: trasplante renal.

Anexo 2. Registros y bases de datos

Los registros de los que se han obtenido los datos que se exponen a lo largo del artículo son los que se detallan a continuación.

Estadounidenses

- United States Renal Data System (USRDS): registro nacional de ERC y ERCT en Estados Unidos (financiado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK]).
- United Network for Organ Sharing (UNOS): organización sin ánimo de lucro (financiada por el Gobierno) que coordina la actividad de trasplante de los centros de Estados Unidos y administra la base de datos Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), que da lugar al Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR).
- Transplant Cancer Match Study: estudio llevado a cabo por el National Cancer Institute (NCI) para analizar el riesgo de cáncer en población trasplantada (fusionando datos con el SRTR).
- Medicare Database: programa de seguro social estadounidense administrado por el Gobierno que aglutina 30-50 compañías privadas. Proporciona seguro de salud a pacientes con ERCT.

Australia y Nueva Zelanda

- Australia & New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA): registro de pacientes en diálisis y trasplantados. Todas las unidades renales de Australia y Nueva Zelanda participan en la recogida de datos.

Europeos

- Collaborative Transplant Study (CTS): registro de trasplante en el que participan más de 300 unidades en todo el mundo, con mayoría de representación europea.
- *Italiano*: no es un registro propiamente dicho, se trata de estudios multicéntricos en los que participaron varias unidades de TR italianas.
- *Sueco*: Swedish National Patient Register, registro procedente de las altas hospitalarias junto con el registro de procedimientos quirúrgicos (como el TR) fusionado con el Swedish Cancer Register.

Asiáticos

- *Hong-Kong*: Renal Registry, que contiene el 90-95% de la población de Hong-Kong en terapia renal sustitutiva (registro *online*).
- *Taiwán*: National Health Insurance Research Database (NHIRD), base de datos nacional que incluye el 99% de la población.

ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; TR: trasplante renal.

Evaluación y detección precoz del cáncer antes y después del trasplante renal

Álex Gutiérrez-Dalmau¹, Marisa Agüera Morales², Sonia Cillero Rego³, Ana Fernández⁴, Antonio Franco Esteve⁵, Teresa García Álvarez⁶, Gonzalo Gómez Marqués⁷, Enrique Luna⁸, Francisco Llamas⁹, Alicia Mendiluce Herrero¹⁰, Miguel Ángel Muñoz Cepeda¹¹, Ana Ramos Verde¹²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

² Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Córdoba

³ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña

⁴ Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

⁵ Servicio de Nefrología, Hospital General de Alicante, Alicante

⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz

⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

⁸ Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital General de Albacete, Albacete

¹⁰ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

¹¹ Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

¹² Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):37-54

RESUMEN

La evaluación de los candidatos al trasplante renal incluye aspectos médicos, quirúrgicos, inmunológicos y psicosociales, con el objetivo de conocer los beneficios y riesgos del trasplante en cada paciente y, por tanto, su indicación. Las pruebas de cribado o detección precoz del cáncer son parte esencial de esta evaluación. A su vez, la detección precoz del cáncer debe ser un punto de especial atención en el seguimiento del paciente trasplantado, ya que el cáncer presenta en este subgrupo de pacientes un mayor riesgo y agresividad, y es una de sus principales causas de muerte. De la aplicación de las estrategias sistemáticas de detección precoz del cáncer se espera una reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas al cáncer; sin embargo, es probable que el rendimiento de las pruebas de detección precoz del cáncer, sus riesgos y sus beneficios, a través de los años de vida ganados, estén sustancialmente modificados en la población de pacientes antes y después de recibir un trasplante renal. Desafortunadamente, carecemos de estu-

dios de diseño, metodología y calidad adecuados para elaborar recomendaciones de detección precoz del cáncer pre- y postrasplante basadas en un nivel suficiente de evidencia, por lo que hay que asumir en gran parte las recomendaciones establecidas para la población general. Existe una sólida evidencia del beneficio del cribado sistemático de la población general para el cáncer de colon, mama, y cérvix, mientras que en el cáncer de pulmón es aplicable solo a individuos de riesgo, y no se recomienda el cribado sistemático en el cáncer de próstata. Además de estos tumores, en la población pre- y postrasplante existen recomendaciones de cribado para el cáncer renal, cutáneo, anogenital, urotelial, hepatocelular y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

También se aborda en esta revisión del Grupo Prometeo la delicada evaluación pretrasplante del paciente con antecedentes de un cáncer en remisión. En el momento actual, las recomendaciones de retraso en la indicación de trasplante renal en estos pacientes se hacen bajo varios presupuestos escasamente respaldados por la evidencia, y se desconoce el impacto global en la mortalidad que tienen estas recomendaciones sobre este grupo de pacientes. A juicio del Grupo Prometeo, las recomendaciones genéricas según el tipo y el estadio del tumor deben ser combinadas con un abordaje individualizado caso por caso, con la participación de un oncólogo. Del mismo modo, la exclusión definitiva de la posibilidad de tras-

Correspondencia: Álex Gutiérrez-Dalmau
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.
agutierrezd@salud.aragon.es

plante debe formularse tras un examen individualizado de la estirpe y estadio tumorales, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico global del paciente.

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Introducción y conceptos generales

El trasplante renal es el tratamiento de elección en el paciente que precisa tratamiento renal sustitutivo y, por tanto, su indicación se debe plantear en todo paciente que alcanza fases avanzadas de enfermedad renal crónica (ERC). La evaluación de los candidatos al trasplante renal incluye aspectos médicos, quirúrgicos, inmunológicos y psicosociales, con el objetivo de conocer la indicación del procedimiento, así como una aproximación lo más detallada posible a los beneficios y riesgos del trasplante en cada paciente, que deberán ser trasladados a este para una toma informada de decisiones.

Las pruebas de cribado o detección precoz del cáncer (DPC) son parte esencial de esta evaluación por varias razones. El cáncer es una de las principales causas de muerte entre los pacientes trasplantados renales^{1,2}; los pacientes trasplantados poseen un mayor riesgo de sufrir un cáncer y morir por cáncer que la población general³⁻⁵ y, además, el desarrollo de un cáncer tras el trasplante es un desafío terapéutico con peor pronóstico que en la población general⁶⁻⁸.

A la luz de estos argumentos, parecería lógico asumir que la DPC en el candidato a trasplante renal, o bien en el seguimiento del paciente trasplantado, debería conseguir una mejoría de los resultados en estas poblaciones. Sin embargo, se carece de pruebas sólidas para sostener esta afirmación. A pesar de la importancia crucial de esta patología en estas poblaciones, no hay estudios de diseño, metodología y calidad adecuados para elaborar recomendaciones basadas en un nivel suficiente de evidencia en todos estos aspectos⁹. En pacientes trasplantados de hígado, 2 estudios europeos de carácter retrospectivo han sido capaces de demostrar, en pacientes sometidos a programas intensivos de DPC, una tasa mayor de detección de tumores en estadios precoces, de detección global de cáncer y de mejorías de supervivencia global, y en uno de ellos de reducción en la mortalidad asociada a cáncer no cutáneo^{10,11}. Desafortu-

nadamente, estas experiencias no se han validado en estudios prospectivos.

Aspectos específicos de la detección precoz del cáncer en pacientes antes y después del trasplante renal

La DPC persigue el diagnóstico temprano del cáncer, en un estadio de la enfermedad en el que el tratamiento podría ser menos agresivo y se podrían esperar mejores tasas de curación reduciendo, por tanto, la morbilidad y la mortalidad del cáncer. Sin embargo, las estrategias de DPC se asocian invariablemente no solo a beneficios, sino también a riesgos en la población en la que se aplican. Es muy probable que el rendimiento de las pruebas de DPC, sus riesgos y sus beneficios, a través de los años de vida ganados, estén sustancialmente modificados en la población de pacientes antes y después de recibir un trasplante renal respecto a la población general.

En primer lugar hay que tener en cuenta que estas poblaciones están sometidas a riesgos competitivos de enfermedad y mortalidad, que limitan tanto la calidad de vida como la esperanza de vida de estas poblaciones y, por tanto, el beneficio esperado de la DPC². Por otro lado, estos pacientes presentan un riesgo incrementado de cáncer, especialmente postrasplante, y, por tanto, cabría suponer un mejor rendimiento de las pruebas de DPC en una población con mayores tasas de cáncer. Desafortunadamente, carecemos de datos rigurosos en estas poblaciones de sensibilidad, especificidad o seguridad de la mayor parte de las pruebas de cribado del cáncer empleadas de forma habitual. Finalmente, hay que considerar que el comportamiento biológico del cáncer y la eficacia y seguridad del tratamiento oncológico en el paciente afectado de ERC avanzada o en diálisis, o en el trasplantado renal, podrían ser sustancialmente diferentes a los de la población general, por lo que estos serían modificadores relevantes de los beneficios y riesgos esperados de la DPC⁷.

Cabe esperar de las recomendaciones establecidas en población general un rendimiento comparable en los pacientes pre- o postrasplante en la medida en que más se ajusten a los siguientes factores: una mayor esperanza de vida, una menor comorbilidad y riesgos competitivos, un mayor riesgo de cáncer, tanto del paciente como el incremento de riesgo es-

pecífico para determinada estirpe tumoral, un incremento de la agresividad de la neoplasia y, finalmente, una sensibilidad, especificidad y seguridad del test de cribado empleado similares a las de la población general^{12,13}.

Estrategias y recomendaciones de la detección precoz del cáncer pretrasplante y postrasplante renales

A pesar de la ausencia de una evidencia robusta, la prevalencia y gravedad del cáncer en los pacientes con ERC

avanzada o en diálisis y postrasplante renal aconseja la adopción de diferentes estrategias de DPC (tabla 1). Ante la falta de protocolos específicamente validados en estos grupos específicos de pacientes, se sugiere el seguimiento de las recomendaciones de DPC elaboradas para la población general (tabla 2)¹⁴⁻¹⁷.

Frente a este principio general, es obvio que las recomendaciones de DPC deben individualizarse para cada paciente en función de sus antecedentes y circunstancias¹⁸. En general, cuanto mayor es la esperanza de vida del paciente, mayor es el riesgo de cáncer y menor el de sufrir conse-

Tabla 1. Adaptaciones específicas a la población de pacientes pre- y postrasplante renal de las recomendaciones generales de cribado del cáncer en población general (PG)

Tumor	Recomendación
Cáncer colorrectal	<ul style="list-style-type: none"> • Es válido seguir las recomendaciones de PG • Se sugiere elegir la colonoscopia como el método preferido de cribado, por delante de la SOH • En pacientes trasplantados se sugiere adelantar la edad de cribado a los mayores de 40 o 45 años
Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja seguir las recomendaciones de PG, tanto en pacientes en lista de espera como tras el trasplante renal • En mujeres trasplantadas se recomienda iniciar el cribado con mamografía desde los 40 años de edad • Se sugiere detener el cribado, incluso antes de los 70 años, según el estado de salud y pronóstico de cada paciente
Cáncer de cuello uterino	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja seguir como mínimo exigible las recomendaciones de PG • En mujeres trasplantadas se aconseja intensificar los programas de cribado acortando el intervalo entre test (anual o bianual) • En mujeres trasplantadas se sugiere un inicio más precoz del cribado con citología (a los 18 años de edad)
Cáncer de próstata	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja seguir las recomendaciones de PG, tanto en pacientes en lista de espera como tras el trasplante renal • En pacientes de edad avanzada, elevada comorbilidad y/o riesgos competitivos, la DPC de próstata se asocia a un riesgo mayor de retraso o imposibilidad de acceso al trasplante renal
Cáncer de pulmón	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja seguir las recomendaciones de PG, tanto en pacientes en lista de espera como tras el trasplante renal
Cáncer renal	<ul style="list-style-type: none"> • Pretrasplante: ecografía abdominal bianual • Postrasplante: ecografía abdominal bianual si el paciente tiene factores de riesgo añadidos: enfermedad renal quística adquirida (QRA), esclerosis tuberosa, poliquistosis renal, antecedentes de cáncer renal, receptor varón o de raza afroamericana, tabaquismo, edad avanzada en receptor y/o donante, tiempo en diálisis pretrasplante incrementado o antecedentes de rechazo agudo en el primer año postrasplante

(Continúa)

Tabla 1. Adaptaciones específicas a la población de pacientes pre- y postrasplante renal de las recomendaciones generales de cribado del cáncer en población general (PG) (Cont.)

Tumor	Recomendación
Cáncer cutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Informar a los pacientes de que su riesgo de cáncer cutáneo es muy elevado si poseen alguno de los siguientes factores de riesgo: piel clara, residencia en países con altos niveles de radiación solar, ocupación profesional o recreativa con niveles elevados de exposición solar, exposición solar intensa en la infancia y/o antecedentes de cáncer cutáneo o no cutáneo • Se sugiere a los pacientes realizar una autoexploración periódica (mensual) de la aparición de nuevas lesiones cutáneas • Se sugiere una exploración cutánea anual por un profesional cualificado (preferentemente un dermatólogo) • Se recomienda que los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo deben ser seguidos de forma regular, al menos anual, por un dermatólogo
Cáncer urotelial	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja realizar citología y cistoscopia previa a la inclusión en LE en pacientes cuya causa de ERC se relacione con un incremento de cáncer urotelial
Cáncer hepatocelular	<ul style="list-style-type: none"> • Ni siquiera en individuos de riesgo puede realizarse recomendación específica • En todo caso, en pacientes con cirrosis hepática y en aquellos con hepatitis crónica activa por VHC y VHB, podría ser aceptable la realización de ecografía y determinación de alfafetoproteína de forma anual o semestral
Cáncer anogenital	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja utilizar las visitas de cribado del cáncer de cérvix para realizar un examen externo de las zonas anal y vulvar
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Se aconseja disponer de la serología de VEB de forma anticipada al trasplante renal • Se sugiere monitorizar la carga viral de VEB en individuos seronegativos frente a VEB que reciben un órgano de un donante con serología positiva. Se sugiere la determinación de la carga viral de VEB en la primera semana postrasplante, mensualmente durante los primeros 3-6 meses y trimestralmente hasta el primer año

DPC: detección precoz del cáncer; ERC: enfermedad renal crónica; LE: lista de espera; QRA: quistosis renal adquirida; SOH: sangre oculta en heces; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

cuencias indeseables derivadas del cribado, mayor es la probabilidad de beneficio de la DPC y, por tanto, con más fortaleza puede justificarse.

Como primer paso y aun con todas las incertidumbres mencionadas, es necesario concienciar a los pacientes, y también al personal sanitario que los atiende, de la importancia del seguimiento de las recomendaciones de DPC aplicables a la población general. Los datos disponibles sugieren que el cumplimiento de los programas de DPC es muy inferior a lo recomendado, tanto en población afectada de ERC avanzada o en diálisis como en postrasplante^{19,20}.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres (tras el de mama) y el tercero en varones, y en global es la primera causa de cáncer en la población general²¹. La mayoría de los tumores de colon son adenocarcinomas, que se originan a partir de la mucosa y se localizan principalmente en el colon izquierdo y distal. Aproximadamente, el 80% de los casos son esporádicos y un 20% tiene influencia genética; dentro de estos últimos, las 2 entidades más importantes son el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar. La presencia de un

Tabla 2. Recomendaciones de detección precoz del cáncer en población general sin factores de riesgo adicionales

Cáncer	Población	Test o procedimiento	Periodicidad
Cáncer colorrectal	Varones y mujeres > 50 y < 75 años, con expectativa de vida > 10 años	Detección de SOH (test inmunohistoquímico u otro de alta sensibilidad)	Anual
	<ul style="list-style-type: none"> Se acepta extender el cribado a > 75 años si la esperanza de vida > 10 años 	Sigmoidoscopia o colonoscopia virtual o enema baritado	Cada 5 años
		Colonoscopia	Cada 10 años
Cáncer de mama	Mujeres > 20 años	Exploración clínica mamaria	Cada 3 años
	Mujeres > 50 y < 70 años	Mamografía	Cada 2 años
	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda desde los 40 años en las más recientes GC Se acepta extender el cribado a > 70 años con buena esperanza de vida 		Se recomienda como anual en las más recientes GC
Cáncer de cuello uterino	Mujeres > de 20-25 y < 30 años (independientemente del inicio de la actividad sexual)	Citología líquida o convencional	Cada 3 años
	Mujeres de 30 a 65 años	Cotest; citología y test de detección de VPH	Cada 5 años
	Detener el cribado en > 65 años sí 2 cotest negativos de forma consecutiva		
	Mujeres > 65 años nunca estudiadas	Citología	Test único
Cáncer de próstata	No se recomienda cribado sistemático poblacional	Examen digital y determinación de PSA	Cada 2 años o hasta 10 años dependiendo del PSA inicial
	Varones ≥ 50 años con expectativa de vida > 10-15 años, solo tras decisión informada		
Cáncer de pulmón	Varones y mujeres de 55 a 75 años con: <ul style="list-style-type: none"> Buen estado de salud, y Tabaquismo activo o exfumadores de < 15 años, y Exposición 30 paquetes-año 	TC torácica de baja dosis de radiación	Anual

GC: guía clínica; PSA: antígeno específico prostático; SOH: sangre oculta en heces; TC: tomografía computarizada; VPH: virus del papiloma humano.

familiar afectado de CCR en primer grado duplica el riesgo o lo cuadruplica si el diagnóstico es antes de los 60 años²¹.

En población general existe una sólida evidencia del beneficio del cribado del CCR^{21,22}. El inicio del cribado del CCR se sitúa a los 50 años de edad, y debe extenderse hasta los 75 años en pacientes con expectativa de vida superior a 10 años, aunque se acepta que la edad a la que se debe detener el cribado podría ampliarse en función del pronóstico vital del paciente. La estrategia aceptada es la detección de sangre oculta en heces (SOH) de forma anual, mediante test de alta sensibilidad (test inmunohistoquímico), o sigmoidoscopia o colonoscopia virtual o enema baritado cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años. Los pacientes con síntomas sugestivos de CCR, antecedentes personales o familiares de primer grado de CCR de aparición temprana, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Lynch requieren un abordaje distinto debido a su mayor riesgo^{21,22}.

En cuanto a la población con ERC pretrasplante, diversos estudios retrospectivos y de un solo centro hallan una frecuencia de pólipos adenomatosos y lesiones cancerosas al menos similar a la de la población general²³⁻²⁵. En estos trabajos, la realización de la colonoscopia en estas poblaciones parece segura, con una tasa muy baja de complicaciones¹; por otra parte, el rendimiento de la prueba no parece estar comprometido de forma significativa, aun teniendo en cuenta que el paciente con ERC 4-5 puede presentar dificultades en la preparación intestinal, un requerimiento clave en la obtención de una colonoscopia de calidad²⁶. Desafortunadamente, estos datos no pueden extrapolarse a la población de pacientes en diálisis peritoneal, ya que en la mayor parte de estos estudios ha sido excluida o no ha sido adecuadamente representada y, por tanto, no se dispone de datos suficientes sobre el rendimiento ni la seguridad de la colonoscopia.

Postrasplante renal, el cáncer de colon es más frecuente que en población general, especialmente en menores de 50 años^{3,5,27,28}, de modo que en esta población se refuerza la idea de que la detección precoz podría ser beneficiosa por encima de los riesgos, e incluso el cribado podría extenderse a la población trasplantada de 35-50 años^{16,29}. La colonoscopia detecta una elevada prevalencia de lesiones avan-

zadas en población mayor 50 años, y su rendimiento y seguridad no parecen estar alterados respecto a población general³⁰.

La mayor parte de los programas de cribado del CCR en población general aplican, de forma secuencial, la detección de SOH, y ante su positividad, la realización de colonoscopia. Este esquema podría ser menos válido en pacientes pre- y posttrasplante renal. Incluso los modernos test de detección de SOH parecen presentar una menor especificidad en el paciente con ERC avanzada y en diálisis, debido a disfunción plaquetaria, tratamientos antiagregantes y anticoagulantes, angiодisplasia, etc., y también una menor sensibilidad²⁵.

Postrasplante, el rendimiento de los test de detección de SOH parece similar al obtenido en población general; sin embargo, dado el peor pronóstico y gravedad del cáncer en esta población, cabe cuestionarse también si la colonoscopia no debería ser el método preferido de cribado en receptores de trasplante renal. En un estudio de calidad, que comparó el rendimiento del test inmunohistoquímico de SOH frente a la colonoscopia en 229 pacientes receptores de trasplante renal. El test de SOH mostró una pobre sensibilidad, pero razonable especificidad. Para detectar una lesión de CCR avanzado se precisaron 8 colonoscopias directas, o 3 colonoscopias tras un test IHSOH positivo. No obstante, en este último supuesto, un 69% de los CCR no se habría detectado³⁰.

Desde un punto de vista de coste-eficacia y coste-utilidad, el grupo australiano liderado por Germanie Wong realizó un análisis según modelos probabilísticos de Markov del rendimiento de una estrategia de detección precoz de CCR mediante test inmunohistoquímico de SOH anual frente a la no realización de cribado, en una población virtual de 1.000 pacientes en diálisis, en lista de espera (LE) y posttrasplante. Según este análisis, el cribado de CCR reduce la mortalidad por cáncer y es coste-eficaz en esta población, aunque el umbral de coste por año de vida ganado y ajustado a calidad de vida está por encima de lo usualmente aceptado. Es importante destacar que el cribado resulta tanto más ventajoso cuanto mejor es la esperanza de vida de la población estudiada y, por ello, está más claramente indicado en pacientes en LE y trasplantados, frente al co-

lectivo global de pacientes en diálisis³¹. Una respuesta definitiva a todas estas incertidumbres podría estar disponible cuando se conozcan los resultados del estudio DETECT, específicamente diseñado para obtener datos sobre la eficacia y eficiencia del cribado del CCR³².

Como conclusión de todos los datos citados se acepta que tanto en pretrasplante como en postrasplante se sigan las recomendaciones de detección precoz del CCR formuladas para población general. Debido a las limitaciones de los métodos alternativos de cribado en cuanto a sensibilidad y especificidad, se sugiere la colonoscopia como el método preferido de cribado, especialmente en pacientes trasplantados renales. En estos últimos, dados el incremento de riesgo y la mayor agresividad de la enfermedad, podría estar justificado rebajar la edad de inicio del cribado del CCR a menores de 50 años, y se sugiere la aplicación del cribado desde los 40 o 45 años.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres de la población general; constituye la primera causa de muerte prematura por cáncer y, por tanto, de años de vida perdidos en este grupo poblacional³³. Los programas de DPC de mama están fuertemente respaldados por la evidencia científica, aunque existen pequeñas diferencias en el diseño de dichos programas, relativas a la edad de inicio o la frecuencia de los test de cribado^{22,34}.

Actualmente, en España se acepta de forma mayoritaria la utilización de la mamografía bianual junto a la exploración clínica, desde los 50 años de edad y hasta los 70³⁴. Sin embargo, en diversas comunidades autónomas españolas y en otras guías internacionales se tiende a un inicio más precoz del cribado de cáncer de mama^{22,34}. En concreto, las últimas guías de la American Cancer Society establecen el inicio del cribado mediante mamografía a los 40 años, que deberá realizarse de forma anual, sin establecerse un límite claro de edad para detener el cribado, sino que este límite estará fijado por las expectativas de vida de cada paciente. Con anterioridad a la edad de inicio de la mamografía periódica, se recomienda la exploración clínica mamaria cada 3 años, y desde los 20 años de edad²². Pacientes con alte-

raciones genéticas asociadas a un mayor riesgo de cáncer de mama (p. ej., mutación del gen *BRCA2*), historia familiar o historia de exposición a radiación ionizante (p. ej., radioterapia), entre otros, requieren un abordaje distinto debido a su mayor riesgo.

En los pacientes con ERC avanzada, en diálisis o tras el trasplante renal, la incidencia y riesgo del cáncer de mama son similares a los de la población general, aunque quizá la agresividad de la enfermedad sea mayor, especialmente en pacientes trasplantadas³⁵. En cuanto al rendimiento de la mamografía, parece similar en pacientes candidatas al trasplante y trasplantadas frente al de la población general en mujeres de 40 a 50 y mayores de 50 años de edad, por lo que parecería razonable utilizar la misma estrategia de DPC³⁶. Existen, sin embargo, dudas razonables respecto a si la DPC de cáncer de mama en estas poblaciones ofrece las mismas ventajas de supervivencia que en la población general. Diferentes trabajos no encuentran beneficios relevantes de supervivencia al aplicar mediante modelos probabilísticos una estrategia de DPC de mama mediante mamografía anual en mujeres de 50 a 59 años en diálisis, por lo que no se recomendaría el cribado en esta población³⁷. Aun en ausencia de buenas estimaciones, el análisis cambia al mejorar las expectativas de supervivencia, mediante una reducción de la comorbilidad y de los riesgos competitivos, por lo que los resultados deberían ser diferentes en el segmento de mujeres en diálisis que son incluidas en LE, y aún más en pacientes trasplantadas con buen estado de salud y esperanza de vida³⁸.

Por todo ello, y aun con las incertidumbres mencionadas, actualmente se aconseja el seguimiento de las recomendaciones de DPC de mama establecidas en la población general, tanto en pacientes en LE como tras el trasplante renal. Dada su mayor agresividad postrasplante, se sugiere la posibilidad de un inicio más precoz del cribado en mujeres trasplantadas, tal y como han establecido recientemente diversos programas de DPC de cáncer de mama en población general²². Se sugiere, por tanto, el cribado mediante mamografía desde los 40 años de edad en mujeres trasplantadas. Como ya se ha citado, no existe una edad límite a la que detener la DPC de mama, aunque actualmente la mayor parte de programas detienen su aplicación a los 70 años. Tanto pre- como postrasplante, se sugiere la posi-

bilidad de individualizar esta decisión al estado de salud y pronóstico de cada paciente, lo que posiblemente resulte en una detección más precoz que en la población general del seguimiento mediante mamografía.

Cáncer de cuello uterino

El cáncer cervical o cáncer de cuello uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado claramente su eficacia, puesto que su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas, cuyo diagnóstico y tratamiento evitan su progresión a carcinoma invasivo³⁹. Por otra parte, múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirma al virus del papiloma humano (VPH) como agente causal de la práctica totalidad de los casos de CCU y de sus lesiones precursoras, por lo que las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

Actualmente, el cribado de CCU presenta cierta heterogeneidad en España y en el ámbito internacional³⁴. En general se recomienda un inicio del cribado entre los 21 y 25 años de edad, incluso de forma independiente del inicio o no de las relaciones sexuales. Desde esa edad y hasta los 29 años se recomienda el cribado mediante citología líquida o convencional cada 3 años. A partir de los 30 y hasta los 65 años de edad se recomienda preferentemente el cribado mediante el denominado cotest, citología cervical y test de detección de VPH de forma simultánea cada 5 años. También se aceptaría, aunque con un grado menor de recomendación, la citología aislada, también cada 5 años. A partir de los 65 años se recomienda interrumpir el cribado si 3 citologías o 2 cotest son negativos de forma consecutiva, y en mujeres mayores de 65 años que nunca hayan sido estudiadas se recomienda la realización de una única citología^{22,39}.

Existen escasas evidencias sobre el riesgo de CCU en mujeres con ERC pretrasplante, pero aparece ya un claro in-

cremento de riesgo en población en diálisis, y está fuertemente demostrado que el cáncer de cervix es más frecuente y agresivo en población trasplantada³⁻⁶. Cuando diversos trabajos han sometido a examen a mujeres con trasplante renal, la tasa de lesiones detectadas en la citología es unas 3 veces superior a la hallada en población general y la prevalencia de infección por el VPH es también mayor⁴⁰.

Aunque no hay evidencias directas de los costes, riesgos y beneficios de las estrategias de cribado del CCU, los análisis de coste-eficacia y coste-eficiencia mediante modelos probabilísticos muestran un programa de DPC de cervix mediante citología anual en una población de mujeres trasplantadas de 18 a 69 años de edad, el beneficio en supervivencia obtenido parece coste-efectivo y se obtiene una reducción de mortalidad específica por cáncer. De hecho, los datos de un mayor riesgo de enfermedad invasiva en población trasplantada renal aconsejan un inicio de los programas de DPC de cervix con antelación a los 21 años, y se acercan a los 18 años de edad⁴¹. Pese a todas estas evidencias es muy llamativo que el porcentaje de mujeres trasplantadas que cumplen las recomendaciones del cribado del cáncer de cervix es muy bajo^{40,42}.

El Grupo Prometeo, como conclusión a estos datos, recomienda que en pacientes en LE y tras el trasplante renal se sigan, como mínimo, las directrices de DPC de cervix establecidas en la población general. Dado el incremento de riesgo y agresividad del cáncer cervical en población trasplantada renal, se sugiere intensificar los programas de DPC cervical incrementando la periodicidad de los test de detección, que en condiciones habituales se harían cada 3 o 5 años, a una frecuencia anual o bianual. Por los mismos argumentos, se sugiere adelantar el inicio de los programas de DPC del cáncer de cervix a los 18 años de edad en esta población.

Cáncer de próstata

En la población general, el cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más frecuente en varones por encima de los 70 años, con un peso creciente en términos de coste y morbimortalidad en sociedades con una proporción también creciente de población anciana⁴³. Las estrategias sis-

temáticas de DPC de próstata en población general han sido y son una cuestión extremadamente controvertida y sujeta a diversos cambios, fundamentalmente debido a la dificultad en demostrar que las diversas estrategias propuestas se hayan traducido en beneficios de mortalidad que superen a los riesgos y costes potenciales del cribado⁴³. Mientras que algunas guías sostienen que un número sustancial de pacientes con enfermedad agresiva no será detectado, otras guías prefieren evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento con un beneficio inexistente o marginal de supervivencia^{22,44}.

Actualmente, las últimas guías de la European Association of Urology no recomiendan una estrategia sistemática de cribado poblacional y sí evitar cualquier maniobra de diagnóstico precoz si la esperanza de vida es menor a 10 años. Como estrategia oportunista de DPC de próstata se recomienda, en varones mayores a 50 años y con una expectativa de vida superior a 10 o 15 años, la vigilancia activa solo tras información y decisión compartida con el paciente. En este grupo poblacional se aconsejaría el examen digital y la determinación del antígeno específico prostático (PSA) de forma bianual. Según el PSA inicial, en individuos sin riesgo adicional, la siguiente determinación de PSA podría posponerse a los 8-10 años⁴⁴.

La identificación de los individuos que más podrían beneficiarse de un diagnóstico precoz es también importante para la toma de decisiones. Entre estos individuos se encontrarían varones mayores de 50 años, afroamericanos, con historia familiar de cáncer de próstata, o con determinación de PSA > 1 ng/ml a los 40 años, o > 2 ng/ml a los 60 años. Aproximadamente, un 50% de las lesiones detectadas no precisarían tratamiento. Desvincular la detección precoz de la decisión de tratamiento activo parece la mejor forma de obtener un beneficio del diagnóstico precoz evitando el sobretratamiento^{22,44}.

El cáncer de próstata no muestra un incremento de riesgo en el paciente con ERC avanzada o trasplante renal, aunque el comportamiento es más agresivo en población inmunosuprimida^{3-6,45}. Al igual que en población general, la DPC de próstata en el pre- o postrasplante es un terreno de controversia. Adicionalmente a las consideraciones ya mencionadas en población general sobre los riesgos del

cribado, hay riesgos específicos para esta población, especialmente en pacientes afectados de ERC y en diálisis antes del trasplante renal. En este colectivo, el cribado se ha asociado a retrasos en la inclusión en LE por falsos positivos, a retraso en el trasplante hasta alcanzar un intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento de un cáncer de próstata detectado en el cribado, e incluso a un menor acceso al trasplante debido a deterioros en el estado de salud asociados al aplazamiento del trasplante. Todo ello sabiendo que el impacto sobre la mortalidad a 5 años por el retraso en el acceso al trasplante puede ser mayor que el impacto del propio cáncer de próstata⁴⁶.

Tras el análisis de todas estas consideraciones, el Grupo Prometeo recomienda seguir en la población afectada de ERC avanzada y en diálisis, para su acceso al trasplante renal, y posteriormente al trasplante, las mismas recomendaciones que en la población general. Previamente a la inclusión en LE o el acceso al trasplante, y especialmente en pacientes de edad avanzada, elevada comorbilidad y/o riesgos competitivos, se sugiere informar más exhaustivamente de los riesgos específicos asociados a las estrategias de DPC de próstata (retraso en el acceso y disminución de la probabilidad de trasplante), antes de proceder a cualquier maniobra de diagnóstico precoz.

Cáncer renal

No existe indicación de ninguna estrategia sistemática de DPC renal en población general. Sin embargo, el cáncer renal es mucho más frecuente en población en LE y trasplantada renal respecto a la población general, en parte debido a la existencia de un solapamiento epidemiológico y etiológico de ambas entidades³⁻⁶. Es muy llamativo el hecho de que se produce una distribución bimodal del cáncer renal postrasplante: un primer pico de incidencia en el primer año postrasplante, con un incremento de riesgo de hasta 10 veces respecto a población general, posiblemente reflejando la presencia de tumores no detectados en la evaluación pretrasplante, y un segundo pico en torno a 5 hasta 15 años postrasplante⁴⁷.

Existen diversos factores de riesgo conocidos para el cáncer renal, como el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión

arterial, los factores genéticos, la exposición a diversos tóxicos y el consumo de analgésicos (incluyendo antiinflamatorios no esteroideos y acetaminofeno), la quistosis renal adquirida (QRA), la esclerosis tuberosa y los antecedentes de cáncer renal. Recientemente, la poliquistosis renal se ha identificado también como un factor de riesgo relevante para el cáncer renal, aunque existen evidencias contradictorias al respecto⁴⁸. En la población postrasplante se han identificado además, y de forma específica, otros factores de riesgo añadidos: el tiempo en diálisis (independientemente de la QRA), la edad avanzada en receptor y donante, el sexo masculino, la raza afroamericana y los antecedentes de rechazo agudo durante el primer año postrasplante^{49,50}.

Diversas guías clínicas recomiendan la DPC renal tanto pretrasplante, mediante ecografía anual, como postrasplante, mediante ecografía bianual^{14,16}. No obstante, no existen evidencias de que estas estrategias reduzcan la mortalidad. Aplicando métodos de análisis de coste-eficacia mediante modelos probabilísticos, una estrategia de DPC del cáncer renal mediante ecografía bianual en una población de pacientes trasplantados no resulta coste-eficaz y reduce solo marginalmente la mortalidad específica por cáncer⁵¹, de modo que para diversos autores que específicamente han revisado este aspecto la DPC renal no puede recomendarse de forma sistemática^{19,51}. Sin embargo, la selección de la población sobre la base de la presencia de factores de riesgo para cáncer renal, y especialmente por la presencia de quistes sobre los riñones nativos, podría cambiar favorablemente los resultados de este análisis⁵⁰. De hecho, está claramente demostrado que los pacientes con quistes renales pretrasplante presentan una incidencia de cáncer renal postrasplante desproporcionadamente alta de forma precoz, y con incremento de la mortalidad del paciente^{49,50}.

Como resultado de estos datos y su análisis, el Grupo Prometeo formula diversas pautas en la DPC renal. Se recomienda el cribado de la población pretrasplante mediante ecografía abdominal, que habría de repetirse con periodicidad bianual en caso de permanencia prolongada en diálisis. En la población postrasplante, actualmente no existen evidencias para recomendar la DPC renal mediante ecografía de periodicidad bianual en todos los pacientes trasplan-

tados. Sin embargo, sí se recomienda dicha estrategia en los pacientes con factores de riesgo para cáncer renal, lo cual incluiría a un amplio porcentaje de la población trasplantada. Como factores de riesgo se considerarán especialmente:

- Enfermedad renal quística adquirida, esclerosis tuberosa y poliquistosis renal.
- Antecedentes de cáncer renal.
- Receptor varón o de raza afroamericana.
- Tabaquismo.
- Edad avanzada en receptor y/o donante.
- Tiempo en diálisis pretrasplante incrementado.
- Antecedentes de rechazo agudo en el primer año postrasplante.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PLTD), con su amplio abanico de expresión clinicopatológica, es una entidad característica de la población trasplantada, en la que no se pueden establecer paralelismos con la población general. No se dispone de un test que permita la detección precoz de esta patología, pero sí se conocen diversos factores de riesgo. Aunque estrictamente no forma parte de la DPC, se considera que la evaluación de las estrategias de detección y seguimiento de marcadores de riesgo podría potencialmente facilitar un diagnóstico precoz de la enfermedad, reducir su mortalidad o impedir su desarrollo.

Los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de la PLTD son el grado de inmunosupresión y el estatus serológico para el virus de Epstein-Barr (VEB). Como factores de riesgo adicionales pueden tenerse en cuenta la raza caucásica y una menor edad al trasplante^{52,53}. De entre todos ellos, el VEB emerge como uno de los factores más potentes para la predicción del riesgo de desarrollo de PLTD, aunque se debe recordar que el patrón de incidencia en el tiempo de la PLTD es bimodal, y los casos tardíos son frecuentemente negativos para el VEB⁵⁴.

Dado el papel preponderante del VEB en la génesis de la PLTD, se ha especulado con que la monitorización de

la replicación del VEB podría constituir un instrumento valioso, en términos de capacidad de predicción del desarrollo de PLTD, o de guía para cambios de abordaje del paciente que se traduzcan en una reducción de incidencia o severidad de la PLTD. Pese a ello, los datos disponibles sobre ello son limitados. Diversos estudios de carácter retrospectivo han sido capaces de demostrar que tanto la carga viral persistentemente elevada del VEB como el pico de la carga viral podrían seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de recurrencia de PLTD⁵⁵⁻⁵⁷. Una vez detectados los individuos con riesgo incrementado, la modulación del tratamiento inmunosupresor, o incluso la administración de rituximab, podría evitar el desarrollo de PLTD^{58,59}.

El Grupo Prometeo establece diversas consideraciones en relación con la PLTD. Se recomienda disponer de la serología de VEB de forma anticipada al trasplante renal. Se sugiere monitorizar la carga viral de VEB en individuos seronegativos frente a VEB que reciben un órgano de un donante con serología positiva. Se sugiere como calendario de monitorización la determinación de la carga viral de VEB la primera semana postrasplante, mensualmente durante los primeros 3-6 meses y trimestralmente hasta el primer año postrasplante. También se sugiere la monitorización tras un episodio de rechazo agudo tratado y tras un episodio de PLTD.

Cáncer cutáneo

El cáncer cutáneo es claramente el cáncer más frecuente en la población general, y del mismo modo es también el cáncer más frecuente en la población postrasplante, en la que presenta además un fuerte incremento de riesgo respecto a la población general. De una forma mucho más atenuada, la población de pacientes afectados de ERC avanzada o en diálisis presenta también un incremento de riesgo de cáncer cutáneo. En todos estos grupos de pacientes, los cánceres cutáneos más frecuentes son el carcinoma escamoso (CCE) seguido del carcinoma basocelular (CCB)^{3,60}. Se han identificado diversos factores de riesgo para el CCE y CCB, entre los que cabe destacar: piel clara, residencia en países con altos niveles de radiación solar, ocupación profesional o recreativa con niveles elevados de exposición

solar, exposición solar intensa en la infancia y/o antecedentes de cáncer cutáneo o no cutáneo⁶⁰.

A pesar de su frecuencia, no existe en la actualidad ninguna estrategia recomendada de DPC en población general ni en diálisis^{22,61}, mientras que diferentes guías clínicas proponen diversas medidas para la DPC cutáneo en población trasplantada¹⁴⁻¹⁶. En primer lugar, se expone la necesidad de informar a los pacientes de su riesgo global de cáncer cutáneo y de los factores de riesgo adicionales que puedan presentar, como una medida que incremente su conciencia del problema y que facilite el seguimiento de las recomendaciones y revisiones periódicas que posibilitan la prevención y DPC cutáneo. La autoexploración periódica de la aparición de lesiones cutáneas sospechosas es otra de las medidas que suele citarse en dichas guías clínicas. No existen pruebas que demuestren la eficacia de esta medida, pero se recomienda, dado su bajo coste y escasos perjuicios potenciales, aunque sin duda podría tener un impacto sobre la ansiedad relacionada con la enfermedad y, por tanto, en la calidad de vida del paciente.

Sí existe un claro posicionamiento para que el paciente se someta a revisiones periódicas con exploración cutánea, que debe ser realizada por un profesional cualificado. Esta recomendación, pese a su lógica aparente, no está basada en evidencias sólidas. Sí que las hay para afirmar que el rendimiento en la detección de lesiones tumorales cutáneas es muy inferior en el médico de atención primaria o en el médico de trasplante respecto al dermatólogo, a menos que haya recibido entrenamiento específico para ello^{62,63}. Por ello se recomienda que, a menos que se disponga de un conocimiento específico y la experiencia suficiente, el paciente debe ser seguido con periodicidad por un dermatólogo. El cumplimiento de estas recomendaciones no es fácil, exige un esfuerzo asistencial significativo y la participación activa del paciente. Son necesarios programas específicos de DPC cutáneo y con la adecuada dotación asistencial para poder alcanzar las recomendaciones propuestas^{64,65}.

Uno de los factores más potentes en la predicción del riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo es el antecedente de un cáncer cutáneo. Tras el primer cáncer, el riesgo se incrementa de forma drástica, al igual que se acorta el tiempo

hasta la aparición de una nueva lesión, y el fenómeno se repite para sucesivos tumores⁶⁶. Por ello, los individuos con antecedentes de cáncer cutáneo deben ser seguidos con especial atención por un dermatólogo y con intervalos ajustados al riesgo de cada paciente, según el tipo de cáncer, el fenotipo cutáneo y el número de lesiones. Diversos trabajos han intentado establecer una guía de la periodicidad de seguimiento de estos pacientes, aunque se basan en datos retrospectivos que no pueden evaluar su eficacia^{60,66}.

Así pues, como resumen de estas evidencias, se pueden establecer diversas recomendaciones en la DPC cutáneo en el paciente trasplantado, mientras que no existen datos que sustenten una recomendación en el paciente pretrasplante. En primer lugar, se recomienda informar a los pacientes de que su riesgo de cáncer cutáneo es muy elevado si poseen alguno de los siguientes factores de riesgo: piel clara, residencia en países con altos niveles de radiación solar, ocupación profesional o recreativa con niveles elevados de exposición solar, exposición solar intensa en la infancia y/o antecedentes de cáncer cutáneo o no cutáneo. Se sugiere a los pacientes realizar una autoexploración periódica (mensual) de la aparición de nuevas lesiones cutáneas. Se sugiere una exploración cutánea anual por parte de un profesional cualificado (preferentemente un dermatólogo). Se recomienda que los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo deben ser seguidos de forma regular, al menos anual, por un dermatólogo.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en varones, y la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres⁶⁷. Pese a ello, no se aplica en la mayor parte del mundo ningún programa de DPC en población general. Desde diciembre del 2013, en Estados Unidos se estableció por primera vez una recomendación para la DPC de pulmón en individuos de riesgo. Actualmente, las guías clínicas de la American Cancer Society recomiendan aplicar la DPC de pulmón en pacientes de 55 a 75 años, con un buen estado de salud, fumadores o exfumadores en los últimos 15 años, e historia de exposición superior o igual a 30 paquetes-año. En este grupo poblacional se recomienda el cribado mediante la realización

anual de una tomografía computarizada (TC) torácica de baja dosis de radiación²².

En los pacientes trasplantados renales, el cáncer de pulmón presenta un riesgo incrementado y un pronóstico infausto, y es uno de los tumores sólidos más frecuentes^{5-7,68}. Sin embargo, las diferentes guías dirigidas a esta población no establecen recomendaciones de cribado para esta estirpe tumoral¹⁴⁻¹⁶.

A la luz de los recientes cambios en las estrategias de DPC de pulmón en población general, y con los datos mencionados acerca del incremento de riesgo en población trasplantada, el Grupo de Trabajo Prometeo cree necesario implementar estas mismas recomendaciones en pacientes pre- y postrasplante, aunque hoy en día dicha recomendación puede quedar seriamente limitada por la disponibilidad en los diferentes dispositivos asistenciales de la TC de baja exposición. Se recomienda, por tanto, la realización en individuos de riesgo (pacientes de 55 a 75 años, con una razonable expectativa de vida, fumadores o exfumadores en los últimos 15 años e historia de exposición superior o igual a 30 paquetes-año) de una TC torácica de baja exposición en la evaluación pretrasplante, y seguir postrasplante con dicha prueba con la periodicidad recomendada para este grupo de riesgo en población general.

Otros cánceres

El cáncer urotelial carece de estrategia de cribado poblacional, pero se trata de una estirpe tumoral con un claro incremento de riesgo en población tanto pretrasplante como postrasplante⁶⁹. En algunas zonas geográficas constituye uno de los tumores más frecuentes de la población trasplantada, lo cual se relaciona con la distribución de sus principales factores de riesgo: el tabaquismo, la exposición ocupacional a diversos carcinógenos y el ácido aristolóquico, y su superposición con la etiología de ERC del paciente⁷⁰. No existe ninguna evidencia que evalúe de forma adecuada el valor de una estrategia de DPC urotelial pre- o postrasplante. Pese a todo, y como acuerdo de expertos, algunas guías clínicas recomiendan realizar citología y cistoscopia previa a la inclusión en LE en pacientes cuya causa de ERC se relacione con un incremento de cáncer urotelial¹⁴.

El cáncer hepatocelular tampoco es contemplado en las estrategias de cribado poblacional sistemático, pero sí se han elaborado recomendaciones para determinados grupos de riesgo. En estos grupos se encuentran los pacientes con cirrosis hepática y aquellos con hepatitis crónica activa por VHC (virus de la hepatitis C) y VHB (virus de la hepatitis B). En la actualidad no existe consenso acerca de cuál es la estrategia adecuada en estos grupos poblacionales. Algunas guías clínicas mantienen la conveniencia de someter a estos pacientes a una estrategia de DPC hepatocelular, mediante la realización de ecografía y determinación de alfafetoproteína, de forma anual o incluso semestral⁷¹.

El cáncer anogenital muestra, respecto a la población general, un fuerte incremento del riesgo en la población trasplantada e inmunosuprimida, mientras que este efecto no se demuestra en la población pretrasplante, ya sea con ERC avanzada o en diálisis^{3-6,39}. Al igual que el cáncer cutáneo no melanoma y el cáncer de cérvix, muestra una estrecha relación patogénica con el VPH³⁹. La ausencia de una estrategia de cribado poblacional hace que con frecuencia también sea descuidado en población trasplantada. Ante la falta de programas específicos de cribado, el abordaje más factible en la población trasplantada como estrategia recomendada en la DPC anogenital es utilizar las visitas de cribado del cáncer de cérvix para realizar un examen externo de la zona anal y vulvar¹⁴⁻¹⁶.

EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DEL PACIENTE CON CÁNCER EN REMISIÓN

Indicación del trasplante renal en pacientes con cáncer en remisión

A lo largo de las últimas décadas, la edad y comorbilidad de los pacientes que acceden al trasplante renal no hace sino crecer, y con ello también se incrementa el número de pacientes con antecedentes de cáncer que son incluidos en LE de trasplante renal⁷².

La indicación de trasplante renal en un paciente con historia previa de cáncer es una decisión extremadamente compleja y sensible. En ella se enfrentan los conceptos de equidad,

de beneficio individual y de eficiencia para la distribución de un recurso escaso, junto con las incertidumbres de los riesgos y beneficios asociados al trasplante renal en este grupo de pacientes. Hemos de tener en cuenta que la historia de un cáncer en remisión, ya sea un cáncer cutáneo o uno no cutáneo, incrementa el riesgo de mortalidad global, de mortalidad específica por cáncer y de cáncer de novo posttrasplante⁷²⁻⁷⁴.

Hasta el momento actual, la indicación de trasplante renal en un paciente con historia previa de cáncer se hace bajo varios presupuestos escasamente respaldados⁷⁷. Por una parte, un mayor intervalo de tiempo entre el tratamiento de un cáncer y la realización del trasplante renal se relaciona con una menor probabilidad de recurrencia de dicha neoplasia; por otra, se asume que la inmunosupresión altera de forma invariable el riesgo de recurrencia y el pronóstico de una neoplasia en remisión¹⁴⁻¹⁷. Este último principio se basa en evidencias muy débiles. Hay que tener en cuenta que los datos sobre las tasas de recurrencia de cáncer posttrasplante y, consecuentemente, las recomendaciones del retraso en la inclusión en LE se basan en datos provenientes de registros; de entre ellos, el que proporciona mayor volumen de datos es el Cincinnati Transplant Tumor Registry. Pese al enorme valor de estos datos, su naturaleza de registro retrospectivo y de cumplimiento no sistemático los expone a deficiencias metodológicas importantes y diversos sesgos. Además, en ellos, muchos tipos tumorales poseen un número insuficiente de casos, que imposibilita hacer recomendaciones específicas. Y, por último y muy importante, los casos son correspondientes a una época histórica no comparable con la actual, tanto en la metodología diagnóstica, la estadificación, las opciones terapéuticas y el pronóstico de la neoplasia, como en las recomendaciones de cribado de la población y en las prácticas de inmunosupresión en trasplante renal^{76,77}.

Hemos de tener en cuenta, además, que el potencial beneficio del retraso en la indicación y realización del trasplante debe ser contrapesado con el perjuicio probado sobre la supervivencia del paciente que ejerce un mayor período de estancia en diálisis pretrasplante renal. De hecho, en la actualidad desconocemos el impacto global en la mortalidad que tienen estas recomendaciones sobre este grupo de pacientes.

Análisis de las actuales recomendaciones

El abordaje más habitual en las diferentes guías disponibles es la elaboración de recomendaciones sobre el período durante el cual debe posponerse la inclusión en LE y/o el trasplante desde el tratamiento curativo de un cáncer^{15,16}. Estas recomendaciones se adaptan al tipo y la estadificación del tumor, aunque de forma muy genérica (tabla 3).

Como criterio general para decidir la inclusión se establece el objetivo de un 80% de probabilidad de supervivencia a 5 años, sin que exista un análisis sobre la bondad de este objetivo más allá del acuerdo de expertos¹⁵. En el caso de las neoplasias cutáneas, existen recomendaciones recientes y detalladas para el tipo y estadio de tumor elaboradas bajo el acuerdo de expertos por el ITSCC (International Transplant Skin Cancer Collaborative)⁷⁸.

Tabla 3. Períodos de retraso en la inclusión en lista de espera o indicación de trasplante renal en pacientes con un cáncer en remisión recomendados en las diversas guías clínicas

Cáncer	Períodos recomendados (en años)		
	EBPG ^{14,17}	Estados Unidos ¹⁵	Australia ¹⁶
CBC/CEC no metastásicos (v. referencia 80)	0	0	0 (también CEC)
Carcinoma vesical in situ	1	0	0
Carcinoma cervical in situ	0	sr	0 (superficial)
GMSI	sr	sr	0
Tumor de Wilms	sr	sr	2
Linfoma	1-3	2	2
Próstata	1-2	2	0 (microscópico); 2 (resto)
Testículo	1-3; 5 (tumor metastásico)	sr	2
Tiroides	2	2	2
Endometrial	1-3	sr	sr
Renal incidental	0	0	0
Renal sintomático	2	2	5
Cervical invasivo	1-3	sr	5
Laríngeo	1-3	sr	sr
Vesical invasivo	5	2	2
Colorrectal	1-3; 5 (localizado)	0-5 según estadio	2 (estadios A y B); 5 (estadio C)
Mama	3	2-5	2 (in situ)
Melanoma	5	2-5	5
Pulmón	5	sr	2 (in situ); 5 (estadio II)
Cerebro, mesotelioma, gástrico, esófago	5	sr	sr

CBC: cáncer basocelular cutáneo; CEC: cáncer espinocelular cutáneo; EBPG: European Best Practice Guidelines; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; sr: sin recomendación.

En la revisión más reciente de las guías europeas de trasplante se hace énfasis en un enfoque ligeramente diferente. En ellas se recomienda la utilización de estas recomendaciones de forma puramente orientativa, para establecer el período de espera necesario en cada paciente tras un abordaje individualizado, en el que debe participar un grupo multidisciplinar liderado por el equipo de trasplante con la asistencia de un oncólogo^{14,17}.

Finalmente, siguiendo el criterio ya mencionado, según diversas guías, algunos tipos tumorales merecen la exclusión definitiva del paciente de la indicación del trasplante renal debido a una desproporcionada posibilidad de recurrencia, o sencillamente porque se trata de un cáncer no curado. Entre estos tipos tumorales se menciona el mieloma múltiple, el cáncer de mama avanzado (estadio III), el CCR avanzado (estadio D) y, por supuesto, cualquier cáncer no tratado o controlado¹⁵. Este concepto precisa revisión, puesto que, como ya se ha mencionado con anterioridad, las herramientas terapéuticas, diagnósticas y el pronóstico del cáncer han cambiado de forma radical en las 2 últimas décadas.

Recomendaciones del Grupo Prometeo

Podríamos concluir que, a criterio del Grupo, el abordaje actual más acertado sobre el período en que debe posponerse la indicación de trasplante en un paciente con un antecedente tumoral es que las recomendaciones genéricas según el tipo y estadio del tumor deben ser combinadas con un abordaje individualizado caso por caso, con la participación de un oncólogo, teniendo en cuenta el estadio en el paciente y el pronóstico actual del tumor en la población general. Se sugiere que el umbral mínimo del pronóstico de supervivencia exigido para cada tumor también deberá individualizarse en función de la edad, la comorbilidad y los riesgos competitivos de cada paciente.

Del mismo modo, la exclusión definitiva de la posibilidad de trasplante debe formularse tras un examen individualizado de cada caso teniendo en cuenta la estirpe y estadio tumoral, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico global del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System. Chapter 6: Transplantation. 2014. Disponible en: https://www.usrds.org/2014/view/v2_06.aspx
2. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016;2:463-9.
3. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:941-8.
4. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
5. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, Van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296:2823-31.
6. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80 Suppl 2:S254-64.
7. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a015677.
8. Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol*. 2007;8:921-32.
9. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: What is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2:S87-100.
10. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:2355-61.
11. Herrero JI, Alegre F, Quiroga J, Pardo F, Iñarrairaegui M, Sangro B, et al. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. *Clin Transplant*. 2009;23:532-6.
12. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:619-25.
13. Wong G, Li MW, Howard K, Hua DK, Chapman JR, Bourke M, et al. Health benefits and costs of screening for colorectal cancer in

- people on dialysis or who have received a kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:917-26.
14. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 2:ii1-71.
 15. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S; KHA-CARI: Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18:455-62.
 16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3: S1-155.
 17. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2099-106.
 18. Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, et al. Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999;281:2029-34.
 19. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant*. 2017;17:103-14.
 20. Acuna SA, Sutradhar R, Camacho X, Daly C, Del Giudice ME, Kim SJ, et al. Uptake of Cancer Screening Tests Among Recipients of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17:2434-43.
 21. Fisterra.com. Guías clínicas. Cáncer de colon. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-colon/>
 22. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:30-54.
 23. Saumoy M, Jesudian AB, Aden B, Serur D, Sundararajan S, Sivanathan G, et al. High prevalence of colon adenomas in end-stage kidney disease patients on hemodialysis undergoing renal transplant evaluation. *Clin Transplant*. 2016;30:256-62.
 24. AlAmeel T, Bseiso B, AlBugami MM, AlMomen S, Roth LS. Yield of screening colonoscopy in renal transplant candidates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29:423-6.
 25. Therrien A, Giard JM, Hebert MJ, Bouin M. Importance of pre-transplant colonoscopy in renal transplant recipients. *J Clin Med Res*. 2014;6:414-21.
 26. Lim YJ, Hong SJ. What is the best strategy for successful bowel preparation under special conditions? *World J Gastroenterol*. 2014;20:2741-5.
 27. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4: 905-13.
 28. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10: 1889-96.
 29. Wong G, Howard K, Craig JC, Chapman JR. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008;85:532-41.
 30. Collins MG, Teo E, Cole SR, Chan CY, McDonald SP, Russ GR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ*. 2012;345:e4657.
 31. Wong G, Li MW, Howard K, Hua DK, Chapman JR, Bourke M, et al. Health benefits and costs of screening for colorectal cancer in people on dialysis or who have received a kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:917-26.
 32. Wong G, Howard K, Chapman JR, Tong A, Bourke MJ, Hayden A, et al. Test performance of faecal occult blood testing for the detection of bowel cancer in people with chronic kidney disease (DETECT) protocol. *BMC Public Health*. 2011;11:516.
 33. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013.
 34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
 35. Webster A, Wong G, McDonald S. ANZDATA 32nd Annual Report. Chapter 10. *Cancer Report*. 2009.
 36. Stoecker JB, Cote DR, Augustine JJ, Sarabu N, Schulak JA, Sanchez EQ, et al. Utility of mammography for chronic kidney disease patients undergoing kidney transplant evaluation. *Clin Transplant*. 2016;30:445-51.
 37. Wong G, Howard K, Chapman JR, Craig JC. Cost-effectiveness of breast cancer screening in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:916-29.
 38. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003;3:619-25.

39. Torné A, Del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47 Supl 1:1-43.
40. Courtney AE, Leonard N, O'Neill CJ, McNamee PT, Maxwell AP. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:647-52.
41. Wong G, Howard K, Webster A, Chapman JR, Craig JC. The health and economic impact of cervical cancer screening and human papillomavirus vaccination in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87:1078-91.
42. Hinten F, Meeuwis KA, Van Rossum MM, De Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:161-80.
43. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer.* 2015;51:1164-87.
44. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA.* 2014;311:1143-9.
45. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71:618-29.
46. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 2009;87:1347-59.
47. Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:86-92.
48. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1419-25.
49. Vitiello GA, Sayed BA, Wardenburg M, Perez SD, Keith CG, Canter DJ, et al. Utility of Prostate Cancer Screening in Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2157-63.
50. Hurst FP, Jindal RM, Graham LJ, Falta EM, Elster EA, Stackhouse GB, et al. Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: USRDS experience. *Transplantation.* 2010;90:898-904.
51. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1729-39.
52. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B; French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant.* 2006;6:2735-42.
53. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:15088.
54. Smith JM, Rudser K, Gillen D, Kestenbaum B, Seliger S, Weiss N, et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation.* 2006;81:175-80.
55. Bingler MA, Feingold B, Miller SA, Quivers E, Michaels MG, Green M, et al. Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *Am J Transplant.* 2008;8:442-5.
56. Holman CJ, Karger AB, Mullan BD, Brundage RC, Balfour HH Jr. Quantitative Epstein-Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant.* 2012;26:741-7.
57. Colombini E, Guzzo I, Morolli F, Longo G, Russo C, Lombardi A, et al. Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1433-42.
58. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, Davis J, Pesavento T, Bumgardner GL. Monitoring infection with Epstein-Barr virus among seromismatch adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1058-63.
59. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:857-66.
60. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17:2509-30.
61. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Epling JW Jr, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316:429-35.
62. Federman DG, Concato J, Kirsner RS. Comparison of dermatologic diagnoses by primary care practitioners and dermatologists. A review of the literature. *Arch FamMed.* 1999;8:170-2.
63. Youl PH, Baade PD, Janda M, Del Mar CB, Whiteman DC, Aitken JF. Diagnosing skin cancer in primary care: How do mainstream general practitioners compare with primary care skin cancer clinic doctors? *Med J Aust.* 2007;187:215-20.

64. Aitken JF, Youl PH, Janda M, Lowe JB, Ring IT, Elwood M. Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. *Int J Cancer*. 2006;118:1010-6.
65. Greaney ML, Puleo E, Geller AC, Hu SW, Werchniak AE, DeCristofaro S, et al. Patient follow-up after participating in a beach-based skin cancer screening program. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9:1836-45.
66. Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013;13:119-29.
67. World Health Organization. *World Cancer Report 2014*. Chapter 1.1. Geneva: WHO; 2014.
68. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012;94:990-8.
69. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891-901.
70. Lai MN, Wang SM, Chen PC, Chen YY, Wang JD. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:179-86.
71. Cancer Research UK. Liver cancer. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/liver-cancer/about/screening-for-liver-cancer>
72. Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017;101:471-81.
73. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*. 2014;85:1395-403.
74. 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;101:1303-9.
75. Girndt M, Köhler H. Waiting time for patients with history of malignant disease before listing for organ transplantation. *Transplantation*. 2005;80(1 Suppl):S167-70.
76. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55:742-7.
77. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant*. 1997;2:14-7.
78. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, 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;16:407-13.

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

Alberto Rodríguez Benot¹, Juan José Amenábar², Natividad Calvo³, Laura Cañas⁴, José Francisco Crespo⁵, Roberto Gallego⁶, Domingo Marrero-Miranda⁷, Emilio Rodrigo⁸, Manuel Ángel Rodríguez⁹, Carmen Sánchez-González¹⁰, M. Luisa Suárez-Fernández¹¹

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

⁴ Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna-Tenerife

⁸ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital Torrecárdenas, Almería

¹⁰ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

¹¹ Servicio de Nefrología, Hospital Central de Asturias, Oviedo

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):55-64

INTRODUCCIÓN

Este documento del Grupo de Trabajo Prometeo sobre neoplasias en el trasplante renal se centra en la discusión de los factores de riesgo y la detección precoz del cáncer en esta población, y se complementa con las recomendaciones del grupo de expertos sobre las medidas preventivas que pueden implantarse y su posible eficacia en los pacientes trasplantados renales.

Es importante destacar que, en relación con la prevención de las neoplasias en el trasplante renal, la mayoría de las publicaciones analizadas presentan bajos niveles de evidencia, y en determinados aspectos destaca la práctica ausencia de evidencias, lo que limita enormemente la proposición de recomendaciones al respecto.

La incidencia de neoplasias malignas en el trasplante renal es entre 2,4 y 6,5 veces más frecuente comparada con la población general¹, y destaca especialmente el cáncer de piel no melanoma. Este es precisamente uno de los tumores en los que las medidas preventivas, el cribado y el diagnóstico precoz son las herramientas más importantes para su control. Otras neoplasias se encuentran igualmente con mayor frecuencia en el trasplante renal, como el linfoma, el cáncer de tiroides o el renal nativo, mientras que otras presentan una incidencia parecida a la de la población general (como el de próstata o el de mama). Por este motivo, se hará hincapié en las medidas preventivas de cada tipo de tumor de forma individual y en función de su riesgo relativo (RR) en el trasplante².

Los factores relacionados con la aparición del cáncer después del trasplante son múltiples, e incluyen la predisposición genética, la edad, la raza, el sexo masculino, la infección por ciertos virus (o su reactivación latente), como el de Epstein-Barr (VEB) o el herpes virus 8 (VHH8), y otros factores adquiridos como la exposición al sol o al tabaco³. En el trasplante renal juega un papel fundamental la inmu-

Correspondencia: Alberto Rodríguez Benot
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.
alberto.rodriguez.benot.sspa@juntadeandalucia.es

Revisiones

nosupresión; el efecto promotor de determinados inmunosupresores (IS) y su interferencia con mecanismos de reparación del ADN favorecen la carcinogénesis³ (tabla 1).

En un estudio basado en una enorme serie de más de 175.000 trasplantados de órganos sólidos (el 60% de ellos de riñón), comparada con una población general de referencia, se describe un incremento del riesgo global de padecer neoplasia en el trasplante de 2,1 veces, o de 720 casos por cada 100.000 personas-año⁴. El linfoma no hodgkiniano es uno de los más incidentes, con un RR de 7,5 veces frente a la población general. El cáncer hepático es 43 veces más prevalente en la población de trasplantes de hígado, mientras que el renal está incrementado 6,6 veces en los trasplantados renales. Curiosamente, los cánceres renales también se incrementan en el trasplante de hígado (1,8 veces) y en el cardíaco (2,9 veces). El cáncer de pulmón es más incidente en los trasplantados pulmonares (6,1 veces), pero también está elevado en los renales (1,46 veces), en los hepáticos (1,95 veces) y en los cardíacos (2,7 veces)⁴.

A continuación se describen las características de determinadas neoplasias en el trasplante renal, sus recomendaciones de cribado y prevención, y, finalmente, se discutirán las

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en el trasplante renal

Factores modificables	Factores no modificables
Tabaco	Edad
Exposición solar	Sexo masculino
IS	Raza caucásica
• Carga IS total	Carga genética
• Tipo de IS	Virus prooncogénicos
– Anticuerpos antilinfocíticos	Antecedentes de neoplasias previas
– Esteroides	Duración de la enfermedad renal crónica
– Antiproliferativos	• Tiempo en diálisis
– Inhibidores de calcineurina	• Trasplantes (renales o no) previos
– Inhibidores de mTOR	

IS: inmunosupresión.
Modificada de referencia 3.

evidencias disponibles sobre la asociación entre fármacos IS y cáncer.

CÁNCER DE CÉRVIX

Las neoplasias anogenitales son 20 veces más frecuentes en el trasplante renal⁵. El cáncer de cérvix es más frecuente (3 a 16 veces más) y más agresivo en la población trasplantada que en la general⁶, más aún en mujeres premenopáusicas. Las 2 principales medidas preventivas para el cáncer de cérvix en la mujer trasplantada renal son el cribado regular y la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH).

Se aconseja un cribado anual con inspección anogenital externa, examen pélvico y una citología cervical. Esta visita de cribado debe aprovecharse para examinar vulva, vagina y ano. Una citología cervical anormal o la presencia de condilomas requiere vigilancia mediante colposcopia de toda la zona anogenital. Las revisiones incluirán también a las mujeres que hayan sufrido una histerectomía total⁷.

La vacuna frente al VPH reduce la aparición del cáncer de cérvix en población general y, aunque puede ser menos eficaz, parece beneficiosa en el trasplante renal. Además, se ha reportado que es coste-efectiva en esta población.

Se aconseja la vacunación profiláctica para el VPH en pacientes que están en lista de espera para el trasplante renal⁸, y se recomiendan consejos sobre conducta sexual a los pacientes jóvenes en riesgo de contagio.

CÁNCER DE MAMA

Los tumores malignos de mama no tienen mayor incidencia en receptoras de un trasplante renal⁹ comparadas con la población no trasplantada. Sin embargo, dada su alta prevalencia en mujeres, en las trasplantadas se deben seguir las recomendaciones establecidas para la población general.

Las guías americanas y europeas recomiendan cribado entre 50-69 años, y opcionalmente en mayores de 40 años mediante mamografía y examen físico^{9,10}.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE Y VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) se presenta en el 1-2% de los trasplantes renales y su incidencia es entre 4 y 12 veces más frecuente que en la población general¹. La infección viral previa es un factor etiopatogénico de estas neoplasias en el trasplante; al igual que ocurre en el sarcoma de Kaposi con el VHH8, los linfomas postrasplante más frecuentes se derivan de estirpe B, en los que se detectan marcadores de VEB.

Existe un riesgo aumentado de PTLT en pacientes seronegativos para VEB que sufren la primoinfección durante el trasplante. Por ello, en el estudio pretrasplante se debe determinar la serología para VEB del donante (D) y del receptor (R), y son de mayor riesgo los D+/R- para IgG de VEB. A estos pacientes seronegativos para VEB de alto riesgo se les recomienda la detección precoz de la primoinfección mediante monitorización de la carga viral, para una intervención temprana en el tratamiento y así prevenir la progresión a enfermedad y reducir el riesgo del PTLT posterior.

El esquema propuesto para monitorizar en caso de alto riesgo (D+/R-) para VEB es determinar la carga viral 1 vez la primera semana, mensualmente durante 3-6 meses, cada 3 meses hasta el año, y también después del tratamiento de un rechazo agudo^{2,11}.

En caso de detectarse una PTLT, en general se suele reducir la carga IS y, en función de la gravedad del caso y del riesgo inmunológico asociado, se recomienda seguir una de las siguientes alternativas^{2,11}:

- Dejar solo con esteroides, o
- Reducir dosis de inhibidores de la calcineurina (ICN) al 50% y detener otros IS (evidencia B).
- Plantear la suspensión de todo tratamiento IS (evidencia C).
- Sustituir ICN por inhibidor de mTOR —i-mTOR— (*mammalian target of rapamycin*) (recomendación de grupo).
- Asociar i-mTOR a dosis reducida de tacrolimus (50%) (recomendación de grupo).

Tradicionalmente se ha asociado el uso de los anticuerpos para la inducción del trasplante con un riesgo aumentado de desarrollar PTLT, aunque esta relación no es constante en todos los trabajos ni es igual para todos los tipos de anticuerpos. Así, en una amplia cohorte de pacientes trasplantados renales sin terapia de inducción comparados con la población general, se ha reportado un riesgo 9,4 veces mayor de desarrollar linfoma no hodgkiniano a los 3 años del trasplante¹². En esta misma cohorte, el tratamiento de inducción con OKT3, timoglobulina (ATG) o ATGAM® incrementó el riesgo de linfoma comparado con los pacientes que no recibieron inducción. Sin embargo, los pacientes tratados con ATG de Fresenius®, basiliximab o daclizumab no presentaron mayor riesgo que los pacientes que no se indujeron.

En un metaanálisis que comparó inducción con ATG frente a basiliximab se encontró una reducción significativa del riesgo de neoplasia en el trasplante renal (RR de 0,29) con basiliximab comparado con ATG¹³.

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Es el tumor más frecuente en receptores de un trasplante de órgano sólido¹⁴. Además es más agresivo que en la población general. El 52% de los receptores de raza blanca desarrollan cáncer de piel tras 20 años de trasplante. El intervalo entre el momento del trasplante y la aparición de un cáncer cutáneo se ha estimado en 3 años en pacientes mayores de 60 años.

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide (80%) y el basocelular (20%)¹⁵.

El mejor cribado es el examen físico de la piel; mejor si lo realiza un dermatólogo¹⁶.

Antes del trasplante también se recomienda un cribado y, en pacientes de alto riesgo (piel clara, alta exposición al sol, cáncer de piel previo), debe hacerse un cribado anual mientras estén en lista de espera.

En el paciente trasplantado se recomienda el cribado por el dermatólogo al tercer mes postrasplante y, posteriormente,

Revisiones

anual en la consulta de trasplante si es de bajo riesgo; en caso de alto riesgo, el seguimiento debe ser por parte del dermatólogo.

Las principales medidas preventivas consisten en minimizar la exposición al sol y usar el filtro solar en pacientes en lista de espera y trasplantados, mínimo factor 30, y otras medidas físicas (uso de sombrero, manga larga, etc.). Es recomendable la realización de autoexámenes de piel y labios y reportar las nuevas lesiones en cuanto se detecten^{17,18}.

En los pacientes de raza negra/latina/asiática es recomendable explorar los genitales en busca de lesiones relacionadas con el VPH.

Dado que la azatioprina es mutagénica y actúa sinérgicamente con la radiación UV, debe evitarse su uso en pacientes de alto riesgo. Los ICN inhiben la reparación del ADN cutáneo, mientras que los i-mTOR reducen el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo (v. más adelante “Fármacos inmunosupresores y riesgo de cáncer”).

En prevención secundaria del cáncer de piel en trasplantados renales pueden usarse retinoides: acitretina, 0,2 mg/kg/día; nicotinamida (actualmente en fase de ensayo clínico), y terapia fotodíamica¹⁹. La acitretina ha mostrado una reducción significativa del número de nuevos tumores en receptores de trasplante renal con al menos 2 neoplasias cutáneas no melanocíticas extirpadas¹⁹, pero presenta una alta tasa de recidiva en caso de discontinuar el tratamiento¹⁹ (nivel de evidencia bajo). También la conversión precoz a i-mTOR previene la aparición de nuevos carcinomas espi-nocelulares²⁰.

TABACO

Es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de neoplasias junto con la radiación solar y los IS. En toda historia clínica de evaluación pretrasplante debe registrarse el posible hábito tabáquico y, en caso de que exista, ofrecer apoyo para erradicarlo. Se ha demostrado que dejar de fumar antes del trasplante reduce el riesgo de cáncer y de muerte²¹, y no solo el cáncer de pulmón,

sino también de otras localizaciones; así, comparados con los que no fuman, los trasplantados renales que siguen fumando tienen el doble de probabilidades de desarrollar cáncer de labio, urinario o genital (en mujeres), un 60% más de tumores digestivos y 7 veces más cáncer de origen respiratorio 10 años después del trasplante²¹. Conseguir que los fumadores activos dejen de hacerlo desde que se trasplantan también supone una ventaja en reducción del riesgo de muerte y neoplasia sobre los que continúan fumando.

Las medidas empleadas para apoyar el abandono del tabaco incluyen el uso de parches o chicles de nicotina y anti-depresivos como bupropión de liberación retardada o vareniclina. El uso de fármacos debe combinarse con apoyo motivacional²². Existen multitud de programas de ayuda para dejar de fumar como los propuestos en la *web* del Ministerio de Sanidad español²³ o de sociedades científicas²⁴.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y RIESGO DE CÁNCER

Corticoides

Los corticoides se han utilizado desde el comienzo de los trasplantes como IS en combinación con otros fármacos, por lo que su papel como prooncogénicos en trasplante no ha podido ser evaluado por separado de los otros IS en la práctica clínica.

Los glucocorticoides presentan un efecto prooncogénico directo en las células linfoides, ya que incrementan la resistencia de las células tumorales a la respuesta inmune, inactivan a los linfocitos B y T, y tienen también un efecto indirecto al favorecer el escape de las células cancerosas tumorales a la vigilancia inmune, ya que disminuyen la expresión de los antígenos HLA de clase I^{25,26}.

Dado que en la bibliografía no hay disponibles datos de tumores en pacientes trasplantados renales tratados solamente con prednisona, como aproximación al posible efecto tumoral de los corticoides se puede recurrir a población no trasplantada que recibe esteroides como tratamiento de

diversas enfermedades autoinmunes. In vitro, se ha descrito que los corticoides son un factor de riesgo para el fracaso de la terapia antitumoral^{25,26}. Así, se ha descrito que pacientes tratados con corticoides orales a largo plazo presentan una tasa de carcinoma escamoso de piel 2,5 veces mayor que la población general, y de 1,5 veces para el carcinoma de células basales^{27,28}. Sin embargo, con el tratamiento con corticoides inhalados no se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de piel²⁸. También se ha descrito un mayor riesgo de linfoma no hodgkiniano en pacientes tratados con corticosteroides²⁷. Sin embargo, hay que tener cautela en la interpretación de los datos disponibles, ya que otros factores o las propias enfermedades que motivan el tratamiento con estos fármacos podrían tener también un efecto patogénico.

**Grado de evidencia:* bajo.

Azatioprina

Es un antimetabolito, un imidazol derivado de la 6-mercaptapurina que inhibe la síntesis de purinas integrándose en el ADN, por lo que interfiere en la síntesis y el metabolismo del ARN previniendo la replicación génica y la consiguiente activación de los linfocitos T.

Su efecto cancerígeno se ha demostrado en animales de experimentación; favorece el desarrollo de melanoma y cáncer de piel por acción mutagénica, además de potenciar el efecto cancerígeno de la radiación UV²⁹.

En el ámbito clínico, en trasplantados renales tratados con azatioprina se ha descrito un riesgo aumentado hasta 8,8 veces de presentar carcinoma espinocelular comparados con pacientes que no usaron este fármaco. El riesgo aumenta más conforme se incrementan la dosis y la duración del tratamiento y, además, el riesgo se potencia con el uso de dosis altas de corticoides³⁰.

Aunque la relación con el cáncer cutáneo está bien establecida, no se ha encontrado un aumento del riesgo de tumores no cutáneos con el uso de azatioprina³¹.

**Grado de evidencia:* moderado.

Micofenolato

El ácido micofenólico (AMF) es un inhibidor no competitivo, selectivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima clave en la proliferación de los linfocitos T y B. En cuanto a sus posibles efectos tumorales, existen datos contradictorios:

- In vitro, el AMF ejerce un efecto antiproliferativo en líneas celulares cancerosas, lo que sugiere una potencial actividad antineoplásica^{32,33}. Pero, de forma contradictoria, en otros estudios in vitro más recientes se describe un potencial mutagénico y puede aumentar la capacidad invasiva de tumores³⁴.
- In vivo, el uso de AMF no se ha asociado con un aumento del riesgo de neoplasias; en un estudio observacional y prospectivo de 2 registros con casi 7.000 pacientes seguidos durante 3 años, en el que se compararon pacientes tratados con micofenolato con otros tratados con pautas IS sin micofenolato, no se encontró aumento en la incidencia de linfomas ni de otras neoplasias. De hecho, se ha reportado una disminución de PTLD en pacientes tratados con micofenolato comparados con los tratados con azatioprina^{35,36}.

**Grado de evidencia:* bajo.

Anticuerpos antilinfocitarios

La inducción con anticuerpos tiene una amplia lista de indicaciones, principalmente en el postrasplante inmediato, pero también como terapia para el rechazo agudo resistente a esteroides. Es un grupo heterogéneo de fármacos, que se clasifican según su capacidad de depleccionar o no depleccionar linfocitos, o bien según su composición: policlonales (ATGAM, timoglobulina) o monoclonales (basiliximab, daclizumab, alentuzumab, OKT3). Belatacept es un nuevo tipo de molécula que actúa mediante el bloqueo de la señal de coestimulación entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, y se discutirá por separado más adelante.

La relación de los anticuerpos con el desarrollo de neoplasias es desigual. El uso de anticuerpos policlonales y OKT3 se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo

Revisiones

de infecciones virales (citomegalovirus [CMV]) y neoplasias, especialmente PTLD³⁷⁻³⁹. Por el contrario, otros autores han encontrado una incidencia de neoplasias muy baja con timoglobulina (ATG de Fresenius®), con una tasa similar (0,4%) a la de los pacientes trasplantados sin inducción⁴⁰.

En un ensayo clínico aleatorizado, aunque de tamaño muestral limitado, que comparó inducción con ATG frente a basiliximab, la incidencia acumulada de cáncer a los 10 años del trasplante fue similar en ambos grupos (el 9,5 frente al 8,1%; $p = 0,75$)⁴¹.

En un estudio de la base de datos del Collaborative Transplant Study, se evaluó la incidencia de linfoma no hodgkiniano a los 3 años del trasplante en una cohorte de más de 112.000 pacientes trasplantados renales. Los pacientes tratados con OKT3, timoglobulina (Pasteur, Genzyme) o ATGAM® presentaron un riesgo significativamente mayor de linfoma comparados con los que no recibieron inducción. Por el contrario, los tratados con antagonistas del receptor de la IL-2 (basiliximab y daclizumab) o ATG de Fresenius® no tuvieron un riesgo superior de desarrollar linfoma postrasplante¹². En este estudio, el riesgo de presentar linfoma fue significativamente superior con OKT3 y con timoglobulina que con antagonistas del receptor de la IL-2; este último grupo fue el que presentó un mejor balance riesgo-beneficio en términos de supervivencia del injerto y en riesgo de PTLD.

En otro estudio con gran número de pacientes, pero con una cohorte más antigua, la inducción con antagonistas del receptor de la IL-2 resultó ser la terapia de menor riesgo para el desarrollo de PTLD³⁷.

En una reciente revisión de la Cochrane, no se ha encontrado una clara diferencia respecto a la incidencia de neoplasias y PTLD cuando se compara ATG con alemtuzumab⁴².

**Grado de evidencia:* bajo/moderado.

Inhibidores de la calcineurina

Esta clase de IS promueve el desarrollo y progresión de

neoplasias por aumento de la producción de TGF- β (factor de crecimiento transformador beta) y la supresión de respuestas específicas antitumorales. Tienen un efecto proangiogénesis por inducir la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). También inhiben la apoptosis de las células cancerígenas a través de la vía de señalización intracelular dependiente de la calcineurina⁴³.

In vivo, los valores más elevados de ciclosporina (CsA) en pacientes tratados también con azatioprina se asocian con mayor incidencia de neoplasias, sobre todo cáncer de piel⁴⁴.

En un estudio de 2003 se mostró una incidencia de PTLD inferior en pacientes tratados con CsA comparados con pacientes tratados con tacrolimus³⁷. Sin embargo, estudios similares de esa época⁴⁵ o posteriores no encontraron diferencias en la tasa de tumores sólidos al comparar tacrolimus y CsA.

Más recientemente, en un trabajo que recoge 5 estudios multicéntricos europeos, tampoco se han hallado diferencias en la tasa de tumores entre esquemas IS basados en tacrolimus o en CsA⁴⁶.

**Grado de evidencia:* bajo/moderado.

Inhibidores de mTOR

La mTOR es una cinasa que regula el metabolismo, el crecimiento y la división celular. Los i-mTOR, sirolimus y everolimus, ejercen su efecto IS bloqueando esta vía de señalización. Los i-mTOR han demostrado un efecto antitumoral, frenan la evolución de neoplasias e incluso inducen la regresión de ciertos tipos de tumores⁴⁷. Sirolimus ha demostrado una actividad antitumoral a través de un efecto antiangiogénico mediante la inhibición de VEGF⁴⁸. La conversión a i-mTOR ha mostrado ser especialmente útil en el tratamiento del sarcoma de Kaposi en trasplantados renales^{49,50}, por su efecto anti-VEGF y el bloqueo de Flk-1/KDR y la fosforilación de Akt. El everolimus también inhibe el crecimiento de las neoplasias primarias y metastásicas mediante la inhibición de p21, lo que favorece la apoptosis de las células tumorales y favorece la acción del cisplatino⁵¹.

El efecto antitumoral de los i-mTOR en el ámbito clínico se ha demostrado en numerosos trabajos; en la explotación del registro de la UNOS, el uso de sirolimus o everolimus redujo un 60% el riesgo de cualquier tipo de cáncer y un 56% el de tumores sólidos comparado con los regímenes basados en ICN⁵². El análisis de los resultados secundarios del estudio CONVERT también mostró una reducción de la tasa de cáncer en los pacientes que cambiaron de ICN a sirolimus⁵³.

En uno de los estudios más recientes del registro de trasplantes norteamericano⁵⁴ se recoge la incidencia de varios tipos de neoplasias excluyendo las cutáneas no melanoma. De un total de más de 32.000 trasplantes renales, de los cuales unos 5.700 fueron tratados con sirolimus, la incidencia general de cáncer en estos pacientes se redujo un 26%, exceptuando el cáncer de próstata, que fue algo más frecuente en varones tratados con i-mTOR.

Si bien los estudios basados en registros de pacientes tienen sus limitaciones metodológicas, un reciente metaanálisis de estudios prospectivos, controlados y aleatorizados⁵⁵ demuestra una clara reducción del riesgo de neoplasias, en general de un 40%, y hasta de un 60% en el cáncer de piel no melanoma, en los pacientes tratados con sirolimus. El mayor beneficio se apreció en los pacientes que cambian a i-mTOR desde otro régimen IS previo. Sin embargo, en este metaanálisis se encontró también un mayor riesgo de fallecimiento en los pacientes tratados con sirolimus, especialmente por causas infecciosa y cardiovascular (sobre todo en pacientes con altas dosis); por ello debe valorarse el uso de los i-mTOR en función del riesgo-beneficio individualizando según el riesgo tumoral de cada paciente.

Como recomendación, puede plantearse el cambio de ICN a i-mTOR en pacientes con cáncer o con un elevado riesgo de cáncer postrasplante, especialmente en aquellos con un perfil favorable en cuanto a función renal y proteinuria^{53,56}.

**Grado de evidencia: moderado/alto.*

Belatacept

El belatacept ejerce su efecto IS a través de la inhibición de la señal de coestimulación. Combinado con micofeno-

lato, basiliximab y esteroides, permite un régimen IS libre de ICN, con las ventajas sobre el perfil metabólico y la función renal que ello supone.

En relación con las neoplasias, los ensayos clínicos iniciales en fase III con belatacept han mostrado un aumento del riesgo para PTLD, especialmente en el sistema nervioso central⁵⁷. No se ha encontrado un aumento de riesgo en otras neoplasias como el cáncer de piel (espinocelular o basocelular), sarcoma de Kaposi o adenocarcinoma de próstata⁵⁷. Las PTLD se asociaron con el estatus D+/R- de VEB; por este motivo en la ficha técnica de este fármaco aprobado en Europa —aunque no comercializado en España— se contraindica el uso de belatacept en receptores de trasplante con serología del VEB negativa o desconocida. Sin embargo, tras el desarrollo clínico del fármaco y al disponer de información de un mayor número de pacientes tratados con belatacept, en una revisión de la Cochrane, el riesgo de neoplasias fue similar en ambos grupos de tratamiento (4 estudios, 1.516 receptores): el riesgo relativo de PTLD con belatacept comparado con los ICN fue de 1,00, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 0,58 y 1,72⁵⁸. Aún más importante es que en este artículo no hubo diferencias significativas de incidencia de PTLD entre los VEB negativos y los positivos previo al trasplante (ratio RR: 1,49; IC del 95%, 0,15-14,76).

**Grado de evidencia: moderado.*

Otras terapias

Se han comunicado evidencias en la incidencia de tumores en pacientes que reciben suplementos con vitamina D; se ha descrito un efecto preventivo sobre el desarrollo de neoplasias postrasplante en una cohorte prospectiva de 262 pacientes seguidos más de 3 años, en la que desarrollaron neoplasias el 5,4% de los pacientes suplementados con vitamina, mientras que las presentaron el 8,7% de los que no la recibían⁵⁹. Dado que estos datos no se han reproducido en otros trabajos, los hallazgos deben tomarse con cautela.

**Grado de evidencia: bajo/moderado.*

Se ha descrito que la profilaxis con IgG anti-CMV puede prevenir los linfomas en el primer año postrasplante, pero este efecto no se mantiene en los años siguientes⁶⁰. Los autores justifican este efecto beneficioso porque las IgG contienen anticuerpos frente al VEB y previenen la primoinfección y, por tanto, la progresión, latencia y posterior desarrollo del linfoma. Sin embargo, la reactivación tardía del virus por la IS crónica no se ve protegida por el efecto a corto plazo de las inmunoglobulinas.

**Grado de evidencia:* moderado.

CONCLUSIÓN

La prevención primaria del cáncer en los pacientes trasplantados renales se basa en el cribado y el diagnóstico precoz, en evitar los factores de riesgo modificables como la exposición solar y el tabaco, controlar las infecciones virales y conocer el perfil de las distintas pautas IS en su relación con el cáncer, y plantear una individualización en función de las características del paciente y su riesgo inmunológico. Aunque el abordaje del cáncer en el trasplantado renal queda fuera de este proyecto, se han mostrado evidencias sobre este aspecto en determinadas condiciones, como en el cáncer de piel o las ventajas de los esquemas IS basados en i-mTOR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am*. 2016;100:551-67.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3: S1-155.
3. Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:523-8.
4. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891-901.
5. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant*. 1997;2:59-66.
6. Hariharan S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47 (4 Suppl 2):S22-36.
7. Gynecologic Cancer: Report of an International Symposium. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;49:S1-96.
8. Hinten F, Meeuwis KA, Van Rossum MM, De Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84: 161-80.
9. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association*. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 Suppl 1:74-80.
10. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:1-67.
11. EBPG for renal transplantation. Section IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4: 32, 34-6.
12. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of Non-Hodgkin-Lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:1227-33.
13. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue CB, Hu XP, Li C. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2010;42:1667-70.
14. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
15. Moloney FJ, Comber H, O'Loirain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006; 154:498-504.
16. Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996. p. 141-52.
17. Robinson JK, Guevara Y, Gaber R, Clayman ML, Kwasny MJ, Friedewald JJ, et al. Efficacy of a Sun Protection Workbook for Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial of a Culturally Sensitive Educational Intervention. *Am J Transplant*. 2014;14:2821-9.

18. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2005;141:978-82.
19. McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol*. 1999;140:656-60.
20. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al; TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329-39.
21. Opelz G, Döhler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100:227-32.
22. KDIGO Guidelines. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S71-9.
23. Ayuda para dejar de fumar. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España [consultado 20-4-2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/ayuda.htm>
24. SEDET Sociedad Española de Especialistas en Tabaco. Disponible en: <http://www.sedet.org>
25. Rutz HP. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002;360:1969-70.
26. Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Res*. 2003;63:3112-20.
27. Sørensen HT, Møllekjær L, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:709-11.
28. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*. 2001;85:683-6.
29. Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Effects of Immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Transplantation*. 1987;44:429-34.
30. Ingvar A, Smedby KE, Lindelöf B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2764-71.
31. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4:905-13.
32. Tressler RJ, Garvin LJ, Slate DL. Antitumor activity of MMF against human and mouse tumors in vivo. *Int J Cancer*. 1994;57:568-73.
33. Ohsugi Y, Suzuki S, Takagaki Y. Antitumor and immunosuppressive effects of mycophenolic acid derivatives. *Cancer Res*. 1976;36:2923-7.
34. Blaheta RA, Bogossian H, Beecken WD, Jonas D, Hasenberg C, Makarevic J, et al. Mycophenolate mofetil increases adhesion capacity of tumor cells in vitro. *Transplantation*. 2003;76:1735-41.
35. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005;5:2954-60.
36. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant Int*. 2006;19:607-20.
37. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76:1289-93.
38. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67:1167-98.
39. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4:222-30.
40. Kaden J, Völp A, Wesslau C. High graft protection and low incidences of infections, malignancies and other adverse effects with intra-operative high dose ATG-induction: a single centre cohort study of 760 cases. *Ann Transplant*. 2013;18:9-22.
41. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials*. 2015;16:365.
42. Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004759.
43. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J*. 2015;8:637-44.
44. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351:623-8.

45. Moffatt SD, Metcalfe SM. Comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppressive agents compatible with tolerance induction by CD4/CD8 blockade. *Transplantation*. 2000;59:1724-31.
46. Cowlick I, Delventhal H, Kaipainen K, Krcmar C, Petan J, Schleibner S. Three-year follow-up of malignancies in tacrolimus-treated renal recipients -an analysis of European multicentre studies. *Clin Transplant*. 2008;22:372-7.
47. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*. 2002;73:1565-72.
48. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002;8:128-35.
49. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-23.
50. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77:760-2.
51. Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, Zilbermann F, Ruetz S, O'Reilly T, et al. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell*. 2005;120:747-59.
52. Kauffman HM, Cherkh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883-9.
53. Bunnapradist S, Vincenti F. Transplantation: To convert or not to convert: lessons from the CONVERT trial. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:371-3.
54. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Hess GP, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:129-36.
55. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme 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.
56. Schena FP. Review of symposium. Sirolimus in kidney transplantation. *Transplantation*. 2009;87(8 Suppl):S30-3.
57. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12:630-9.
58. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010699.
59. Obi Y, Ichimaru N, Hamano T, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Orally active vitamin d for potential chemoprevention of post-transplant malignancy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:1229-35.
60. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:212-8.

Cáncer en la población pediátrica: enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Ramón Vilalta¹, Mireia Aguirre², Ángel Alonso³, Julia Fijo⁴, Santiago Mendizábal⁵, Elena Román⁵, Anna Vila⁶

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

² Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Bilbao

³ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁴ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

⁵ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia

⁶ Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(1):65-68

INTRODUCCIÓN

En el grupo de pacientes pediátricos trasplantados renales, la manifestación neoplásica más frecuente es la enfermedad linfoproliferativa ligada al trasplante renal, a la que nos referiremos, como en la población adulta, con el acrónimo PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disease*). La mayor parte de la presente revisión va dirigida a describir las características específicas de la PTLD en la población pediátrica trasplantada renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar la siguiente revisión se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed de las publicaciones aparecidas durante el período 2000-2016 utilizando las siguientes palabras clave: “pediatric” y “postransplant lymphoproliferative disease”. Las referencias elegidas para la presente revisión se seleccionaron entre las 278 encontradas por el portavoz del grupo (R.V.), en función de su calidad y descripción específica en la población pediátrica.

Correspondencia: Ramon Vilalta

Servicio de Nefrología Pediátrica.

Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

rvilalta@vhebron.net

INCIDENCIA DE CÁNCER POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En todas las series pediátricas que revisan la aparición de tumores tras el trasplante renal, la PTLD comprende entre el 60 y el 90% de los casos¹⁻³. Por lo que respecta a tumores sólidos no PTLD, la incidencia en niños trasplantados de riñón multiplica por 6,7 la incidencia de la población pediátrica general⁴. Los tumores más frecuentemente descritos son el carcinoma de células renales, tanto del injerto como de los riñones propios, el sarcoma de Kaposi, otros sarcomas, los tumores cutáneos, los tumores de hígado, el síndrome hemofagocítico, los tumores de músculo liso y los tumores genitales femeninos^{3,5-9}. Cabe resaltar que, si se dejaran a su libre evolución, la gran mayoría de los pacientes con el síndrome de Denys-Drash desarrollaría un tumor de Wilms en el tejido renal residual. Por lo que respecta a los tumores benignos, se describen casos de fibroma de mama^{10,11}.

La incidencia de PTLD en niños con trasplante renal es del 1-2% a los 5 años de seguimiento. Ofrece una presentación bimodal, con un pico inicial antes del año postrasplante y un segundo pico de incidencia a los 5 años. Cabe recalcar que más del 90% son líneas celulares del huésped y se describe una mortalidad del 15% de los casos registrados¹²⁻¹⁴.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los factores de riesgo relacionados con la aparición de PTLD en la población pediátrica se describen en la tabla 1. El aspecto más controvertido e importante es la relación entre la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y la aparición de PTLD. En algunas series se ha descrito una relación directa entre ambas en el 60-80% de los casos, generalmente ligada con el primer pico de incidencia y que se asocia a un mejor pronóstico. Sin embargo, entre un 20 y un 40% de los casos presenta, en el momento del diagnóstico de PTLD, un estatus de negatividad serológica para VEB. En este caso, aunque la PTLD es, en la mayoría de las ocasiones, de estirpe B, también hay una alta proporción de linfoma de células T. Estos casos seronegativos para VEB suelen presentarse de forma más tardía, dentro del segundo pico de incidencia, y tienen un peor pronóstico^{16,17}. La serología negativa para citomegalovirus (CMV) y el desarrollo de enfermedad por CMV también se han relacionado con la aparición de PTLD^{15,17,18}. Por lo que respecta a la inmunosupresión, hay trabajos contradictorios referidos a los distintos inmunosupresores, aunque se reconoce que el riesgo es mayor cuando se ha usado belatacept e históricamente en los pacientes tratados con OKT3². Finalmente, otras infecciones virales también se han relacionado con la aparición de PTLD como la infec-

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) en la población pediátrica

- Serología negativa para VEB al trasplante
- Infección primaria por VEB
- Menor edad al acceder al trasplante
- Serología negativa para CMV
- Enfermedad por CMV
- Inmunosupresión (belatacept y anticuerpos monoclonales OKT3)
- Otras infecciones virales (SV40, VHC, virus asociado a leucemia por células T)

CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C.

ción por el SV40, el virus de la hepatitis C y el virus asociado a la leucemia por células T.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En el diagnóstico y seguimiento de los pacientes pediátricos trasplantados renales son criterios de sospecha de cáncer o de PTLD la aparición de fiebre, la pérdida de peso, el dolor abdominal, la hepatoesplenomegalia, las adenopatías, la diarrea y la disfunción del injerto, así como una exploración física positiva. En este sentido, la exploración física periódica y la educación en el autoexamen deben formar parte de la estrategia de diagnóstico precoz de cáncer en los pacientes pediátricos trasplantados renales.

La prueba diagnóstica que se debe realizar cuando hay sospecha de PTLD es la tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-deoxy-2-[fluorine-18] fluoro-D-glucosa, habitualmente asociada a tomografía computarizada (¹⁸F-FDG PET/TC). Se considera que esta es una prueba más sensible y específica que la tomografía computarizada aislada, ya que la utilización combinada se asocia a una mayor capacidad diagnóstica¹⁹⁻²¹. Esta exploración tiene además una utilidad adicional para orientar la biopsia.

El diagnóstico de PTLD es siempre mediante confirmación histológica en material tomado por biopsia, ya sea de médula ósea, de adenopatías o de mucosa intestinal, que frecuentemente está afectada. La presentación histológica más frecuente es en forma de linfoma de estirpe B con diferentes variedades: monomórfica B (67%), polimórfica T y B (7%), linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt y una miscelánea de formas no clasificables para los casos restantes¹⁷.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La prevención de la enfermedad mediante un uso adecuado de la inmunosupresión es compleja, ya que no se dispone

de herramientas para medir el grado de inmunosupresión en los pacientes trasplantados, aunque existe acuerdo universal en que el tratamiento inmunosupresor debe disminuirse o suspenderse de forma temporal cuando aparece una neoplasia o una PTLD.

Al existir tratamiento eficaz para la infección por CMV, se ha enfatizado la importancia de realizar profilaxis en caso de donante positivo y receptor negativo, y seguir una estrategia de tratamiento anticipado para los casos seropositivos, para poder iniciar tratamiento ante la presencia de replicación viral en ausencia de sintomatología clínica.

Además, se puede usar la determinación seriada de cargas virales para CMV, VEB y virus del poliovirus BK como marcadores subrogados de inmunosupresión y disminuir el tratamiento en presencia de positividad para los virus mencionados²².

La evolución de la carga viral para VEB es muy importante en la evaluación del riesgo de desarrollar PTLD, especialmente cuando se observa una carga viral elevada de forma repetida (el 40% de los casos de PTLD tiene más de 100.000 copias/ml) o un incremento brusco en el número de copias. Se ha propuesto que, antes de la aparición de PTLD, un aumento significativo de la carga viral (de 10 a 50 veces respecto al nivel basal) o un aumento en un corto intervalo de tiempo debería acompañarse de cambios en la inmunosupresión, que incluyen la reducción o retirada de los inhibidores de la calcineurina, la retirada del micofenolato y/o la incorporación de un inhibidor de mTOR (i-mTOR)²³⁻²⁵.

Durante años ha sido tema de controversia si la profilaxis con diferentes antivirales (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir) en los pacientes seronegativos para VEB puede contribuir a reducir la incidencia de PTLD. Un metaanálisis reciente sugiere que ninguna de estas estrategias contribuye a reducir su incidencia en estos pacientes²⁶.

Cuando se alcanza el diagnóstico de certeza de PTLD, la estrategia terapéutica dependerá de la estirpe tumoral. En los casos de PTLD monomórfica se aconseja suprimir la inmunosupresión para realizar el tratamiento oncológico

adecuado, que se basa en el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) asociado en ocasiones a quimioterapia (CHOP; ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina [hidroxidaunorrubicina], sulfato de vincristina [oncovin] y prednisona). Después de finalizar el tratamiento se puede reintroducir la inmunosupresión con un inhibidor de la calcineurina a dosis bajas asociado a un i-mTOR o, en algunos casos, tan solo un i-mTOR en monoterapia^{13,14,27,28}. Un estudio retrospectivo reciente, realizado en más de 100 casos, muestra que el mantenimiento del inhibidor de la calcineurina no se asocia a mayor mortalidad por PTLD y, en cambio, se asocia a una menor prevalencia de aparición de anticuerpos anti-HLA y rechazo mediado por anticuerpos, y a una mayor supervivencia del injerto²⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Mortality after pediatric kidney transplantation in England—a population-based cohort study. *Pediatr Transplant*. 2014;18:16-22.
2. Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, Weissman I, Krause I, Konen O, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients—a national study. *Pediatr Transplant*. 2012;16:619-26.
3. Smith JM, Martz K, McDonald RA, Harmon WE. Solid tumors following kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2013;17:726-30.
4. Dharnidharka VR, Kulsum-Meccì N. Non-post-transplant lymphoproliferative disorder cancers in children after organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013;17:707-9.
5. Nanmoku K, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, Katayama A, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:876301.
6. Hamilton AJ, Webb LH, Williams JK, D'Souza RJ, Ngu LS, Moore J. Autoimmune haemolytic anaemia associated with Epstein Barr virus infection as a severe late complication after kidney transplantation and successful treatment with rituximab: case report. *BMC Nephrol*. 2015;16:108.

7. Jossen J, Chu J, Hotchkiss H, Wistinghausen B, Iyer K, Magid M, et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in children following solid organ transplantation: a review. *Pediatr Transplant*. 2015;19:235-43.
8. Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, Hanto DW, Castro MC, Hirsch HH. The Seville expert workshop for progress in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation*. 2012;94:784-93.
9. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
10. Kanaan N, Goffin E. Multiple bilateral fibroadenomas of the breasts requiring mastectomy in a renal transplant patient. *Clin Nephrol*. 2004;61:151-4.
11. Son EJ, Oh KK, Kim EK, Cho N, Lee JD, Kim SH, et al. Characteristic imaging features of breast fibroadenomas in women given cyclosporin A after renal transplantation. *J Clin Ultrasound*. 2004;32:69-77.
12. Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD? *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1517-28.
13. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation. *Acta Oncol*. 2014;53:669-79.
14. Fujieda M, Hattori M. Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:549-54.
15. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Vallely PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:470-8.
16. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:173-83.
17. Kinch A, Cavelier L, Bengtsson M, Baecklund E, Enblad G, Backlin C, et al. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:2838-45.
18. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol*. 2011;86:206-9.
19. Vali R, Punnett A, Bajno L, Moineddin R, Shammass A. The value of (18) F-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis. *Pediatr Transplant*. 2015;19:932-9.
20. Li X, Li N, Yang T, Chen Z, Hu J. Lymph Node Flow Cytometry as a Prompt Recognition of Ultra Early Onset PTLD: A Successful Case of Rituximab Treatment. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:430623.
21. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al; German PTLD Study Group; European PTLD Network. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:196-206.
22. Al Khasawneh E, Araya CE, Dharnidharka VR. Missed viral surveillance testing visits associate with full blown viral diseases in children receiving kidney transplants. *Pediatr Transplant*. 2013;17:129-32.
23. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus suppress growth of cells derived from PTLD at allograft-protecting doses. *Transplantation*. 2003;75:1710-7.
24. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, et al. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest*. 2007;87:29-39.
25. Kranz B, Wingen AM, Vester U, König J, Hoyer PF. Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1293-8.
26. Al Dabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2017;17:770-81.
27. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015;126:2274-83.
28. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984;1:583-7.
29. Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noël LH, Dubois V, Suberbielle C, et al. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int*. 2014;85:182-90.