



Proyecto Prometeo II

Cáncer en el trasplantado renal
¿se puede prevenir?

Organizado por:



Con la colaboración de:





Proyecto Prometeo II

Cáncer en el trasplantado renal ¿se puede prevenir?

-  **Grupo 1** Epidemiología del cáncer en trasplante renal: Incidencia, prevalencia y factores de riesgo.
-  **Grupo 2** Evaluación y detección precoz del cáncer pre y postrasplante renal.
-  **Grupo 3** Prevención del cáncer postrasplante renal: De los factores clásicos a la inmunosupresión.
-  **Grupo 4** Cáncer en la población pediátrica: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Coordinadores

Dr. Manuel Arias

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

Dr. Francesc Moreso

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.

GRUPO 1



Proyecto Prometeo II

Epidemiología del cáncer en trasplante renal:
Incidencia, prevalencia y factores de riesgo.

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 1

Proyecto Prometeo II

Epidemiología del cáncer en trasplante renal:
Incidencia, prevalencia y factores de riesgo.

Portavoz: Dra. M. José Pérez Sáez

- Joana Sellarés
- Frederic Cofan Pujol
- Cristina Canal Girol
- Pedro Errasti
- Luisa Jimeno
- María López Oliva
- Natalia Polanco
- Anna Manonelles
- Rosa Sánchez Hernández
- Álvaro Molina
- David Ramos Escorihuela

INTRODUCCIÓN

DEFINICIONES

- Standardized incidence ratio (**SIR**) = $\text{casos observados} / \text{casos esperados} \times 100$.
Define si un determinado tipo de cáncer es más o menos frecuente que en la población general ajustado por edad y sexo (Ej, SIR =105, indica que el tipo de cáncer es un 5% mayor que en la población general).
- Standardized mortality ratio (**SMR**) = $\text{casos observados} / \text{casos esperados} \times 100$.
Define si la muerte es más o menos frecuente que en la población general ajustado por edad y sexo.
- Riesgo relativo (**RR**) = momento determinado (estático).
Cociente entre dos probabilidades (cuánto más probable es que suceda un evento).
- Odds ratio (**OR**) = momento determinado (estático).
Cociente entre odds (cuántas veces más sucede el evento)—usado si evento poco frecuente.
- Hazard ratio (**HR**) = riesgo a lo largo del tiempo (dinámico).
Cociente entre riesgos instantáneos (análisis de supervivencia).

INTRODUCCIÓN

REGISTROS y BASES de DATOS

Estadounidenses

- United States Renal Data System (**USRDS**): Registro Nacional de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), en EEUU (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 EEUU 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 (fusión 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.

INTRODUCCIÓN

REGISTROS y BASES de DATOS

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 con >300 unidades en todo el mundo, con mayoría de representación europea.
- **Italiano**: multicéntricos.
- **Sueco**: Swedish National Patient Register (altas hospitalarias + procedimientos quirúrgicos – TR-) ligado al 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).
- **Taiwan**: National Health NHIRD, base de datos nacional con el 99% de la población.



INTRODUCCIÓN

- El cáncer es la **segunda causa** de muerte a largo plazo en trasplantados renales [1] con una incidencia acumulada alrededor de un **9% a 10 años** y entre **10-27% a 20 años** (excluyendo cáncer de piel no melanoma (CPNM) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los pacientes trasplantados renales tienen una incidencia de cáncer (en todos los sitios, incluyendo CPNM) estandarizada con la población general (SIR) de **1.9-6.5** [3-6] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO) y esta incidencia también es mayor que la de los pacientes en lista de espera (solo CPNM, linfoma no Hodgkin (LNH) y Renal) (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Esta incidencia estandarizada depende de la población estudiada, siendo en la europea de **1.5-2** (órgano sólido) y entre **30-100** (CPNM) [5-6].

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. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2010;21:852-8.
3. Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. Am J Transplant 2010;10:1889-96.
4. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891-901.
5. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. Eur J Cancer 2013;49:336-44.
6. Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, 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.

INTRODUCCIÓN

- El riesgo de padecer una **segunda neoplasia** en la población trasplantada es también más frecuente que en la población general ^[9] (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- La **mortalidad estandarizada (SMR)** de un paciente trasplantado con cáncer es de 1-2.3 ^[7-10] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
 - » SMR < 50 años = 4.3 y >50 = 1.2.
 - » SMR para LNH = 14.1 y SMR para cáncer de riñón propio = 9.6.
- Los tumores más frecuentes son los **CPNM** seguidos de los **RENALES y VÍAS URINARIAS** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El factor de riesgo fundamental para el desarrollo de neoplasias en los pacientes trasplantados renales (TR) es la **inmunosupresión** ^[12] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Otros factores de riesgo generales serían la edad, el sexo, la enfermedad de base, el tipo de trasplante, el cáncer pretrasplante, tipo de inmunosupresión (IS), raza, tabaco ^[12] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

7. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. Am J Transplant 2009;9:1868-75.

8. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. Am J Transplant 2012;12:3039-46.

9. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. Am J Transplant 2013; 13:214-21.

10. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. Kidney Int 2014;85:1395-403.

11. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006;296:2823-31.

12. Opelz G, Dohler B. Influence of current and previous smoking on cancer and mortality after kidney transplantation. Transplantation 2016;100(1):227-32.

CÁNCER DE PIEL

- **CPNM**
 - » Población española, 48% a 10 años (prospectivo), 25% a 20 años (retrospectivo).
 - » La incidencia del **CPNM** no está bien establecida pero es **muy frecuente** tras el TR (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- **MELANOMA**
 - » En TR es **más agresivo** y cursa con **mayor mortalidad (HR 4.2)** (incluso a igual estadio) comparado con la población general ^[18-20] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- El fototipo y la exposición solar se asocian con el desarrollo de carcinoma (Ca) piel (NIVEL de EVIDENCIA ALTO) ^[21,22].

Tipo	SIR/RR
CPNM - Carcinoma basocelular - Carcinoma escamoso	16.6-56.7 (30-121 UE) X10 ^[13] X60-250 ^[13]
Melanoma	X2 (TOS)
Sarcoma de Kaposi	100 X1000 (TOS) ^[14]
Labio	46-65.6 ^[15]

UE, Unión Europea
TOS, trasplante de órgano sólido

13. 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.
14. 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(8):923-7.
15. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. Transplantation 1997;64: 669-73.
18. Vojdjc CM, Chang AH, Kelly PJ, et al. Survival after cutaneous melanoma in kidney transplant recipients: a population-based matched cohort study. Am J Transplant 2014;14(6):1368-75.
19. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, 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(7):790-6.
20. Matin RN, Mesher D, Proby CM, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. Am J Transplant 2008;8(9):1891-900.
21. Mackenzie KA, Wells JE, Lynn KL, 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.
22. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. Br J Dermatol 2006;154:498-504.

CÁNCER RENAL/VÍAS URINARIAS

- El cáncer **renal** tiene dos picos de incidencia (bimodal) y es frecuente desde el **primer año** postrasplante (riesgo x10 con respecto a población general). La SIR global es de **5 a 8**, siendo especialmente elevada en población más **joven** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El tipo de cáncer **renal** más frecuente en el TR es el tipo **papilar y de células claras** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- El cáncer **renal** es **más frecuente** en **riñones propios** que en el injerto renal ^[23] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El tiempo en diálisis y la enfermedad quística adquirida son factores de riesgo para el cáncer renal. (NIVEL de EVIDENCIA ALTO) ^[24].
- El Ca urotelial es más frecuente en pacientes **asiáticos** y se asocia con consumo de **hierbas chinas** (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- La incidencia estandarizada de cáncer de **vejiga** es de 3.1^[25]. En población asiática es especialmente elevado (SIR=13). El tipo más frecuente es el Ca de células transicionales (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

Localización	SIR/RR
Riñón	5.2-7.9 (40 <30 años) X10 ^(1er año)
Vejiga (cél transicionales)	Global 3.1 Asia (China) 13 Otros 2

4. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891-901.
23. Tillou X, Doerfler A, Collon S, et al. De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. Am J Transplantation 2012;12:3308-15.
24. 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.
25. Yan L, Chen P, Chen EZ, et al. Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. Br J of Cancer 2014;110:1871-77.
26. Leveridge M, Musquera M, Evans A, et al. Renal cell carcinoma in the native and allograft kidneys of renal transplant recipients. J Urol 2011;186(1):219-23.



SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE

- El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) se puede dividir en precoz (más frecuente en jóvenes de raza caucásica) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO) y tardío (más frecuente en ancianos).
- En el **SLPT**, el **LNH es más frecuente** que el LH (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO) y es más frecuente en el doble trasplante renopancreático (**TRP**) que en el trasplante renal aislado (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La **SIR para Linfoma de células B en trasplante de órgano sólido es de 12** y para **Linfoma de Burkitt de 23** (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- El **linfoma NH** es más frecuente en TR que en población general, pero su incidencia es **la más baja** en relación a todos los trasplantes de órgano sólido (menos en registros asiáticos) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO). La incidencia de **SLPT en nuestro medio es baja** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- Los pacientes **Donante+/Receptor-** para **VEB** tienen **mayor riesgo de SLPT** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los pacientes **Donante+/Receptor-** para **CMV** tienen **mayor riesgo de SLPT** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).

28. Morton M, Coupes B, Roberts SA, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:470-8.
29. Dharmidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, et al. Associations between EBV serostatus and organ type in PTLDRisk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012;12:976-83.
30. Gentil-Govantes MA, Esteve AF, Ramos MT, et al. Incidence of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc* 2013;45:3592-94.
32. Mbulaitaye SM, Clarke CA, Morton LM, et al. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am J Hematol* 2013;88(4):245-50.

Tipo de tumor	SIR/RR
SLPT/LNH -> VEB -	3.8-12.5 X10-75

TUMORES ANOGENITALES

- El riesgo de **Cáncer** asociado infección por virus del papiloma humano (VPH) es mayor en **enfermedad renal crónica terminal** (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Los tumores **anogenitales relacionados con VPH** son más frecuentes en el trasplante renal en comparación con la población general (SIR 1.6-14), siendo el riesgo muy alto de cáncer de **vulva y de ano** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La edad joven es un factor de riesgo para el desarrollo de Cáncer anogenital (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

Localización del tumor	SIR/RR
Cérvix	1.6-2.4 X14
Vulva	5.5-14 x50
Ano	x100

33. Skov Dalgaard L, Fassel U, Ostegaard U, et al. Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis – an observational cohort study. BMC Nephrology 2013;14:137.
34. Meeuwis KA, Melchers WJ, Bouten H, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. Transplantation 2012;93:914–22.

OTROS TUMORES DE ÓRGANO SÓLIDO

Tipo de Tumor	SIR/RR
PULMÓN (escamoso)	1.5-2.1
MAMA	No incrementado
PRÓSTATA	No incrementado
HEPATOCARCINOMA	No incrementado

- La incidencia estandarizada de cáncer de **pulmón** es 1.5-2, a expensas de carcinoma **escamoso** ^[36] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La supervivencia del TR con cáncer de pulmón comparado con la población general ajustada por riesgos competitivos no es peor ^[36] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Ser fumador aumenta el riesgo de cáncer pulmón en TR ^[12] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La incidencia de **cáncer de mama, próstata y hepatocarcinoma** globalmente no está aumentada en población trasplantada (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

4. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891-901.

35. Sigel K, Veluswamy R, Krauskopf K, et al. Lung cancer prognosis in elderly solid organ transplant recipients. Transplantation 2015;99(10):2181-9.

OTROS TUMORES DE ÓRGANO SÓLIDO

Tipo de Tumor	SIR/RR
Colangiocarcinoma	1.1-2.7
Colorrectal	1.4-2.4 x12
Tiroides (papilar)	x7

- La incidencia de **carcinoma colorrectal (CCR)** está aumentada en población trasplantada renal (SIR 1.4-2.4), y es más frecuente de origen proximal ^[37] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La incidencia de **colangiocarcinoma** también está aumentada en población trasplantada renal (SIR 2.1) ^[38] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- EL riesgo de **carcinoma papilar de tiroides** se multiplica x7 en TR ^[40] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

4. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA 2011;306:1891–901.

36. Safaieian M, Robbins HA, Berndt SJ, et al. Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the United States. Am J Transplant 2016;16(3):960-7.

37. Koshiol J, Pawlish K, Goodman MT, et al. Risk of hepatobiliary cancer after solid organ transplant in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1541–9.e3.

38. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. Am J Transplant 2010;10:2043–50.

39. Karamchandani D, Arias-Amaya R, Donaldson N, et al. Thyroid cancer and renal transplantation: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer 2010;17:159–67.



FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: GENERALES

- Existen **factores de riesgo** para el desarrollo de una neoplasia postrasplante como son:
 - » Edad.
 - » Sexo varón.
 - » Fumador.
 - » Nivel de radiación.
 - » Tiempo en diálisis previo al trasplante ^[41].
 - » Haber tenido cáncer pretrasplante ^[42,43].
 - » Tipo de donante (donante vivo<donante fallecido<donante fallecido con criterio expandido) ^[44].
 - » Grado de inmunosupresión global.
 - » Tiempo postrasplante (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: GENERALES

- Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA2) **IECAs/ARA2** se han relacionado con el desarrollo de neoplasias intratorácicas y respiratorias en fumadores ^[45] (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- Los pacientes con enfermedad poliquística tienen un riesgo de cáncer aumentado con respecto a la población general pero más bajo con respecto a otros TR ^[46] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Existe un riesgo de transmisión de cáncer por el donante, aunque es difícil establecer su incidencia exacta (0.05%) ^[47,48] (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).

40. Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95:114-21.

41. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, et al. Cancer-specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation* 2015;99:2586-92.

42. Acuna SA, Huang JW, Daly C, et al. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2016 [epub ahead of print].

43. Ma MK, Lim WH, Turner RM, et al. 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.

44. 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 Nov;11(11):2483-9.

45. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2335-41.

46. Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012;94(12):12000-7.

47. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Domínguez-Gil B, et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13(10):2645-52.



FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: RACIALES

- El SLPT es más frecuente en raza caucásica.
- El cáncer renal es más frecuente en raza negra o hispana.
- El cáncer de próstata es más frecuente en raza negra.
(NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).

48. Hall EC, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. Am J Transplant 2013;13:714–20.



FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: VIRUS

- El virus de la hepatitis B y C se asocian al desarrollo de hepatocarcinoma (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El VEB se asocia al desarrollo de SLPT ^[28] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El CMV también se ha asociado al desarrollo de SLPT (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO), aunque no se asocia al desarrollo de otras neoplasias ^[50] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- EL VPH se asocia al desarrollo de carcinoma anogenital (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El herpes-virus 8 se asocia al desarrollo de sarcoma de Kaposi (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El virus BK se asocia al desarrollo de tumores uroteliales ^[51] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).

49. Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Impact of Cytomegalovirus on Long-term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation* 2015;99(9):1989-94.

50. Kenan DJ, Mieczkowski PA, Burger-Calderon R, et al. The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome. *J Pathol* 2015;237(3):379-89.

FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: INMUNOSUPRESIÓN

- La IS recibida pretrasplante se asocia al riesgo de cáncer postrasplante ^[52] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los anti-CD25 no se han relacionado con el desarrollo de cáncer postrasplante ^[53] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los anticuerpos antilinfocitarios se han asociado con el desarrollo de cáncer postrasplante, especialmente de SLPT ^[54], aunque en épocas más recientes y con dosis menores esta asociación podría ser menor ^[55-57] (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El Belatacept no se asocia a mayor riesgo de SLPT, aunque está contraindicado en receptores VEB negativos ^[58] (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- El riesgo de cáncer en los **TR ABO-incompatibles no es mayor** comparados con los ABO-compatibles ^[59] (NIVEL EVIDENCIA MODERADO).

51. Hibberd AD, Trevillian PR, Włodarczyk JH, et al. Effect of immunosuppression for primary renal disease on the risk of cancer in subsequent renal transplantation: a population-based retrospective cohort study. *Transplantation* 2013;95(1):122-7.
52. Braconnier P, Del Marmol V, Broeders N, 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 Jun;27(6):2547-53.
53. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation* 2015;99(5):1051-7.
54. 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(11):e0139479.
55. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, et al. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR Resgityr. *Transplantation* 2012;94(4):331-7.
56. Opelz G, Unterrauner C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(10):1730-8.
57. Masson P, Henderson L, Chapman JR, et al. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 24;(11):CD010699.
58. Hall EC, Engels EA, Montgomery RA, et al. Cancer risk after ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96:476-9.

FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIA: GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS

- Se han relacionados diversos **polimorfismos genéticos** con el riesgo de padecer cáncer postrasplante (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- Existen factores **inmunológicos** como la hipersensibilización (PRA>80%), las disidentidades con el donante, HLA's específicos del receptor o características del inmunofenotipado del receptor que también se han relacionado con el desarrollo de cáncer postrasplante (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).

59. Courivaud C, Bamouli J, Loupy A, et al. Influence of fractalkine receptor gene polymorphisms V249I-T280M on cancer occurrence after renal transplantation. *Transplantation* 2013;95(5):728-32.
60. Sanders ML, Karnes JH, Denny JC, et al. Clinical and Genetic Factors Associated with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Kidney and Heart Transplant Recipients. *Transplant Direct* 2015 May;1(4).
61. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ, et al. HLA and risk of diffuse large B-cell lymphoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2016;100(11):2453-2460.
62. Li WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2015;99(5):1043-50.
63. Peraldi MN, Berrou J, Venot M, et al. Natural Killer Lymphocytes Are Dysfunctional in Kidney Transplant Recipients on Diagnosis of Cancer. *Transplantation* 2015;99(11):2422-30.

GRUPO 2



Proyecto Prometeo II

Evaluación y detección precoz del
cáncer pre y postrasplante renal.

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 2

Proyecto Prometeo II

Evaluación y detección precoz del cáncer pre y postrasplante renal.

Portavoz: Dr. Alex 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.

EVALUACIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER PRE Y POSTRASPLANTE RENAL

- Conceptos generales sobre la detección precoz del cáncer (DPC) antes y después del trasplante renal.
- Estrategias y recomendaciones de la detección precoz del cáncer pretrasplante y postrasplante renal.
- Indicación del trasplante renal en pacientes con cáncer en remisión.

OBSTÁCULOS PARA LA ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES EN LA EVALUACIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER PRE Y POSTRASPLANTE RENAL

- A pesar de la importancia crucial de esta patología en esta población **NO** existen estudios de diseño, metodología y calidad adecuados para elaborar recomendaciones basadas en un nivel suficiente de evidencia en todos estos aspectos.
- Las recomendaciones o sugerencias o bien no han sido clasificadas (no graduadas), o bien poseen un nivel de evidencia D (muy bajo).

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER (DPC) ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

- Las estrategias de DPC se asocian invariablemente a beneficios y riesgos.
- 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.
- El comportamiento biológico del cáncer y la eficacia y seguridad del tratamiento oncológico en el paciente afecto de ERC avanzada o en diálisis, o en el trasplantado renal podría ser sustancialmente diferente al de la población general.
- Balance de riesgos y beneficios en la detección precoz del cáncer:

Aumento de beneficio	Aumento de riesgo
Larga esperanza de vida	Presencia de comorbilidad
Mayor riesgo de la enfermedad	Menor rendimiento o aumento del riesgo del test en esta población
Mayor agresividad de la enfermedad	Existencia de riesgos competitivos

RECOMENDACIONES GENERALES DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER PRE Y POSTRASPLANTE

- Seguimiento de las recomendaciones de detección precoz del cáncer elaboradas para población general, tanto pretrasplante [1, 2][1D], como pos-trasplante [3][1D].
- Cabe esperarse de las recomendaciones establecidas en población general un rendimiento comparable en los pacientes pre o pos-trasplante en relación a los siguientes factores [4, 5];
 - » Mayor esperanza de vida.
 - » Menor comorbilidad y riesgos competitivos.
 - » Mayor riesgo de cáncer (del paciente y asociado al tipo tumoral).
 - » Incremento de la agresividad de la neoplasia.
 - » Sensibilidad, especificidad seguridad del test similar a población general
- Se recomienda la adaptación de las recomendaciones generales mediante la elaboración de planes de seguimiento y DPC personalizados a los antecedentes y riesgos de cada paciente [3][1D].

1. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71.
2. Campbell S et al.; KHA-CARI: Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment. Nephrology (Carlton). 2013 Jun;18(6):455-62.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
4. Kiberd BA, et al. Am J Transplant. 2003 May;3(5):619-25.
5. Wong G et al. Nephrol Dial Transplant. 2013 Apr;28(4):917-26

RECOMENDACIONES GENERALES DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER PRE Y POSTRASPLANTE

- Los datos disponibles sugieren que el cumplimiento de los programas de detección precoz del cáncer (DPC) en estas poblaciones es muy inferior a lo recomendado [1, 2].
- A pesar de las incertidumbres respecto a la eficacia y seguridad de los programas de DPC pre y post-trasplante, es necesario implementar programas de educación a los pacientes y de seguimiento del cumplimiento de las recomendaciones de detección precoz del cáncer en estas poblaciones [2D].

1. Acuna SA et al. Am J Transplant. 2016. doi: 10.1111/ajt.13978. [Epub ahead of print]

2. Acuna SA, et al. Am J Transplant. 2017 doi: 10.1111/ajt.14272. [Epub ahead of print]

CÁNCER COLORRECTAL

Evidencias en la población pretrasplante

- Diversos estudios retrospectivos y de un solo centro hallan una frecuencia de pólipos adenomatosos y lesiones cancerosas en pacientes con ERC4-5 y en diálisis, al menos similar a la población general.
- En estos estudios la realización de la colonoscopia en estas poblaciones parece segura, con una tasa muy baja de complicaciones. Sin embargo, la población en diálisis peritoneal no ha sido adecuadamente representada en estos estudios, y por tanto no se disponen de datos suficientes sobre el rendimiento ni de la seguridad de la colonoscopia.
- Parece que existe un % significativo de lesiones en < 50 años y de lesiones en colon proximal en estos pacientes.

CÁNCER COLORRECTAL CCR

Evidencias en la población pretrasplante

- El rendimiento de la colonoscopia no debería estar comprometido de forma significativa en estos pacientes. Sin embargo, es posible que los test de detección de sangre oculta en heces si presentan una menor especificidad y sensibilidad (disfunción plaquetar asociada a ERC, tratamientos antiagregantes y anticoagulantes, angiodisplasia, etc).
- La estrategia de DPC del CCR mediante test inmunohistoquímico de SOH (IHQ-SOH) anual, analizada mediante modelos probabilísticos de Markov, reduce la mortalidad por cáncer y es coste-eficaz, aunque el umbral de coste por año de vida ganado está por encima de lo usualmente aceptado.

1. Saumoy M, et al. Clin Transplant. 2016 Mar;30(3):256-62.
2. AlAmeel T. et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov-Dec;29(8):423-6.
3. Therrien A. et al. J Clin Med Res. 2014 Dec;6(6):414-21
4. Wong G. et al. Nephrol Dial Transplant. 2013 Apr;28(4):917-26

CÁNCER COLORRECTAL

Evidencias en la población postrasplante

- El cáncer de colon es más frecuente que en población general, especialmente en menores de 50 años. La detección precoz podría ser beneficiosa (por encima de los riesgos) en población trasplantada de 35-50 años.
- La colonoscopia detecta una elevada prevalencia de lesiones avanzadas en población > 50 años (13%, 95%CI; 9-18% [2]), y su rendimiento y seguridad no parece estar alterado.
- Posiblemente los test IHQ-SOH poseen una pobre sensibilidad, aún con una razonable especificidad. Un porcentaje muy elevado de lesiones de CCR no son detectados mediante estos test (69% [2]).
- Según modelos probabilísticos (Markov) una estrategia de DPC de CCR mediante test IHQ-SHC reduce la mortalidad por cáncer y es costo-eficaz en esta población. El umbral de coste por año de vida ganado y año de vida ganado ajustado a la calidad de vida está por encima de lo usualmente aceptado.

1. Collins MG. et al. *BMI*. 2012 Jul 25;345:e4657

2. Wong G. et al. *Transplantation* 2008; 85: 532-541

3. Wong G. et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):917-26

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.

CÁNCER COLORRECTAL

Recomendación en población general^[1, 2]

- Inicio del cribado a los 50 años de edad. Se acepta que el cribado debe extenderse hasta los 75 años de edad en pacientes con expectativa de vida > 10 años, aunque el límite superior podría ampliarse en función del pronóstico vital del paciente.
- Detección de sangre oculta en heces de forma anual (solo test de alta sensibilidad y adecuadamente realizados). Alternativa; examen de detección de DNA aberrante en heces cada 3 años.
- Sigmoidoscopia ó Colonoscopia virtual ó Enema baritado, cada 5 años.
- 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.

1. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

2. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-colon/>. Acceso el 01/11/2016

CÁNCER COLORRECTAL

Recomendaciones pretrasplante

- Se recomienda el seguimiento de las recomendaciones de DPC colorrectal en población general [1D].
- Debido a las limitaciones de los métodos alternativos, se sugiere la colonoscopia como el método preferido en pacientes con ERC4-5 y en diálisis [2D].
- No existen datos suficientes para establecer una recomendación en pacientes en diálisis peritoneal.

Recomendaciones postrasplante

- Se recomienda el seguimiento de las recomendaciones de DPC colorrectal en población general [1D].
- Debido a las limitaciones de los métodos alternativos, se sugiere la colonoscopia como el método preferido en pacientes trasplantados [1D].
- Podría estar justificado en pacientes trasplantados renales rebajar la edad de inicio del cribado del CCR a menores de 50 años de edad (>40 años) [2D].

CÁNCER DE MAMA

Evidencias en la población pre y postrasplante renal

- La incidencia y riesgo es similar a población general, aunque quizá la agresividad del cáncer de mama sea mayor, especialmente en pacientes trasplantadas.
- Según análisis de costo-eficacia mediante modelos probabilísticos (Markov) una estrategia de DPC de mama mediante mamografía anual en población en mujeres de 50 a 59 años en diálisis, el beneficio en supervivencia es muy pequeño por lo que no se recomienda la mamografía anual en esta población.
- 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 lista de espera (LE), y aún más en pacientes trasplantadas con buen estado de salud y esperanza de vida.
- En pacientes trasplantadas el rendimiento de la mamografía es similar entre mujeres de 40 a 50 y > de 50 años de edad (% de biopsias y % de casos de cáncer). Un aumento de densidad mamaria incrementa la tasa de positivos y de cáncer, por lo que es considerado un factor de riesgo (política más agresiva ante hallazgos mínimos).

1. Stoecker JB. et al. Clin Transplant. 2016 Apr;30(4):445-51.

2. Wong G. et al. Am J Kidney Dis. 2008 Nov;52(5):916-29.

3. Kiberd BA. et al. Am J Transplant 3:619-625, 2003

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.

CÁNCER DE MAMA

Recomendaciones en población general ^[1, 2]

- Entre los 20 a 49 años de edad: Exploración clínica cada 3 años.
- Entre los 50 a 70 años de edad: Exploración clínica y mamografía bianual.
- Actualmente se tiende en diversos programas de cribado a:
 - » Inicio del cribado mediante mamografía más precoz, a los 40 años de edad. En diversas CCAA españolas el cribado mediante mamografía se inicia a los 45 años.
 - » Recomendar la exploración clínica y mamografía de forma anual en lugar de bianual.
 - » No se establece una edad límite superior para detener el cribado de cáncer de mama, si no que la decisión depende de las expectativas de vida de la paciente.
- Pacientes con alteraciones 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.

1. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. "Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer", junio de 2013

CÁNCER DE MAMA

Recomendaciones pre y postrasplante renal

- En pacientes en lista de espera y tras el trasplante renal se recomienda el seguimiento de las recomendaciones de detección precoz del cáncer de mama establecidas en población general [1D].
- Dada su mayor agresividad postrasplante, se sugiere el inicio del cribado mediante mamografía a los 40 años en mujeres trasplantadas.
- No existe una edad límite a la que detener el DPC de mama. Tanto pre como pos-trasplante se sugiere la posibilidad de individualizar esta decisión al estado de salud y pronóstico de cada paciente [2D].

CÁNCER CERVICAL

Evidencias en la población pre y postrasplante renal

- El cáncer cervical es más frecuente y agresivo en población trasplantada, y la frecuencia de infección por el virus del Papiloma humano (VPH) es más frecuente. Existen menos evidencias en población pretrasplante, donde parece que este incremento de riesgo existe, pero muy atenuado.
- La tasa de lesiones detectadas en la población trasplantada renal en la citología es unas 3 veces superior a la hallada en población general. Sin embargo parece que el % de mujeres trasplantadas que cumplen las recomendaciones del cribado es muy bajo.
- Según análisis de costo-eficacia mediante modelos probabilísticos (Markov) una estrategia de DPC del cáncer cervical mediante citología anual en una población de mujeres trasplantadas de 18 a 69 años de edad, el beneficio en supervivencia obtenido parece costo-efectivo, obteniéndose una reducción de mortalidad específica por cáncer.
- Los datos de un mayor riesgo de enfermedad invasiva en población trasplantada, aconsejan un inicio de los programas de DPC de cervix con antelación a los 21 años, e incluso los 18 años de edad.

1. Kasiske BL, et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11(Suppl 15):S1-S86

2. Wong G. et al. Transplantation. 2009 Apr 15;87(7):1078-91.

3. Courtney AE. et al. Nephrol Dial Transplant. 2009 Feb;24(2):647-52.

4. Hinten F. et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Nov;84(2):161-80. (Revisión)

CÁNCER CERVICAL

Recomendación en población general ^[1, 2]

- En menores de 21 años de edad; nada (independientemente de la edad de inicio de relaciones sexuales).
- De 21-29 años de edad: Citología (líquida o convencional) / 3 años. No indicación de test de detección de VPH.
- De 30-65 años de edad: Citología y test detección VPH / 5 años (co-test).
- En mujeres mayores de 65 años que nunca hayan sido estudiadas, se recomienda la realización de una única citología. A partir de los 65 años, se recomienda interrumpir el cribado si 3 citologías o 2 co-test negativos de forma consecutiva.

Recomendaciones pre y postrasplante

- En pacientes en lista de espera y tras el trasplante renal se recomienda como mínimo el seguimiento de las recomendaciones de detección precoz del cáncer cervical establecidas en población general [1D].
- Dado el incremento de riesgo y agresividad del cáncer cervical en población trasplantada renal, se sugiere incrementar la periodicidad de los test de detección (anual) [2D], y adelantar el inicio de los programas de DPC del cáncer de cérvix a los 18 años de edad [2D].

1. Torné A, del Pino M, Cusidó M et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Rev Esp Patol. 2014; 47(Supl 1):1-43

2. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

CÁNCER ANO-GENITAL

Recomendación en población general ^[1]

- No está indicada ninguna estrategia de detección precoz.

Evidencias postrasplante renal

- Tras el trasplante renal, el incremento de riesgo de las neoplasias en la zona vulvar y anal es enorme.
- Postrasplante: La realización periódica de citología vaginal es una oportunidad para la exploración de la zona vaginal, vulvar y anal.

Recomendaciones pre y postrasplante

- Se recomienda incluir la exploración externa del área vulvar y anal simultáneamente a la realización de la citología [1D].

1. Smith RA, et al. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):30-54.

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

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.

4. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 4): 32, 34-36

5. Kasiske BL, et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11(Suppl 15):S1-S86

CÁNCER DE PRÓSTATA

Recomendación en población general ^[1,2]

- No se recomienda detección precoz si la esperanza de vida es < 10 años.
- Vigilancia activa vs decisión compartida en hombres > 50 años tras información y discusión con el paciente; examen digital y determinación de antígeno prostático específico (PSA) de forma bianual. Según el PSA inicial, en individuos sin riesgo adicional, la siguiente determinación de PSA podría posponerse 8 a 10 años.
- Las estrategias de cribado del cáncer de próstata son todavía hoy en día dispares y conflictivas. Mientras que algunas guías abogan que un número sustancial de pacientes con enfermedad agresiva no serán detectados, otras guías prefieren evitar el sobrediagnóstico con un beneficio inexistente o marginal de supervivencia.
- Se aconseja la identificación de los individuos que más podrían beneficiarse de un diagnóstico precoz; hombres > 50 años, afroamericanos, con historia familiar de cáncer de próstata, 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 precisarán 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.

1. Smith RA. et al.. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):30-54.

2. Mottet N. et al. Eur Urol. 2017 Apr;71(4):618-629.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Evidencias pre y postrasplante

- La incidencia y riesgo del cáncer de próstata es similar al de población general, aunque el comportamiento quizá pueda ser más agresivo en población inmunosuprimida.
- Pretrasplante, la utilización de las estrategias de DPC de próstata se asocian a un riesgo de retrasar el acceso al trasplante y de disminuir la probabilidad de trasplante, sin un impacto demostrado en la supervivencia del paciente.

Recomendaciones pre y postrasplante renal

- Se recomienda seguir las pautas de DPC de próstata utilizadas en población general [1D].
- Previamente a la inclusión en lista de espera, y especialmente en pacientes con 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) [2D].

1. Vitiello GA, et al. J Am Soc Nephrol. 2016 Jul;27(7):2157-63.

2. Acuna SA, et al. Transplantation. 2017 Mar;101(3):471-481.

CÁNCER RENAL

Evidencias pre y postrasplante renal

- El cáncer renal es mucho más frecuente en población en lista de espera y trasplantada renal respecto a la población general.
- Existen diversos factores de riesgo identificados; quistosis renal adquirida (QRA), esclerosis tuberosa, poliquistosis renal, antecedentes de cancer renal, edad avanzada en receptor y donante, varones, raza afro-americana, rechazo agudo (1er año), y tiempo en diálisis (independientemente de la QRA).
- Diversas guías clínicas recomiendan la DPC renal tanto pretrasplante, mediante ecografía anual, como post-trasplante mediante ecografía bianual. No obstante, no existen evidencias de que estas estrategias reduzcan la mortalidad.
- Según análisis de costo-eficacia mediante modelos probabilísticos (Markov) una estrategia de DPC del cáncer renal mediante ecografía bianual en una población de pacientes trasplantado no resulta costo-eficaz y podría reducir tan solo marginalmente la mortalidad específica por cáncer.

1. Euepan Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
3. Wong G. et al. Nephrol Dial Transplant. 2011 May;26(5):1729-39.
4. Hurst FP. et al. Transplantation. 2010 Oct 27;90(8):898-904.
5. Goh A. et al. Am J Transplant. 2011 Jan;11(1):86-92.
6. Yu TM, et al. Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1419-1425.

CÁNCER RENAL

Recomendación en población general (sin FR añadido) [1]

- No existe indicación de una estrategia de detección precoz.

Recomendaciones pretrasplante

- Se recomienda la DPC renal mediante ecografía abdominal [1D].

Recomendaciones postrasplante

- No existen evidencias para recomendar la DPC renal pos-trasplante mediante ecografía de periodicidad bianual en todos los pacientes trasplantados.
- Sin embargo, si se recomienda dicha estrategia en los pacientes con factores de riesgo para cáncer renal, y por tanto a un amplio porcentaje de la población trasplantada [1D]:
 - » Enfermedad renal quística adquirida (QRA), esclerosis tuberosa, y poliquistosis renal.
 - » Antecedentes de cáncer renal.
 - » Edad avanzada en receptor y/o donante, varones, y raza afro-americana.
 - » Rechazo agudo (1er año).
 - » Tiempo en diálisis pretrasplante prolongado.

1. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

CÁNCER UROTELIAL

Recomendación en población general (sin factores de riesgo FR añadido) [1]

- No indicación de test de detección precoz.

Recomendaciones pretrasplante

- Se recomienda citología y cistoscopia previa a la inclusión en LE en pacientes cuya causa de ERC se relacione con un incremento de cáncer urotelial (Nefropatía NP por analgésicos, hierbas chinas, ácido aristoliquico, etc).

CÁNCER DE PULMÓN

Recomendación en población general (sin FR añadido) [1]

- Decisión informada en pacientes de 55 a 75 años de edad, con "buen estado de salud", e historia de exposición ≥ 30 paquetes-año, que son fumadores activos o exfumadores en los últimos 15 años.
- En este subgrupo se recomienda el TAC torácico de baja dosis anual (hasta los 75 años).

Recomendaciones pre y postrasplante

- Se recomienda el seguimiento de las recomendaciones de detección precoz del cáncer pulmonar establecidas en población general [1D].

1. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

CÁNCER HEPATOCELULAR

Recomendación en población general (sin FR añadido) [1]

- No indicación de test de detección precoz.

Recomendación en población de riesgo incrementado (cirrosis, hepatitis crónica B ó C, etc) [2, 3]

- Se sugiere ecografía y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6-12 meses en pacientes de alto riesgo (cirrosis y hepatitis crónica B).

Evidencias pre y postrasplante renal

- No existen evidencias al respecto, pero cabe suponer que el posible beneficio de la DPC hepatocelular en población con factores de riesgo y en diálisis o trasplantada renal, se halle todavía mas comprometido por la presencia de comorbilidad y otros riesgos competitivos.

Recomendaciones pre y postrasplante renal

- No se recomienda la DPC hepatocelular en individuos sin factores de riesgo [1D].
- Aunque sin una evidencia suficiente, se recomienda la DPC hepatocelular en pacientes con cirrosis compensada o hepatitis crónica por VHB [2D].

1. Smith RA. et al.. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):30-54.

2. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/liver-cancer/about/screening-for-liver-cancer> . Acceso el 15/10/2016

3. https://www.cancer.gov/types/liver/hp/liver-screening-pdq#link/_1. Acceso el 15/10/2016

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE

Evidencias postrasplante

- No se dispone de test de detección precoz, pero si se evalúa la utilidad de las estrategias de detección y seguimiento de marcadores de riesgo. El riesgo está muy incrementado en receptores seronegativos para virus de Epstein-Barr (VEB) con un órgano de donante seropositivo, aunque el patrón de incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) en el tiempo es bimodal, y los casos tardíos de ELPT son frecuentemente VEB negativos.
- Los datos que disponemos sobre el valor de la monitorización de la replicación de VEB, en términos de capacidad de predicción del desarrollo y de reducción de incidencia de ELPT, o reducción de mortalidad son muy limitados.
- Parece que tanto la carga viral persistentemente elevada como el pico de la carga viral podrían seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de ELPT.

1. Heemann U, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:2099-106.
2. Bingle MA et al. Am J Transplant. 2008 Feb;8(2):442-5.
3. Holman CJ, et al. Clin Transplant. 2012 Sep-Oct;26(5):741-7.
4. Martin SJ, et al. Am J Transplant. 2011 May;11(5):1058-63.
5. Choquet S, et al. American Journal of Transplantation 2014; 14: 857-866

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

Recomendación en población general

- No hay indicación de test de detección precoz.

Recomendaciones pre y postrasplante

- Se recomienda disponer de la serología de VEB de forma anticipada al trasplante renal [1D].
- Se sugiere monitorizar la carga viral (CV) de VEB en individuos VEB donante positivo, receptor negativo (D+/R-), a la 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 y tras un episodio de enfermedad linfoproliferativa postrasplante VEB+ [2D].

1. Heemann U, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:2099–106.
2. Bingle MA et al.. Am J Transplant. 2008 Feb;8(2):442-5.
3. Holman CJ. et al. Clin Transplant. 2012 Sep-Oct;26(5):741-7.
4. Martin SJ, et al. Am J Transplant. 2011 May;11(5):1058-63.
5. Choquet S, et al. American Journal of Transplantation 2014; 14: 857–866

CÁNCER CUTÁNEO (BASOCELULAR CCB, ESPINOCELULAR CCE Y MELANOMA)

Evidencias pre y postrasplante

- El cáncer cutáneo es más frecuente y agresivo en población trasplantada. En población pretrasplante, el incremento de riesgo está muy atenuado.
- Existen varios factores de riesgo identificados; 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.
- No existen pruebas que demuestren la eficacia de la autoexploración periódica, pero se recomienda dado su bajo coste y escasos perjuicios potenciales.
- La exploración cutánea debe ser realizada por un profesional cualificado. El rendimiento en la detección de lesiones tumorales cutáneas es muy inferior en el Médico de Atención Primaria respecto al Dermatólogo, a menos que haya recibido entrenamiento específico para ello.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.

2. Acuna SA et al. Am J Transplant. 2016

CÁNCER CUTÁNEO (CCB, CCE, Y MELANOMA)

Recomendación en población general (sin FR añadido)^[1, 2]

- No existe indicación de una estrategia de detección precoz.

Recomendaciones postrasplante

- Se debe informar a los pacientes de que su riesgo 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(1C).
- Se sugiere a los pacientes realizar una autoexploración periódica (mensual) de la aparición de nuevas lesiones cutáneas (2D).
- Se sugiere una exploración cutánea anual por un profesional cualificado (preferentemente un Dermatólogo), excepto los pacientes con piel oscura (2D).
- Se sugiere que los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo deben ser seguidos de forma regular (al menos anual) por un Dermatólogo (2D).

1. US Preventive Services Task Force. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;316(4):429-435

2. Smith RA. 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 Jan-Feb;65(1):30-54.

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Conceptos generales

- La historia de un cáncer en remisión (cutáneo o no cutáneo) incrementa el riesgo de mortalidad global, de mortalidad específica por cáncer y el riesgo de cáncer de novo postrasplante [1 - 3].
- Parece que 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.
- El potencial beneficio del retraso en la indicación/realización del trasplante debe ser contrapesado con el perjuicio probado sobre la supervivencia del paciente que ejerce un mayor periodo de estancia en diálisis pretrasplante renal.
- El número de pacientes con antecedentes de cáncer incluidos en LE, parece actualmente creciente (dado el cambio de perfil de los pacientes en LE), y por tanto un problema muy relevante.

1. Acuna SA, et al. Transplantation. 2016 [Epub ahead of print].

2. Farrugia D, et al. Kidney Int. 2014 Jun;85(6):1395-403.

3. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. Am J Transplant. 2009;9:1868-1875

4. Penn I. et al. Transplantation 1993; 55: 742.

5. Penn I. et al.. Ann Transplant. 1997;2:14-17

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Limitaciones

- El principio que rige las actuales recomendaciones es que la inmunosupresión altera de forma invariable el riesgo de recurrencia y el pronóstico de una neoplasia en remisión, y se basa en evidencias muy débiles.
- Los datos sobre las tasas de recurrencia de cáncer postrasplante y las recomendaciones del retraso en la inclusión en LE carecen de un nivel mínimo de evidencia;
 - » Se trata de datos provenientes de registros (Cincinnati Transplant Tumor Registry; CTRR).
 - » Muchos tipos tumorales poseen un n° insuficiente de casos para hacer recomendaciones específicas.
 - » Los casos son correspondientes a una época histórica no comparable con la actual, tanto en la metodología diagnóstica, estadiaje, opciones terapéuticas, y pronóstico de la neoplasia, y también en las recomendaciones de DPC y en las prácticas de inmunosupresión.
- Se desconoce el impacto global en la mortalidad que estas recomendaciones tienen sobre este grupo de pacientes.

1. Penn I. et al. Transplantation. 1993; 55: 742.

2. Penn I. et al.. Ann Transplant. 1997;2:14-17

3. Acuna SA, et al. Transplantation. 2016 [Epub ahead of print]

4. Girndt M, et al.. Transplantation. 2005; 80(1 Suppl):S167-S170.

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Análisis de las actuales recomendaciones

- En algunos casos las guías clínicas recomiendan un periodo de tiempo de retraso en la inclusión en LE según tipo de cáncer^[1, 2].
- En otros casos se recomienda un abordaje individualizado caso por caso con asistencia de Oncólogo especializado^[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 expertos^[1].
- Según diversas Guías algunos tipos tumorales merecen la exclusión definitiva del paciente de la indicación del trasplante renal^[1]; cáncer no tratado/controlado, mieloma MM, cáncer de mama avanzado (estadio III), y cáncer colorrectal avanzado (estadio D). Este concepto precisa revisión.

1. Campbell S. et al. Nephrology (Carlton). 2013 Jun;18(6):455-62.

2. Kasiske BL, et al. Am J Transplant 2002; 1 Suppl 2: 1.

3. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Análisis de las actuales recomendaciones

Intervalo de tiempo recomendado hasta la inclusión en lista de espera tras un cáncer en remisión

1. Campbell S. et al. Nephrology (Carlton). 2013 Jun;18(6):455-62.
2. Kasiske BL, et al. Am J Transplant 2002; 1 Suppl 2: 1.
3. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71

	EBPG (2000 / 2013)	EUA	Australia
Carcinoma renal incidental	0	0	0
CBC / CEC	0	0	0 (También CEC)
Carcinoma vesical in situ	1	0	0
Carcinoma cervical in situ	0	-	0 (superficial)
GMSI	-	-	0
Tm de Wilm	-	-	2
Linfoma	1-3	2	2
Próstata	1-2	2	0 (microscópico) / 2 (resto)
Testículo	1-3, 5 (tm metastásico)	-	2
Tiroides	2	2	2
Endometrial	1-3	-	-
Renal sintomático	2	2	5
Cervical invasivo	1-3	-	5
Laringeo	1-3	-	-
Vesical invasivo	5	2	2
Colorrectal	1-3 Localizado 5	0-5 según estadio	2 (estadios A y B) 5 (estadio C)
Mama	3	2-5	2 (in situ)
Melanoma	5	2-5	5
Pulmon	5	-	2 (in situ) 5 (estadio II)
Cerebro, Mesotelioma, Gástrico, Esófago	5	-	-

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Análisis de las actuales recomendaciones

Intervalo de tiempo recomendado hasta la inclusión en lista de espera tras un cáncer CUTÁNEO en remisión

Cáncer cutáneo	Tiempo de espera para el trasplante tras el tratamiento del cáncer
Carcinoma espinocelular (CEC) <ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo • Riesgo aumentado pero sin historia de CEC • CEC de alto riesgo sin invasión perineural • CEC de alto riesgo con invasión perineural y/o 2 o más factores de riesgo • CEC de alto riesgo con enfermedad metastásica nodal local • Metástasis a distancia 	No necesario No necesario 2 años 2 a 3 años 5 años No indicación de trasplante
Carcinoma de células de Merkel <ul style="list-style-type: none"> • Local con biopsia negativa de nódulo centinela • Local con metástasis nodal • Metástasis a distancia 	2 años 3 a 5 años No indicación de trasplante
Melanoma múltiple <ul style="list-style-type: none"> • In situ • Estadio Ia • Estadio Ib/IIa • Estadio IIb/IIc • Estadio III ó IV 	No necesario. Seguimiento trimestral postrasplante 2 años 2 a 5 años 5 años No indicación de trasplante

1. Modificado de Zwald et Al. Am J Transplant. 2016 Feb;16(2):407-13

Factores de riesgo del CEC cutáneo; tamaño > 2 cm, profundidad > 2 mm (Breslow), localización de riesgo (pabellón auricular, sien, labio, cuero cabelludo), recurrencia, pobre diferenciación, invasión perineural.

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON CÁNCER EN REMISIÓN

Recomendación

- Las recomendaciones genéricas del intervalo de espera tras un cáncer, según el tipo y estadio del tumor, deben ser combinadas con un abordaje individualizado, con participación de un Oncólogo, teniendo en cuenta el estadio y el pronóstico actual del tumor en población general [1D].
- Se sugiere que el umbral mínimo del pronóstico de supervivencia exigido para cada tumor, también deberá individualizarse en función de la edad, comorbilidad y riesgos competitivos de cada paciente [2D].

GRUPO 3



Proyecto Prometeo II

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

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 3

Proyecto Prometeo II

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

Portavoz: Dr. Alberto Rodríguez Benot

- Juan José Amenábar
- Natividad Calvo
- Laura Cañas
- José Francisco Crespo Albiach
- Roberto Gallego Samper
- Domingo Marrero Miranda
- Emilio Rodrigo
- Manuel Ángel Rodríguez
- Carmen Sánchez González
- M. Luisa Suárez Fernández

ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO

Factores de riesgo (tratados por Grupo 1).

Detección precoz (tratado por Grupo 2).

Medidas preventivas.

Asociación de los inmunosupresión (IS) y tumores.

- » Anticuerpos.
- » Corticoides.
- » Antimetabolitos.
- » Inhibidores de calcineurina (ICN).
- » Inhibidores de mTOR (imTOR).

Prevención primaria.

Prevención secundaria.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO EN ESTE GRUPO

- Solapamiento en determinados temas comunes con otros grupos.
- Bajos niveles de evidencia en las publicaciones analizadas.
- Ausencia de evidencias en ciertos temas.

CÁNCER DE CÉRVIX

- Se aconseja un screening anual con inspección anogenital externa, examen pélvico y una citología cervical (aprovechar para examinar vulva, vagina y ano).
- La vacuna del virus del papiloma humano (VPH) reduce la aparición del cáncer de cérvix en población general y es coste-efectiva en trasplante renal.
- La vacunación contra el VPH puede ser menos eficaz, pero parece beneficiosa en trasplante renal.
- Se aconseja la vacunación profiláctica para el virus VPH en pacientes que están en lista de espera para el trasplante renal.
- Se recomiendan consejos sobre conducta sexual a los pacientes jóvenes.

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

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

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

PTLD Y EPSTEIN-BARR:

- La detección precoz de la primoinfección y la monitorización de la carga viral son útiles para prevenir la progresión de la enfermedad por virus Epstein-Barr (VEB).
- Monitorizar si alto riesgo (D+/R-): Una vez la primera semana, mensualmente durante 3-6 meses, cada 3 meses hasta el año, y después de un tratamiento de rechazo agudo (RA).
- En caso de post-transplant lymphoproliferative study (PTLD), Reducir IS:
 - » Dejar sólo con esteroides, o
 - » Reducir dosis de ICN al 50% y detener otros IS (evidencia B).
 - » Plantear la suspensión de todo tratamiento IS (evidencia C).
 - » Sustituir ICN por i-mTOR (Recomendación de grupo).
 - » Asociar i-mTOR a dosis reducida de tacrolimus (50%) (Recomendación de grupo).

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

2. EBPG for renal transplantation. Section IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 4:32, 34-6

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

- Se recomienda un screening antes del trasplante, y en pacientes de alto riesgo, screening anual mientras esté en lista de espera.
- En el paciente trasplantado, screening por dermatólogo al tercer mes postrasplante. y después anual si bajo riesgo; si alto riesgo, seguimiento por dermatólogo.
- Minimizar exposición al sol y usar el filtro solar en pacientes en lista de espera y trasplante., mínimo factor 30 (de farmacia) y otras medidas (sombrero, manga...).
- Realizar autoexámenes de piel y labios y reportar las nuevas lesiones.
- Raza negra/latina/asiática: explorar los genitales en busca de VPH.

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

2. Euvrard S et al. N Engl J Med. 2003;348(17):1681-91

3. Hiesse C et al. Transplant Proc. 1997;29(1-2):831-3

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

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

- Azatioprina es mutagénico y actúa sinérgicamente con la radiación UV.
- Los ICN inhiben la reparación del ADN cutáneo.
- Los i-mTOR reducen el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo.
- En prevención secundaria, puede usarse:
 - » Acitretina 0.2 mg/kg/día – indefinidamente.
 - » Nicotinamida – Ensayo clínico.
 - » Terapia fotodinámica.
- La conversión precoz a i-mTOR previene nuevos carcinoma espinocelular (CEC) (TUMORAPA).

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

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

RETINOIDES EN LA PROFILAXIS DE LAS QA

Table 1. Clinical Studies With Etretinate in Organ Transplant Recipients

<i>Study</i>	<i>Technical Details of Study*</i>	<i>Treatment Result</i>	<i>Side Effects</i>
Shuttleworth et al. ²⁵	NCG, <i>n</i> = 6, 1 mg/kg/day, 6 months	5 patients, no new skin cancers; 1 patient, 2 new SCCs after 6 months.	Cheilitis, increased triglycerides (<i>n</i> = 3), increased cholesterol (<i>n</i> = 2); no deterioration in renal function.
Kelly et al. ²⁶	NCG, <i>n</i> = 4, 50 mg/day, 8–13 months	Considerable reduction new SCCs.	Mild mucocutaneous side effects, thrombocytopenia (<i>n</i> = 1); renal function unchanged.
Rook et al. ¹⁵	NCG, <i>n</i> = 11, 10 mg/day in combination with topically applied 0.025% tretinoin (<i>n</i> = 7) or tretinoin alone (<i>n</i> = 4), 9 months	3 of 4 patients, no new SCCs after 9 months of etretinate + topical tretinoin (2 of 3 patients, no new SCCs after 9 months of topical tretinoin alone); 4 patients, nonevaluable.	Mild mucocutaneous side effects.
Gibson et al. ²⁷	NCG, <i>n</i> = 11, 0.3 mg/kg/day, 17 months	10 patients, significant reduction of new skin cancer after 3 + 6 months compared to pretreatment period; 1 patient, nonevaluable.	Mild mucocutaneous side effects, increased triglycerides (<i>n</i> = 3), increased cholesterol (<i>n</i> = 1).

*Respectively, the type of trial (NCG, study without any explicit control group), the study size, the dose of etretinate, and the duration of the study are depicted. Abbreviation: SCC, squamous cell carcinoma.

RETINOIDES EN LA PROFILAXIS DE LAS QA

Table 2. Clinical Studies With Acitretin in Organ Transplant Recipients

<i>Study</i>	<i>Technical Details of Study*</i>	<i>Treatment Result</i>	<i>Side Effects</i>
Vandeghinste et al. ³⁹	CR, <i>n</i> = 1, 0.5 mg/kg/day, 15 months	No new dysplastic skin lesions observed.	Mild mucocutaneous side effects.
Bouwes Bavinck et al. ²⁸	RCT (compared with placebo), <i>n</i> = 38, 30 mg/day, 6 months	Statistically significantly fewer patients with new skin cancers compared to placebo reduction of number of actinic keratoses.	Side effects: mild mucocutaneous, hair loss, increased cholesterol + triglycerides (<i>n</i> = 3); renal function unchanged.
Yuan et al. ³⁰	NCG, <i>n</i> = 15, 10–50 mg/day, <6 to >12 months	Variable effects on skin cancer.	Mild mucocutaneous side effects.
McKenna et al. ³¹	NCG, <i>n</i> = 16, 0.3 kg/mg/day, 5 years	Statistically significant reduction of new skin cancers after 4 years compared to pretreatment period.	Mild mucocutaneous side effects, increased triglycerides (<i>n</i> = 1), increased cholesterol (<i>n</i> = 1).
McNamara et al. ³²	NCG, <i>n</i> = 5, 10–25 mg/day, 10–24 months	3 patients, significant decrease in new tumors compared to pretreatment period; 2 patients, moderate decrease in new tumors.	Mild mucocutaneous side effects.

RETINOIDES EN LA PROFILAXIS DE LAS QA

George et al. ³³	RCT (compared to no therapy), <i>n</i> = 23, 25 mg/day, 2 year	Number of SCCs significantly lower on acitretin compared to drug-free period.	Cheilitis, headache, increase of musculoskeletal symptoms, gastritis, increased triglycerides.
de Sévaux et al. ²⁹	RCT (0.4 mg/kg/day compared to 0.2 mg/kg/day), <i>n</i> = 26, 0.4 or 0.2 mg/kg/day, 1 year	Decrease of actinic keratoses by 50% in both groups; no effect on development of skin cancers in both groups compared to pretreatment period.	Mild mucocutaneous side effects, mild hair loss.

*Respectively, the type of trial (CR, case report of single cases; RCT, randomized controlled trial; NCG, study without any explicit control group), the study size, the dose of acitretin, and the duration of the study are depicted.
Abbreviation: SCC, squamous cell carcinoma.

TABACO

- Registrar hábitos tóxicos en la HC y ofrecer apoyo para abandono.
- Dejar de fumar antes del trasplante reduce el riesgo de cáncer y muerte.

Table 25: Pharmacological therapies for cigarette smoking cessation in KTRs

Class	Drug	Special considerations
Nicotine replacement	Nicotine gum, inhaler, nasal spray, lozenge and patch	May use in combinations with other nicotine and non-nicotine replacement agents
Antidepressant	Bupropion SR	Monitor CsA blood levels and increase CsA dose as needed (585)
$\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptor partial agonist	Varenicline	Warn patients and monitor for serious neuropsychiatric symptoms including depression and suicidal ideation ⁶

⁶www.fda.gov/Cder/Drug/intopage/varenicline/default.htm; last accessed June 21, 2008

S76

American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S71–S79

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

CORTICOIDES

- Efecto pro-oncogénico celular directo e indirecto.
- En población no trasplantada, que sólo recibe esteroides como IS:
 - » Carcinoma Espinocelular: SIR= 2.45.
 - » Carcinoma Basocelular: SIR= 1.52 .
 - » Linfoma no-Hodgkin SIR = 2.68.
- No hay evidencias del posible efecto tumorigénico de corticoides en trasplante renal.

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

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

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

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

SIR: standardized index ratio

ANTIPROLIFERATIVOS

Azatioprina

- Favorece el desarrollo de melanoma y on melanoma skin cancer (NMSC) por acción mutagénica y además potencia el efecto negativo de la radiación UV.
- Fuerte asociación entre el riesgo de carcinoma espinocelular con la dosis acumulada y el tratamiento con Azatioprina.
- Aumento del riesgo si se combina con corticoides, específicamente con una dosis alta acumulada después de un tratamiento más largo.

1. Kelly GE, Meikle W, Sheil AG Transplantation. 1987 Sep; 44(3):429-34
2. Ingvar A, Nephrol Dial Transplant. 2010 Aug;25(8):2764-71

MICOFENOLATO

Datos contradictorios:

- In vitro, ácido micofenólico (AMF) ejerce un efecto antiproliferativo en líneas celulares cancerosas sugiriendo una potencial actividad antineoplásica.
En otros estudios in vitro tiene un potencial mutagénico y puede aumentar la capacidad invasiva de tumores.
- In vivo, el uso de AMF no se ha asociado con un aumento del riesgo de neoplasias.
- Se ha reportado una disminución de PTLD comparado con azatioprina.

1. Blaheta RA, Transplantation 2003 Dec 27; 76 (12):1735-41
2. Robson RV Am J Transplant. 2005 Dec;5(12):2954-60
3. Cherikh WS et al Transplantation. 2003 Nov 15; 76(9):1289-93.

ICN

Pro-oncogénicos

- Promueven el desarrollo y progresión de neoplasias por aumento de la producción de Transforming Growth Factor (TGF) y la supresión de respuestas específicas antitumorales.
- Efecto pro -angiogénesis mediante inducción de la expresión de Vacular Endothelial Growth Factor (VEGF).
- Inhiben la apoptosis de la célula cancerosa a través de la vía de la calcineurina.
- In vivo, niveles elevados de Ciclosporina A (CsA) se asocian con mayor incidencia de neoplasias, sobre todo cáncer de piel.

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

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

CsA vs TAC

- La incidencia de PTLD es más baja con CsA que tacrolimus (TAC) cuando no se usa inducción.
- La incidencia de neoplasias de órgano sólido es similar con CsA que con TAC.

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

I-mTOR

- Los i-mTOR han demostrado un efecto antinormal, frenan la evolución de neoplasias e incluso inducen la regresión de ciertos tipo de tumores.
- Los i-mTOR inhiben el crecimiento de las neoplasias primarias y metastásicas mediante la angiogénesis (anti VEGF).
- La conversión a i-mTOR puede remitir el sarcoma de Kaposi.
- Los i-mTOR comparados con ICN reducen la incidencia de cáncer de novo un 60% y de tumores cutáneos no melanoma un 56%.

1. Luan FJ et al Transplantation. 2002 May 27; 73(10):1565-72
2. Guba M, Nat Med. 2002 Feb; 8(2):128-35.
3. Yanik EL Am J Transplant. 2015 Jan; 15(1):129-36
4. Campistol JM et al Transplantation. 2004 15; 77(5):760-2
5. Stallone GN Engl J Med. 2005 Mar 31; 352(13):1317-23
6. Kauffman HM et al Transplantation 2005;80: 883-889
7. Knoll GA et al. BMJ. 2014 Nov 24;349
8. Bunnapradist S, Vincenti F Nat Rev Nephrol. 2009 Jul;5(7):371-3

I-mTOR

- Puede plantearse la introducción de i-mTOR en pacientes con un elevado riesgo de cáncer postrasplante, especialmente en aquellos con un perfil favorable en cuanto a riesgo inmunológico, función renal y proteinuria.

1. Bunnapradist S, Vincenti F. Nat Rev Nephrol. 2009 Jul;5(7):371-3
2. Schena FP et al Transplantation 2009;87: 233-242

BELATACEPT

- Belatacept ejerce su efecto inmunosupresor a través de la inhibición de la señal de co-estimulación.
- Ensayos en fase III mostraron un aumento del riesgo para PTLD con betalcept especialmente en el Central Nervous System (CNS).
- Las PTLD se asociaron con el estatus D+/R- de VEB.
- En una revisión de la Cochrane el riesgo de neoplasias fue similar en ambos grupos de tratamiento (4 estudios, 1516 receptores): Belatacept vs CNI RR 1.00, 95%IC 0.58 a 1.72.
- No hubo diferencias entre los VEB negativos comparado con positivos previo al trasplante (Ratio RR 1.49, 95%IC 0.15 a 14.76).

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

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

VITAMINA D

- El suplemento con vitamina D puede tener un efecto preventivo sobre el desarrollo de neoplasias postrasplante (bajo-moderado).
 - » Cohorte prospectivo, 262 pacientes ambulatorios con más de 1 año de trasplante ,realizándose seguimiento 3 años.
 - » Desarrollaron neoplasias 5,4% de los 92 con suplemento con vitamina D y en 8,7% de los que no recibían.

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

GRUPO 4



Proyecto Prometeo II

Cáncer en la población pediátrica:
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Organizado por:



GRUPO 4

Proyecto Prometeo II

Cáncer en la población pediátrica:
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Portavoz: Dr. Ramón Vilalta

- Mireia Aguirre
- Ángel Alonso
- Julia Fijo
- Elena Román
- Santiago Mendizábal
- Anna Vila

ÍNDICE

- 1. ¿Qué neoplasias tienen los niños trasplantados renales?
- 2. ¿Qué incidencia tiene la Post Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD) en niños con trasplante renal?
- 3. ¿PTLD siempre ligado a Epstein-Barr virus (EB virus)?
- 4. ¿Hay una estrategia preventiva?
- 5. Sospecha diagnóstica.
- 6. Pruebas diagnósticas de PTLD.
- 7. Manejo inicial.
- 8. Estrategias terapéuticas.

1. ¿QUÉ NEOPLASIAS TIENEN LOS NIÑOS TRASPLANTADOS RENALES?

- **La primera causa de cáncer son los tumores de estirpe linfoide , (PTLD) constituyendo del 60 al 90% de todos los tumores.**
- **Tumor sólido no PTLD: El riesgo relativo es de 6 a 7 veces la de la población pediátrica general.**
- **Otros tumores:**
 - » Carcinoma de células renales (tanto de injerto como de riñones propios), Sarcoma de Kaposi, otros sarcomas, tumores cutáneos, tumor de hígado y genital femenino.
 - » Los pacientes con el Síndrome de Denys-Drash (mutación en el gen WT1) tienen un elevado riesgo de desarrollar T. de Wilms y gonadoblastoma.
 - » Tumores benignos: Fibroma de mama.

1. Smith JM, Martz K, McDonald RA, Harmon WE. Solid tumors following kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2013 Dec;17(8):726-30.
2. Dharnidharka VR, Kulsum-Meccì N. Non-post-transplant lymphoproliferative disorder cancers in children after organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Dec;17(8):707-9.
3. Dharnidharka VR, Kulsum-Meccì N. Non-post-transplant lymphoproliferative disorder cancers in children after organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Dec;17(8):707-9.

2. ¿QUÉ INCIDENCIA TIENE LA PTLD EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL?

- **Incidencia: 1-2 % a los 5 años de seguimiento con característica bimodal:**
 - » **Pico de incidencia inicial antes del año.**
 - » **Segundo pico de incidencia después de los 5 años.**
- Más del 90 % son líneas celulares del huésped.
- Mortalidad: 15 % de los casos registrados.
- Factores de riesgo:
 - » **Negatividad serológica Posterior infección primaria para EBV en el momento del trasplante.**
 - » **Posterior infección primaria para EBV.**
 - » Seronegatividad Citomegalovirus (CMV) y enfermedad CMV.
 - » **La menor edad al trasplante de forma independiente.**
- Inmunosupresión: Hay trabajos contradictorios respecto a los distintos IS, aunque se acepta en general el mayor riesgo de belatacept y OKT3.

1. Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, Weissman I, Krause I, Konen O, Rahamimov R, Mor E, Bar-Nathan N, Frishberg Y, Davidovits M. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients - a national study. *Pediatr Transplant.* 2012 Sep;16(6):619-2
2. Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Mortality after pediatric kidney transplantation in England—a population-based cohort study. *Pediatr Transplant.* 2014 Feb;18(1):16-22.
3. Al-Mansour. Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis and current treatment strategies. *Curr Hemtol Malig Rep* 2013 Sep;8(3):173-83
4. Fujieda M1, Hattori M. Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Oct;18(5):549-54.
5. Quinlan SC1, 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 Feb;86(2):206-9.

3. ¿PTLD SIEMPRE LIGADO A EB VIRUS?

- 80 % EBV positivo (generalmente asociado a primer pico de incidencia y con mejor pronóstico): La forma de expresión más frecuente son linfomas de estirpe B, en diferentes formas histológicas: Monomórfica, Hodgkin, no Hodgkin, Burkitt y formas clasificables.
- 20 % EBV negativo: Alta proporción de linfoma T (más tardío, peor pronóstico).
- **Otros virus asociados** a PTLD: CMV, SV40, VHC, T-cell leukemia virus.
- Estirpe histológica: Monomórfico B 67 %, monomórfico T 10 %, polimórfico T y B 7%.

1. Fujieda M1, Hattori M. Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Oct;18(5):549-54.
2. Kinch a et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation. *Acta Oncol.* 2014 May; 53 (5): 669-79.
3. Kinch A, Cavelier L, Bengtsson M, Boecklund E, Enblad G, Backlin C, Thunberg U, Sundström C, Pauksens K. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Dec;14(12):2838-45.

4. ESTRATEGIA PREVENTIVA

- Exploración física periódica.
- Educación en el autoexamen.
- Racionalización de la inmunosupresión.
- Profilaxis CMV o tratamiento anticipado.
- **Determinación seriada de replicación viral en sangre: CMV, BK polyoma virus (BK virus), EB, como marcadores subrogados a la excesiva inmunosupresión.**

1. Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD?. *Pediatr Nephrol.* 2014 Sep;29(9):1517-28.

2. 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 Mar;17(2):129-32.

5. SOSPECHA DIAGNÓSTICA PTLD

- Sintomatología (fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, adenopatías, diarrea, disfunción del injerto).
- Exploración física positiva.
- Carga viral para EB con título alto repetido (40 % de las PTLD tenían más de 100.000 copias / ml) o **aumento brusco de la replicación viral.**

6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PTLD

- PET con 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucosa integrado con TAC (18F-FDG PET/CT) considerado como combinación muy útil.
- El PET F-glucosa es una prueba más sensible y más específica que el CT scan, pero la utilización combinada se asocia con mayor capacidad diagnóstica.
- Tiene utilidad adicional para orientar la biopsia.
- El gold-standard del diagnóstico es el estudio histológico, asociado a la tinción EBER específica.

1. Vali R, Punnett A, Bajno L, Moineddin R, Shamas A. The value of (18) F-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis. *Pediatr Transplant.* 2015 Dec;19(8):932-9.
2. 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.

7. MANEJO INICIAL:

- Un aumento de la carga viral (de 10 a 50 veces el nivel basal del individuo) o un aumento en un corto período de tiempo, o la positivización de EB, **nos debe planterarnos valorar** cambios en la inmunosupresión:
 - » Reducción o retirada del CNI.
 - » Retirada del MMF.
 - » Incorporación de un imTOR.: Inhibitor of Mammalian Target of Rapamicine.

1. Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noël LH, Dubois V, Suberbielle C, Kreis H, Legendre C, Mamzer-Bruneel MF, Morelon E, Thauant O. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):182-90.
2. Majewski M et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus suppress growth of cells derived from PTLD at allograft-protecting doses. *Transplantation*, 2003 May 27;75(10) 1710-7.
3. 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 Aug;28(8):1293-8.
4. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, Wasik MA. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest.* 2007 Jan;87(1):29-39.

8. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

■ Dependien del tipo y características del tumor:

- » Reducción de la inmunosupresión e introducción imTOR.
- » Rituximab en pacientes CD 20 positivos.
- » Quimioterapia tipo "CHOPP".

1. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL-D-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):196-206.
2. Kinch A et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation. *Acta Oncol*. 2014 May; 53 (5): 669-79.
3. Kinch A, Cavalier L, Bengtsson M, Baecklund E, Enblad G, Backlin C, Thunberg U, Sundström C, Pauksens K. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Dec;14(12):2838-45.
4. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015 Nov 12;126(20):2274-83.

PAPEL DE imTOR EN PTLD

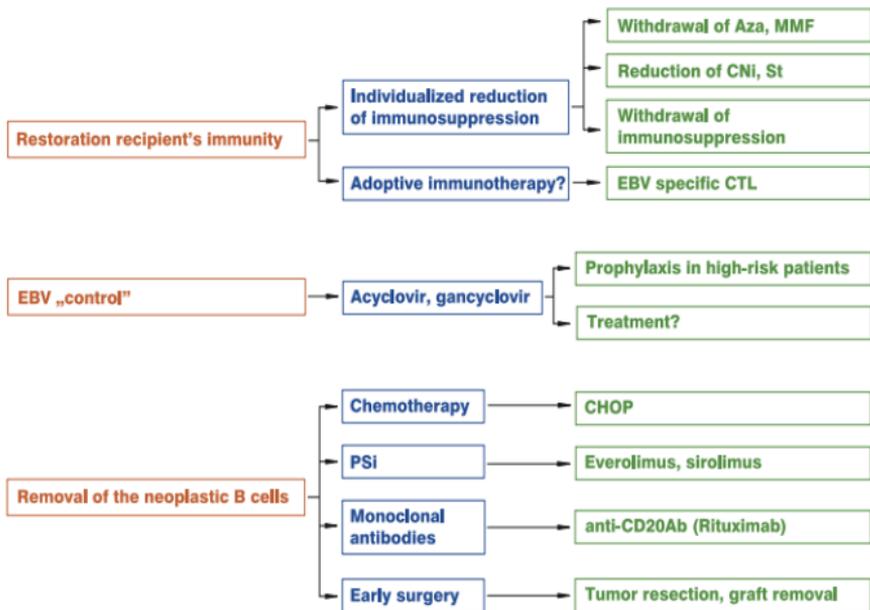
- La señal mTOR está activada en los linfocitos PTLD.
- Señales posteriores a mTOR (p-4E-BP 1, p6RP), pueden ser marcadores de eficacia con tratamiento imTOR.

1. Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noël LH, Dubois V, Suberbielle C, Kreis H, Legendre C, Mamzer-Bruneel MF, Morelon E, Thauinat O. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):182-90.
2. Al-Mansour .Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis and current treatment strategies. *Curr Hemtol Malig Rep* 2013 Sep;8(3):173-83
3. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, Wasik MA. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest.* 2007 Jan;87(1):29-39.

PAPEL DE imTOR EN PTLD ¿SE DEBE SUPRIMIR EL CNI?

- **De un estudio de 101 pacientes con PTLD, a los 5 años con 39 fallecidos tras el diagnóstico y 21 pérdidas de injerto.**
 - » Ni el tipo de PTLD ni el tratamiento fueron variables significativas.
 - » **Se observó una mejor supervivencia del injerto, sin afectación en la supervivencia del paciente, cuando se mantuvo el CNI con niveles plasmáticos bajos.**

1. Serre JE, Michonneau D, Bachy E, Noël LH, Dubois V, Suberbielle C, Kreis H, Legendre C, Mamzer-Bruneel MF, Morelon E, Thauinat O. Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):182-90.
2. 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(8): 784-93.



Aza : Azatioprina

MMF: Micofenolato mofetilo.

EBV specific CTL : Linfocitos T citotóxicos específicos para EBV.

CHOP: Ciclofosfamida , doxorubicina , vincristina y prednisona.

1. Fujieda M1, Hattori M. Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. Curr Opin Organ Transplant. 2013 Oct;18(5):549-54.



Organizado por:



Con la colaboración de:

