

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### NEOPLASIAS Y TRASPLANTE RENAL

#### NEOPLASMS AND RENAL TRANSPLANTATION

Marcelo Fabián Taylor<sup>1,2</sup>

1) Jefe de Equipo, Unidad de Trasplante Renal, Centro Regional de Ablación e Implante Sur (CRAI Sur), CUCAIBA, Ministerio de Salud, La Plata, Buenos Aires, Argentina

2) Comité de Trasplante Renal, Sociedad Argentina de Trasplante, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (02): 161-71

#### INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se ha consolidado como la terapia sustitutiva de elección para pacientes con insuficiencia renal crónica, con aumento de la supervivencia y mejoría de la calidad de vida. Estos pacientes presentan una elevada incidencia de procesos oncológicos respecto de la población general, cuya diferencia varía según la neoplasia considerada. Por otra parte, los procesos oncológicos tienden a ser más agresivos y manifestarse a edades más tempranas. El desarrollo de métodos de *screening*, el estudio de factores de riesgo, el ajuste de medicación inmunosupresora, la implementación de estudios complementarios sobre los efectos de la terapéutica oncológica sobre el implante son algunos de los puntos a considerar.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La patología oncológica ha aumentado notablemente su incidencia en la población trasplantada renal. Este incremento ha llevado a los médicos y a los servicios de salud intervinientes en el proceso de trasplante a señalar estrategias preventivas, de diagnóstico, seguimiento y tratamiento en esta población en riesgo. Se estima que el paciente con trasplante renal padece cáncer con una frecuencia entre dos a cuatro veces mayor que su contrapartida, la población general de igual

edad y sexo. Esta diferencia se acrecienta aún más cuando se extiende el tiempo de postrasplante y cuando es mayor la edad del receptor.<sup>(1-12)</sup> Este incremento no es igual para todas las neoplasias, tal como se resume en la **Tabla 1**.<sup>(13)</sup> Algunos tumores, como el sarcoma de Kaposi, presentan una frecuencia trescientas veces mayor respecto de la población general, mientras que otros, como el mamario o el prostático, tienen una frecuencia similar en ambas poblaciones. En algunos lugares del mundo, la patología oncológica ha desplazado a la cardiovascular como principal causa de mortalidad. En este contexto debe considerarse la evaluación de los donantes y del potencial receptor del trasplante renal, así como las medidas diagnósticas y de seguimiento luego del mismo.

#### Mecanismos

Si bien el tratamiento inmunosupresor en general, y en especial los anticalcineurínicos, han sido los más tempranamente implicados en el desarrollo de tumores en el postrasplante<sup>(14-16)</sup>, existen varias concausalidades para dicho efecto, en primer lugar, la insuficiencia renal crónica (IRC) está asociada a una mayor incidencia de neoplasias respecto de la población general.<sup>(17-20)</sup> Se discute si la insuficiencia renal es un factor de riesgo *per se*, si este fenómeno está vinculado

con determinadas neoplasias asociadas con fallo renal (eg. mieloma múltiple) con tratamiento quimioterápicos de la IRC, o si bien se manifiesta un efecto directo entre la disfunción renal y la aparición del tumor.

La IRC y el cáncer están ligados bidireccionalmente y ambos pueden compartir factores de riesgo como la nefropatía por el uso de analgésicos y de ácido aristocólico. Entre los diferentes tipos de tumores observados con mayor frecuencia en la población en diálisis, se destacan los de tiroides, renales y del tracto urinario.<sup>(10,20)</sup>

El riesgo de cáncer se expresa con la sigla

en inglés SIR (Standardized Incidence Ratio, o relación de incidencia estandarizada) y se calcula sobre la base de los casos observados dividiendo los casos esperados. En la población con IRC no trasplantada, el valor de SIR se estima entre el 1,1-1,8.<sup>(10)</sup> En el postrasplante, los tumores aumentan exponencialmente en frecuencia, tal como se expresa en la **Tabla 1**. Los tumores vinculados a virus oncogénicos son los que presentan mayor magnitud de aumento en incidencia en esta población. En la **Tabla 2** se sintetizan los virus oncogénicos observados o sospechados de tales hasta la fecha.

**Tabla 1.** Frecuencia de tumores en población trasplantada respecto de población general<sup>(13)</sup>

SIR > 5	SIR 2-5	SIR < 2
Sarcoma de Kaposi	Cuello uterino	Mama
Carcinoma cutáneo no melanoma	Tumores de tiroides	Ovario
PTLD / LNH	Melanoma	Útero
Tumores renales	Tumor de esófago	Cerebro
Tumor de pene / vulva	Mieloma múltiple	Próstata
Tumores anogenitales	Leucemia	Testículo
Tumores hepáticos	Tumores orofaríngeos	Pulmón
Tumor de labio	Tumores vesicales	
	Tumores de colon	

**SIR**, Standard Incidence Ratio, refleja las veces de incremento del riesgo de neoplasia en el trasplantado renal respecto de la población general; **PTLD**, Post-Transplant Lymphoproliferative disorder; **LNH**, Linfoma no Hodgkin

**Tabla 2.** Virus oncogénicos y tumores postrasplante<sup>(13)</sup>

Neoplasia	Virus involucrado
Cervix, vulvar, vaginal, perianal	HPV 16 y 18
Carcinoma hepatocellular	HBV, HCV
PTLD	EBV
Leucemia y Linfoma	HTLV 1
Sarcoma de Kaposi	HHV 8
Tumor de Merckel	Polioma virus de células de Merckel
Cancer de próstata	Polioma BK*
Cerebro	JCV*
Cerebro, huso y mesotelima	SV 40*

**EBV**: Epstein-Barr virus; **HBV**: hepatitis B virus; **HCV**: hepatitis C virus; **HPV**: human papilloma virus; **JCV**: John Cunningham virus (variante polyoma); **PTLD**: post-transplant lymphoproliferative disorder; **HHV**: virus Herpes 8; **HTLV**: virus de Leucemia T humana; **SV**: virus simiano. (\*) Asociación sospechada

La relación del cáncer con los inmunosupresores es más compleja. Los agentes deplecionantes de linfocitos, los anticalcineurínicos y los antimetabolitos han sido vinculados con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias de diferentes tipos, dependiendo del tipo de agente

considerado.<sup>(21)</sup> Por el contrario, los mTOR se relacionaron con una reducción en la incidencia de tumores, en especial de piel y linfoproliferativos.<sup>(22)</sup> Es importante tener en cuenta que la aparición y progresión de muchos tumores, aún en pacientes no trasplantados, se debe a un escape

del reconocimiento de las células malignas por parte del sistema inmune.<sup>(23)</sup> El bloqueo del sistema inmune, que implica el tratamiento inmunosupresor, supone un mayor riesgo de aparición y de progresión de los tumores en estos pacientes. La carga global de inmunosupresión (tratamiento de rechazo, tratamiento de inducción, tratamiento quimioterápico o inmunosupresores previos) se estima como más importante como factor oncogénico que los inmunosupresores en forma individual.

Factores del paciente (edad avanzada, sexo masculino, raza blanca), de su historia clínica (tabaquismo, tiempo de diálisis, tumores previos) y del trasplante (mismatch DR, PRA, donante de criterios expandidos), se correlacionan con un incremento de la frecuencia de aparición de tumores.<sup>(21-22)</sup>

Por otra parte, la diabetes se ha vinculado con un riesgo menor de presencia de tumores, aunque esto ha sido discutido, alegando que los diabéticos, al tener una supervivencia menor que la población no diabética, no tienen el mismo tiempo de seguimiento por evidenciarse mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.<sup>(24-25)</sup>

### ¿Cómo reducir el riesgo de cáncer en el paciente trasplantado?

Este aspecto debe ser abordado en las diferentes etapas del proceso, desde el ingreso a diálisis, la incorporación en la lista de espera, el seguimiento y el trasplante en sí mismo.

### Reducción del riesgo de transmisión de tumores por el donante

Si bien el riesgo de transmisión de tumores de un donante es bajo (entre 0,01 y 0,05%),<sup>(26-27)</sup> la mortalidad en estos casos es elevada, dependiendo del tipo de tumor transmitido (el promedio es del 20%).<sup>(26)</sup>

En el caso del donante vivo, las guías internacionales sugieren *screening* para los tumores más frecuentes de la población general (cuello de útero, mama, próstata, colorrectal) y de la misma manera que en la población general. Sin embargo, no hay evidencia sólida que demuestre la eficacia de

estas medidas para reducir la frecuencia de tumores postrasplante,<sup>(28)</sup> aunque sí en la minimización del riesgo de transmisión de un eventual tumor.

Debido a la escasez de donantes, el uso de donantes cadavéricos es un antecedente de neoplasia que ha sido explorado en diversos estudios. Existe inclusive un reporte de trasplantes renales cuyo órgano presentaba tumoraciones inferiores a 3 cm y que pudieron ser extirpados en la cirugía de banco.<sup>(29)</sup> Los registros de Australia, Reino Unido y Estados Unidos sobre el uso de órganos de donantes, que presentaban ciertos tumores del sistema nervioso central, no han demostrado transmisión luego de más de 1500 implantes de más de 500 donantes.<sup>(25,30-31)</sup> En relación a lo anterior, los órganos de donantes con tumores del sistema nervioso central, limitados al mismo y de bajo grado de anaplasia, son generalmente aceptados por la mayoría de los equipos de trasplante. Algo similar ocurre con los tumores de piel no melanoma y carcinomas *in situ*, lo que pone en discusión el uso de órganos de estos pacientes en donantes con otro tipo de neoplasias.

### Receptores con antecedentes tumorales

En pacientes con antecedentes de tumores pretrasplante, el riesgo de recurrencia es, generalmente, bajo (alrededor del 2,4% en algunas series).<sup>(32)</sup> Esto se debe al cribaje que se realiza en estos casos antes de aceptarlos en lista, diferenciando el tipo, extensión y localización del cáncer considerado.

Se ha reportado también menor tiempo entre la recurrencia o aparición de un segundo tumor en este grupo de pacientes cuando se compara la aparición de un primer tumor en pacientes sin antecedentes (6,6 años *versus* 9,9 años).<sup>(32-34)</sup> Respecto del tiempo de espera, luego de ser diagnosticado, un tumor determinado varía entre tumores que no implican un tiempo fuera de la lista de espera (tumores cutáneos no melanoma, carcinoma *in situ*) hasta la contraindicación del trasplante (melanoma invasivo, cáncer colorrectal avanzado).<sup>(35-36)</sup> Actualmente, están en revisión continua y varían según la localización, extensión e histología del tumor. La disponibilidad de nuevos

tratamientos también influye en la incorporación de pacientes en lista de espera que antes no eran tenidos en consideración.

### Detección y tratamiento de tumores en paciente en diálisis

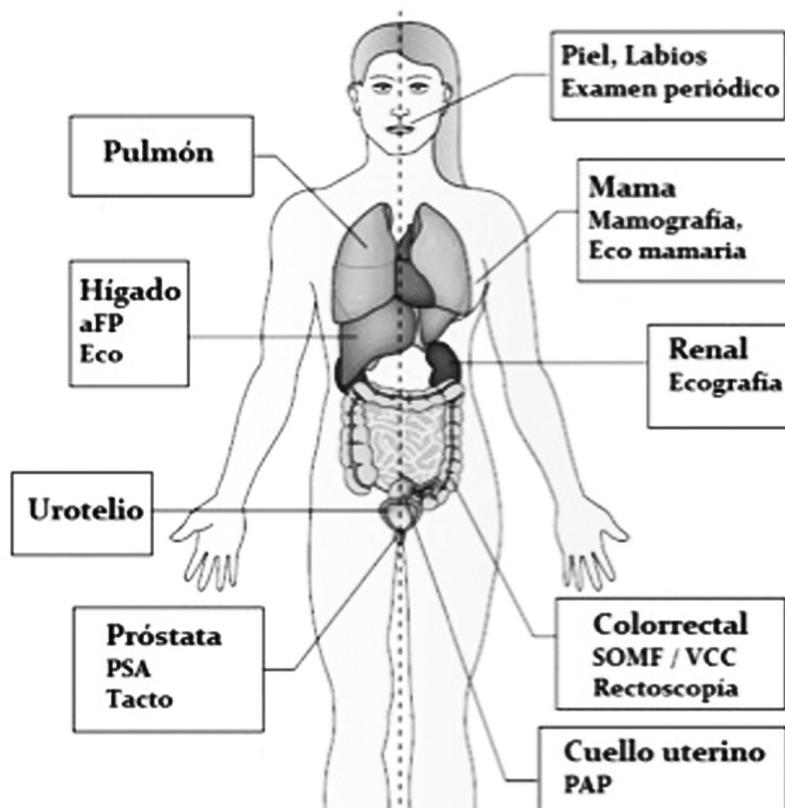
Al igual que en el caso de los donantes vivos, las guías recomiendan el mismo *screening* de tumores que para la población general del país de residencia del paciente.<sup>(37-42)</sup> El objetivo es evitar el trasplante en pacientes con pobre pronóstico y evitar la exacerbación del cáncer con el tratamiento inmunosupresor. Dado que, como se mencionó previamente, los pacientes en diálisis presentan mayor riesgo de desarrollo de neoplasias, un *screening* más frecuente y exhaustivo sería recomendable. Por otro lado, un estudio demasiado exhaustivo puede llevar a estudios secundarios con sus consecuentes costos, riesgos y retraso de la inscripción en lista.

### Screening tumoral en pacientes trasplantados

De los estudios realizados en la población surge que hay evidencia suficiente sobre el

beneficio del *screening* y diagnóstico precoz, en la población general, de tumores de mama (mediante mamografía) y colorrectales (mediante detección de sangre oculta en materia fecal).<sup>(43-44)</sup> Las guías clínicas de trasplante, generalmente, concuerdan en sumar al *screening* recomendado en la población general, por ejemplo un examen de piel anual, dada la elevada frecuencia de tumores no melanomas ya mencionada.

En la Argentina, la contaminación del agua de red con arsénico (hidroarsenicismo crónico endémico, HACRE) en muchas áreas de nuestro país, es un factor que potencia para el desarrollo de tumores cutáneos y, si bien no ha sido específicamente estudiado en la población trasplantada, es un factor a considerar y evitar.<sup>(45)</sup> El estudio de la citología cervical también ha mostrado ser de utilidad en esta población al igual que en la población general.<sup>(46-47)</sup> Es importante reconocer que, en la era de la medicina de precisión, se deben individualizar los estudios solicitados según el perfil de riesgo de cada paciente, por sobre una estrategia que englobe a todos los trasplantados.<sup>(48)</sup> En la **Figura 1** se resumen las sugerencias de



**Figura 1.** Resumen de Screening de neoplasias sugerido en pacientes trasplantados renales. Tomado de Au(21) y Acuna(48)

seguimiento anual en este grupo de pacientes.

Se debe mencionar que en el seguimiento para un eventual hepatocarcinoma se recomienda realizar estudios en aquellos pacientes de riesgo y no en todos los trasplantados. Respecto a los casos de PTLD (de su sigla en inglés Post-transplant Lymphoproliferative Disease, trastornos linfoproliferativos postrasplante), dado que algunos de ellos se relacionan con la positividad del virus de EBV (Epstein-Barr virus), se recomienda realizar cargas virales en forma periódica, en especial en la población pediátrica, teniendo siempre en mente la realización de biopsias en masas tumorales ganglionares, así como la sospecha cuando este se presenta en localizaciones atípicas (sistema nervioso central, tubo digestivo, injerto).

### Conductas ante un diagnóstico de cáncer en el trasplantado renal

El enfoque del paciente trasplantado renal con neoplasias es un proceso complejo. La nefrotoxicidad de los agentes quimioterápicos, las glomerulopatías o nefropatías asociadas a tumores o al tratamiento, el riesgo de rechazo relacionado con el descenso de la inmunosupresión o con agentes terapéuticos específicos, son algunos de los tópicos a tener en cuenta en este contexto. Se ha reportado en grandes series internacionales que la población general no trasplantada diagnosticada de cáncer, presenta entre el 18 y el 25%<sup>(49-51)</sup> mayor frecuencia de ERC (enfermedad renal crónica) que la población general. No queda claro, como se ha mencionado previamente, si implica al tumor en sí como causa del daño renal o bien la enfermedad renal como predisponente al tumor.

El tratamiento inmunosupresor, que se realiza con la finalidad de evitar el reconocimiento del injerto como algo “no propio”, también bloquea el mecanismo que el organismo utiliza para realizar el *clearance* de células tumorales, por lo tanto, el consecuente aumento en la presencia de tumores en aquellos que reciben inmunosupresión en forma crónica.<sup>(23)</sup> Al respecto, hay consenso para reducir la inmunosupresión en estos pacientes, en especial en los casos vinculados a virus oncogénicos. Sin embargo, esto debe ser cuidadosamente

contrabalanceado por el riesgo de rechazo que implica.

Excepto en los casos de PTLD, donde la reducción de la inmunosupresión se ha vinculado con hasta un 37% de remisión completa (con un costo de un 32% de incidencia de rechazo),<sup>(52)</sup> en el resto de los tumores sólidos no se ha demostrado que sea de utilidad el tratamiento aislado.<sup>(53)</sup> El riesgo global de padecer cáncer está más vinculado a la intensidad y a la duración de la inmunosupresión que a un agente en particular. Si bien algunos agentes han sido relacionados con mayor fuerza a determinadas neoplasias (agentes antilinfocitarios con PTLD, por ejemplo) los hallazgos para cada fármaco son contradictorios. Es posible que haya diferencias entre las diversas drogas, pero estos efectos están superados ampliamente por otros factores de riesgo: sexo, tabaquismo, enfermedades subyacentes, etc.)<sup>(52)</sup>. Por tanto, tampoco está claro qué inmunosupresor determinar para suspender o disminuir su dosis.

### Rol de los imTOR

Los inhibidores del Mammalian target of rapamycin (imTOR) han sido utilizados tanto en la prevención del rechazo agudo en pacientes trasplantados, como en algunos tipos de tumores con cierto éxito, motivo por el cual constituye estrategia considerada en este contexto. Han demostrado ser eficaces como tratamiento de Sarcoma de Kaposi, PTLD y tumores cutáneos no melanoma.<sup>(54-59)</sup> En otro tipo de tumores, su utilidad es discutida, existen reportes en ambos sentidos.<sup>(60-61)</sup>

### Nefrotoxicidad de agentes antineoplásicos

La nefrotoxicidad relacionada con la quimioterapia convencional, pero también la vinculada con los nuevos inhibidores de los checkpoints, inmunoterapia y diversos agentes utilizados actualmente en el tratamiento del cáncer, también puede vincularse con trastornos hidroelectrolíticos y de ácido-base. En la **Tabla 3** se sintetizan los efectos adversos renales más frecuentemente observados de los diferentes agentes terapéuticos.<sup>(62)</sup> Los fármacos favorecen

el reconocimiento inmunológico de los tumores (sobre todo los inhibidores de la cohibición), “inflamando” el tumor para que pueda así ser reconocido y atacado por el sistema inmune. Aunque, lógicamente, acarrear un elevado riesgo de rechazo, han sido utilizados con éxito en pacientes trasplantados.<sup>(60)</sup>

El daño renal por radiación, tanto interna como

externa, aunque no en la radiación diagnóstica, suele presentarse clínicamente como nefropatía aguda o crónica, pudiendo asociarse a hipertensión maligna. Las lesiones histológicas renales observadas implican daño endotelial y trombosis capilar con posterior evolución hacia la fibrosis. Esto, si bien se ha observado en riñones nativos, puede presentarse también en el trasplante.<sup>(63)</sup>

**Tabla 3.** Nefrotoxicidad en tratamientos antineoplásicos. Tomado de Francisco<sup>(62)</sup>

Quimioterapia convencional	
Agente	Lesiones renales
Platino	NTA, MAT, fibrosis crónica intersticial, pérdida de sal, Sme de Fanconi, hipomagnesemia
Ifosfamida	NTA, diabetes insípida nefrogénica
Metotrexato	Nefropatía por cristales
Premetrexed	NTA, MAT, NIA, atrofia tubular, fibrosis intersticial
Gemcitabina	MAT
Mitomicina	MAT
Melfalán	IRA, hiponatremia
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica, hiponatremia
Antraciclinas	Glomerulopatía colapsante, MAT, hialinosis focal, lesiones glomerulares mínimas
Inhibidores EGFR	
Cetuximab	IR Aguda, hipomagnesemia
Panitumumab	Hipomagnesemia, alteraciones electrolíticas
Erlotinib	Alteraciones electrolíticas
Gefitinib	Alteraciones electrolíticas
Bevacizumab	HTA, proteinuria, MAT
Afibercept	HTA, proteinuria, MAT
Axitinib	HTA, proteinuria, MAT
Sunitinib	HTA, proteinuria, MAT
Sorafenib	HTA, proteinuria, MAT
Pazopanib	HTA, proteinuria, MAT
Vandetanib	HTA, proteinuria, IRA, Litiasis renal, hidroelectrolítica
Ipilimumab (CLA4)	Lesiones glomerulares mínimas, nefropatía lupus-like, NIAg
Nivolumumab (PD1)	NIA, HTA, proteinuria, hipofosfatemia
Pembrolizumab (PD1)	NIA
Atezolizumab (PDL1)	NIA
Avelumab (PDL1)	NIA
Durbalumab	NIA

Tratamientos diana		
Inhibidor HER 2	Trastuzumab	HTA
Inhibidor BRAF	Vemurafamib	NTA, Proteinuria, GEFyS, Fanconi, hiponatremia, hipocalcemia
	Dabrafenib	NIA granulomatosa, IRA, Hipofosfatemia
Inhibidor MEK	Trametinib	IRA, hipofosfatemia, Quistes renales
Inhibidor HGFR	Crizotinib	
Inhibidores del Proteosoma	Bortezomib Carfilzomib	MAT MAT, NTA, Lisis Tumoral
Inhibidores de Tirosin Kinasa	Imatinib	IRA, hipofosfatemia
Anti IL6	Siltuximab	Hipercalcemia, hiperuricemia

**MAT:** microangiopatía trombótica; **NIA:** Nefritis intersticial aguda; **NTA:** necrosis tubular aguda; **IRA:** insuficiencia renal aguda; **HER 2:** human epidermal growth factor receptor 2; **BRAF:** gen codificante de proteína B-Raf; **VEGF:** factor de crecimiento vascular endotelial; **GEFyS:** glomeruloesclerosis focal y segmentaria; **HGFR:** hepatocyte growth factor receptor

Como parte de la inmunoterapia, una de las nuevas modalidades terapéuticas es el uso de células T CAR (Chimeric Antigen Receptor). Esta terapia requiere extraer sangre de los pacientes y separar los linfocitos T, que son modificados genéticamente para producir receptores en sus superficies, llamados receptores de antígenos quiméricos (CAR). Estos receptores sintéticos permiten estos que los linfocitos reconozcan y se unan a un antígeno tumoral, en este caso. Luego se multiplican en forma artificial para, finalmente, ser infundidas, luego de una linfodepleción, mediante quimioterapia. De esta forma, estas células atacan selectivamente a las células que expresen el antígeno para el que fueron diseñadas. Este tratamiento no está exento de efectos secundarios serios, tales como el síndrome de liberación de citocinas o el síndrome de lisis tumoral.<sup>(64)</sup> El síndrome de lisis tumoral también se ha reportado en linfomas no Hodgkin, leucemias agudas linfocíticas, linfoblásticas o mieloides, y, menos frecuentemente, en leucemias crónicas, mieloma y tumores sólidos. Se relaciona, además, con la aparición de complicaciones hidroelectrolíticas: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperkalemia.

Finalmente, el seguimiento oncológico y la respuesta al tratamiento, por lo general, implica

la repetición de estudios por imágenes, que muchas veces requieren de la administración de contraste endovenoso. La dosis acumulativa de contraste yodado, en procedimientos repetidos, aumenta el riesgo de lesión renal.<sup>(65-66)</sup> De hecho, en las Guías KDIGO se recomienda demorar la reexposición en pacientes con cáncer que han presentado lesión renal.<sup>(67)</sup> Independientemente de la elevación de los valores de urea y creatinina, hay datos que evidencian injuria renal sin variación en la función, también conocida como alteración de la reserva funcional renal, por lo cual no puede descartarse el daño renal subclínico sin aumento de la creatinina.<sup>(68)</sup> Se han postulado biomarcadores de injuria renal, tales como el inhibidor tisular de metaloproteinasa 2 o la proteína de fijación al factor de crecimiento insulino similar 7 (IGFBP-7).<sup>(68)</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer es una causa frecuente de morbimortalidad en la población trasplantada renal, estimándose un incremento de dos a tres veces en promedio con la frecuencia de tumores, que se presenta a edades más tempranas y con histología más agresiva que en la población general. La prolongación de la vida de estos pacientes y el aumento del tiempo de seguimiento, es cada vez más frecuente frente a la presentación

de primeros, segundos y terceros tumores, en relación a individuos no trasplantados. Los virus oncogénicos, la alteración de la inmunovigilancia relacionada a la inmunosupresión, la insuficiencia renal *per se*, los agentes quimioterápicos, que condiciones el daño renal, son algunos de los factores que relacionan ambas patologías. El seguimiento de este grupo de pacientes es complejo, y requiere ser más específico según el paciente y el tumor diagnosticado, al punto de que en muchos lugares del mundo se encuentra en desarrollo la subespecialidad de onconefrología.

Existen bases de datos mundialmente conocidas que registran los diferentes tipos de tumores y su evolución en la población general (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, SEER);<sup>(69)</sup> de tumores en poblaciones en diálisis o trasplantada (ANZ DATA, base de datos de Australia y Nueva Zelanda, entre otros registros);<sup>(70)</sup> o específicamente en trasplantados (IPTTR, Israel Penn Transplant Tumor Registry),<sup>(71)</sup> así como la transmisión de tumores desde donantes (NOTIFY Library),<sup>(72)</sup> entre otras muy conocidas. Desde la Comisión de Trasplante Renal, de la Sociedad Argentina de Trasplante, creímos importante crear un registro interactivo de tumores en trasplante de órganos sólidos que represente lo observado en nuestra población. Tal registro, entendimos, debería ser nutrido por los especialistas que trabajamos en trasplante y, a su vez, los datos deberían poder ser consultados por quienes así lo deseen. De tal forma creamos el *Registro Argentino de Tumores en Trasplante de Órganos Sólidos*, para el cual se intentó lograr una carga de datos sencilla, al tiempo que involucre una cantidad significativa de datos, pasible luego de ser analizados. Invitamos a todos los médicos del país que trabajen en unidades de trasplante a participar del registro, ingresando aquellos tumores diagnosticados, o bien que hayan fallecido por causa tumoral en el corriente año.<sup>(73)</sup>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) 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(11):3039-46.
- 2) 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(8):1889-96.
- 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(17):1891-901.
- 4) Krynitz B, Edgren G, Lindelöf 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(6):1429-38.
- 5) Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int.* 2000;13(Suppl. 1):S394-8.
- 6) 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(2):833-9.
- 7) Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, *et al.* Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):336-44.
- 8) Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, Amin J, Webster AC, Chapman JR, *et al.* The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3225-31.
- 9) 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(1):214-21.
- 10) 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(23):2823-31.
- 11) Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.*

- 2007;7(4):941-8.
- 12) Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, Pfeiffer RM, Engels EA. Variation in cancer incidence among patients with ESRD during kidney function and nonfunction intervals. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1495-504.
  - 13) Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):106-13.
  - 14) 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(9103):623-8.
  - 15) Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, *et al*. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397(6719):530-4.
  - 16) Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80(9):1233-43.
  - 17) Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):914-20.
  - 18) Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, *et al*. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1341-50.
  - 19) Cheung CY, Ma MKM, Chak WL, Tang SCW. Cancer risk in patients with diabetic nephropathy: A retrospective cohort study in Hong Kong. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38):e8077.
  - 20) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, *et al*. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354(9173):93-9.
  - 21) Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):508-20.
  - 22) 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(6):1395-403.
  - 23) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
  - 24) Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2140-51.
  - 25) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905-13.
  - 26) Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74(3):358-62.
  - 27) Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012;94(12):1200-7.
  - 28) Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant*. 2013;13(10):2645-52.
  - 29) Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, *et al*. KDIGO Clinical Practice Guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation*. 2017;101(8S Suppl 1):S1-S109.
  - 30) Brook NR, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Outcomes of transplants from patients with small renal tumours, live unrelated donors and dialysis wait-listed patients. *Transpl Int*. 2010;23(5):476-83.
  - 31) Watson CJ, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, *et al*. How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1437-44.
  - 32) Chui AK, Herbertt K, Wang LS, Kyd G, Hodgeman G, Verran DJ, *et al*. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc*. 1999;31(1-2):1266-7.
  - 33) Acuna SA, Huang JW, Dossa F, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Cancer recurrence after solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(4):240-8.
  - 34) Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1830-1.
  - 35) 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(12):2586-92.
- 36) Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation*. 2012;94(7):703-13.
- 37) Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(6):455-62.
- 38) European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(Suppl. 2):iii1-71.
- 39) Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M, *et al.* EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol*. 2005;47(2):156-66.
- 40) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, *et al.* The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001;1(Suppl. 2):3-95.
- 41) Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, *et al.* Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005;173(10):S1-25.
- 42) Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R, *et al.* Criteria for and appropriateness of renal transplantation in elderly patients with end-stage renal disease: a literature review and position statement on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation*. 2016;100(10):e55-65.
- 43) Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, *et al.* Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-94.
- 44) Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):244-55.
- 45) Cristina Villaamil Lepori E. Hidroarsenicismo crónico regional endémico en Argentina. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2015;49(1):83-104.
- 46) Wong G, Howard K, Craig JC, Chapman JR. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008;85(4):532-41.
- 47) 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(7):1078-91.
- 48) 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(1):103-14.
- 49) Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, *et al.* Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010;103(12):1815-21.
- 50) Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY, *et al.* Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology*. 2011;77(4):781-5.
- 51) Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(1):38-45.
- 52) Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, *et al.* Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011;11(2):336-47.
- 53) Hope CM, Krige AJ, Barratt A, Carroll RP. Reductions in immunosuppression after haematological or solid organ cancer diagnosis in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2015;28(11):1332-5.
- 54) Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a015677.
- 55) Nichols LA, Adang LA, Kedes DH. Rapamycin blocks production of KSHV/HHV8: insights into the anti-tumor activity of an immunosuppressant drug. *PLoS One*. 2011;6(1):e14535.
- 56) Basu G, Mohapatra A, Manipadam MT, Mani SE, John GT. Leflunomide with low-dose everolimus for treatment of Kaposi's sarcoma in a renal allograft

- recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3412-5.
- 57) Yaich S, Charfeddine K, Zaghdane S, El Aoud N, Jarraya F, Kharrat M, *et al*. Sirolimus for the treatment of Kaposi sarcoma after renal transplantation: a series of 10 cases. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2824-6.
- 58) Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, *et al*. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):e67-72.
- 59) Boratyńska M, Watorek E, Smolska D, Patrzalek D, Klinger M. Anticancer effect of sirolimus in renal allograft recipients with de novo malignancies. *Transplant Proc*. 2007;39(9):2736-9.
- 60) Lai HC, Lin JF, Hwang TIS, Liu YF, Yang AH, Wu CK. Programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors in renal transplant patients with advanced cancer: a double-edged sword? *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):e2194.
- 61) Rousseau B, Guillemain A, Duvoux C, Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P, *et al*. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer*. 2019;144(4):886-96.
- 62) de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF, *et al*. Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología*. 2019;39(5):455-562.
- 63) Edeani A, Cohen EP. Chapter 10: Radiation Nephropathy [Internet]. En: *Online Curricula: Onco-Nephrology*, Mark A. Perazella (ed.). American Society of Nephrology: 2016. Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter10.pdf> (Consulta: 10/06/2019).
- 64) Jhaveri KD, Rosner MH. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: what the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):796-8.
- 65) Kougias P, Sharath S, Barshes NR, Lowery B, Garcia A, Pak T, *et al*. Impact of cumulative intravascular contrast exposure on renal function in patients with occlusive and aneurysmal vascular disease. *J Vasc Surg*. 2014;59(6):1644-50.
- 66) Hong SI, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JH, *et al*. Contrast-induced nephropathy in patients with active cancer undergoing contrast-enhanced computed tomography. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1011-7.
- 67) Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
- 68) Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100.
- 69) Estados Unidos. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/> (Consulta: 10/06/2019).
- 70) Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) [Internet]. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html> (Consulta: 10/06/2019).
- 71) Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR) [Internet]. Disponible en: <https://ipittr.uc.edu/> (Consulta: 10/06/2019).
- 72) Italian National Transplant Centre. The vigilance and surveillance chain for medical products of human origin. A notify guide, 2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.notifylibrary.org/content/13-vigilance-and-surveillance-chain-medical-products-human-origin-notify-guide-0> (Consulta: 10/06/2019).
- 73) Registro Argentino de Tumores en Trasplante [Internet]. Disponible en [https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeRtr8gKqi-\\_VhiPLq0BPg5-bGFIjsvrRccUBmvdcBOtOv7yg/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeRtr8gKqi-_VhiPLq0BPg5-bGFIjsvrRccUBmvdcBOtOv7yg/viewform) (Consulta: 10/06/2019).

---

Recibido: 24 de julio de 2019

En su forma corregida: 31 de julio de 2019

Aceptación final: 17 de septiembre de 2019

Dr. Marcelo Fabián Taylor

Unidad de Trasplante Renal, Centro Regional de Ablación e Implante Sur (CRAI Sur),

CUCAIBA, Ministerio de Salud, La Plata, Buenos Aires, Argentina

ORCID: 0000-0003-1332-3282

e-mail: [marcelofabiantaylor@yahoo.com.ar](mailto:marcelofabiantaylor@yahoo.com.ar)