



Neoplasias en la insuficiencia renal crónica

R. Peces y J. M. Garrancho

Sección de Nefrología. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) presentan una alta incidencia de neoplasias en diferentes órganos. En concreto la prevalencia de algunos procesos malignos, como los linfomas y los carcinomas de riñón, próstata, hígado y útero, es mayor que en la población general. El carcinoma de células renales (CCR) es especialmente frecuente en los pacientes con IRCT. Diversos factores, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad renal y con los tratamientos aplicados, pueden contribuir al incremento de la incidencia de tumores en estos enfermos. La enfermedad renal quística adquirida (ERQA) es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis, y en los que reciben tratamiento sustitutivo renal (TSR), bien con diálisis o trasplante renal. La ERQA es una entidad premaligna que predispone al desarrollo de CCR. La administración de drogas citotóxicas (vg. ciclofosfamida) y el uso prolongado de analgésicos son factores de riesgo adicionales para desarrollar neoplasias. Tras el trasplante renal el desarrollo de tumores es un importante problema clínico, siendo los más frecuentes los procesos linfoproliferativos (en el posttrasplante precoz) y los carcinomas de piel (en el posttrasplante tardío). El régimen inmunosupresor y la intensidad del mismo influyen en el desarrollo de neoplasias. El tipo de neoplasia varía en los diferentes países y zonas geográficas, y depende de factores genéticos y ambientales. Por último, en los pacientes tratados de un cáncer, al ser incluidos en la lista de espera para trasplante renal, debe valorarse detenidamente el tiempo de espera hasta su inclusión y el estudio de seguimiento de la neoplasia.

Correspondencia: Dr. R. Peces
Sección de Nefrología
Hospital General La Mancha-Centro
Avda. de la Constitución, 3
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
E-mail: cpeces@varnet.com

FRECUENCIA DE NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

Los sujetos en diálisis tienen un mayor riesgo de padecer cáncer, respecto a la población general, como lo demuestran los datos combinados de tres registros diferentes¹. Los pacientes en diálisis más jóvenes padecen con mayor frecuencia cánceres de riñón, vejiga, lengua, hígado, aparato genital inferior en mujeres, genitales externos en varones, tiroides, así como linfomas y mieloma múltiple. En concreto, la alta frecuencia de cáncer de riñón es debida, en parte, a que la ERQA de los pacientes con IRC constituye, por sí misma, una condición premaligna. De esta manera, la prevalencia de CCR en pacientes en hemodiálisis y trasplantados de riñón es aproximadamente de 40 a 100 veces mayor que en la población general²⁻⁴. Por otra parte, en un área geográfica determinada se ha comunicado una incidencia del 2% de insuficiencia renal terminal producida por CCR unilateral, en pacientes con otra patología renal subyacente⁵.

Los sujetos que han recibido un trasplante renal tienen una incidencia de neoplasias 3 a 5 veces mayor que la población general⁶⁻⁹, especialmente de algunos tipos de cánceres como son los procesos linfoproliferativos y los carcinomas de células escamosas (piel, labios, cuello uterino y vulva)¹⁰. Esta particular predisposición explica que los trasplantados presenten múltiples tumores con mayor frecuencia que la población general^{10,11}, y que la aparición de las neoplasias se produzca a una edad más temprana que en el resto de la población. Algunos factores influyen en la prevalencia acumulada de cáncer después del trasplante: por una parte, el tiempo de seguimiento tras el mismo; por otra, la duración y la intensidad de la inmunosupresión, así como el tipo de fármaco inmunosupresor utilizado.

Aunque no se conocen por completo los mecanismos patogénicos responsables de la mayor incidencia de cáncer en los pacientes con IRC, numerosos factores, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad renal o con los tratamientos aplicados, pueden contribuir a esta mayor incidencia (tabla I).

Tabla I. Factores implicados en la mayor incidencia de neoplasias en la IRC

1. Enfermedad renal.
2. Diabetes e hipertensión arterial.
3. Tabaquismo.
4. Malformaciones renales.
5. Factores genéticos.
6. Diferencias geográficas.
7. Reparación defectuosa del DNA.
8. Alteración del sistema inmune.
9. Virus oncogénicos.
10. Mayor supervivencia de los pacientes con técnicas de sustitución renal.

ENFERMEDAD RENAL COMO FACTOR PREDISPONENTE PARA LA APARICIÓN DE CÁNCER DE RIÑÓN Y DEL TRACTO URINARIO

La ERQA, presente en el 7-22% de los pacientes prediálisis y en más del 90% de los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, se asocia frecuentemente a CCR. Aunque la patogenia de esta asociación no se conoce con exactitud, existen varios factores que pueden contribuir al desarrollo de ERQA y CCR en pacientes con insuficiencia renal: la isquemia, la obstrucción de los túbulos renales por depósitos de oxalato, el metabolismo urémico, sustancias derivadas de la diálisis, alteraciones genéticas y factores de crecimiento. El epitelio de revestimiento de estos quistes muestra varios grados de proliferación que pueden degenerar en displasia, adenoma y carcinoma. Los factores responsables de los cambios proliferativos del epitelio tubular renal son mal conocidos. Una posible explicación sería la liberación de ciertos factores de crecimiento en el microambiente intensamente alterado, por parte de las células del riñón en estadio terminal. Estos factores, actuando como ligandos para receptores de superficie de las células renales supervivientes, podrían incrementar la proliferación en el riñón en estadio terminal¹²⁻¹⁴.

En el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es característica la asociación de quistes renales múltiples bilaterales y CCR¹⁵⁻¹⁷. En los pacientes con esclerosis tuberosa los angiomiolipomas son la lesión renal más frecuentemente encontrada, pero estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar un CCR¹⁸.

El uso prolongado de analgésicos es la causa primaria de insuficiencia renal en muchos pacientes en hemodiálisis, y este hecho puede estar relacionado con la aparición de carcinomas uroteliales y CCR, especialmente después del trasplante renal¹⁹. En concreto, el uso prolongado de fenacetina incrementa el riesgo de padecer un carcinoma uroepite-

lial incluso décadas después de dejar de usarlo. La nefropatía endémica de los Balcanes se ha asociado con un incremento en la aparición de tumores del tracto urinario²⁰, y la nefropatía por hierbas chinas también presenta una mayor incidencia de carcinoma urotelial²¹.

DIABETES E HIPERTENSIÓN

Los hallazgos más recientes sugieren que la nefrosclerosis y la displasia epitelial intratubular asociados con el CCR podrían representar lesiones precursoras situadas en el espectro que va desde la displasia hasta un carcinoma franco^{22,23}. Tanto en los pacientes hipertensos como en los diabéticos se han implicado una gran variedad de factores angiogénicos y de crecimiento en la carcinogénesis renal²⁴. Los pequeños cambios en la función renal, que preceden al desarrollo de hipertensión arterial sistémica o incluso a la hipertensión intraglomerular, podrían hacer más susceptible al riñón a factores carcinógenos y de crecimiento tumoral²⁵. La prevalencia de los tumores renales está relacionada con la presencia y gravedad de la nefrosclerosis y el desarrollo de estos tumores podría estar favorecido por el proceso de cicatrización renal. La intensa nefrosclerosis de la IRC diseca la nefrona en elementos tubulares y quísticos aislados que muestran cambios atróficos e hiperplásicos. Estos cambios hiperplásicos parecen representar intentos de regeneración renal, estimulados por sustancias renotropicas que se comportarían como factores de crecimiento¹³. Se ha comprobado que algunos pacientes con IRC leve-moderada pueden desarrollar ERQA en el seno de diferentes nefropatías²⁶. El desarrollo de quistes renales podría ser una manifestación del daño tubulointersticial y una forma más de esclerosis del riñón, como lo es la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial.

INFLUENCIA DEL TABACO

El tabaco es la mayor causa de estrés oxidativo, además de ser una fuente de sustancias mutagénicas. En particular, se ha demostrado el papel patogénico del tabaco en la aparición de cáncer de riñón y de vías urinarias^{19,27,28}. Además, en algunos cánceres inducidos por virus, como el cáncer de cuello uterino, la nicotina se comporta como un factor co-carcinógeno. En los pacientes con IRC las consecuencias del tabaquismo pueden ser aún mayores que en el resto de la población debido a la acumulación de la nicotina. Por otra parte, se ha comprobado que el ries-

go de desarrollar un carcinoma bronquial es mayor en los trasplantados renales que fuman^{28,29}.

MALFORMACIONES RENALES

La influencia de los factores genéticos y familiares está bien documentada en la enfermedad de VHL, en el CCR papilar hereditario, en el complejo de esclerosis tuberosa y en el CCR familiar¹⁵⁻¹⁸. Además, algunos pacientes con malformaciones renales tienen un mayor riesgo de desarrollar CCR³⁰.

FACTORES GENÉTICOS

Actualmente existe un gran interés en la investigación de la predisposición genética a padecer cáncer. En concreto, diversos genes podrían estar implicados en el desarrollo del CCR y, en este sentido, determinadas variantes de CCR se acompañan de alteraciones cromosómicas específicas. La pérdida de material del cromosoma 3p caracteriza el CCR convencional, y la delección del gen supresor del VHL juega un papel importante en la aparición de esta variante de CCR. En contraste, los cambios numéricos con trisomías de los cromosomas 7 y 17, y la pérdida del cromosoma sexual son alteraciones características de los tumores papilares, mientras que el CCR papilar tiene trisomías cromosómicas adicionales^{3,31}.

Los factores genéticos se revelan a veces con mayor claridad como predisponentes a neoplasias en los enfermos que han recibido un trasplante renal. Así, los pacientes con un carcinoma invasivo previo al trasplante tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma invasivo de novo después del trasplante²⁸. Algunas enfermedades renales primarias infrecuentes, como la enfermedad de VHL, tienen una predisposición genética a padecer variantes más agresivas de CCR y si estos pacientes reciben un trasplante la frecuencia de CCR se incrementa aún más¹⁵. En el síndrome de Wiskott-Aldrich y en el síndrome de Drash el riesgo carcinogénico está aumentado y en algunos pacientes con estos síndromes suelen aparecer neoplasias (linfomas, tumor de Wilms) cuando reciben un injerto renal^{32,33}. Los sujetos que desarrollan tumores después de recibir un trasplante renal presentan a veces más de un tipo de neoplasia habiéndose descrito casos hasta con tres tipos distintos de tumores³⁴.

DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS

Recientemente se publicó un extenso estudio colaborativo internacional sobre cáncer en pacientes en

diálisis¹. Una de las conclusiones del mismo fue que la prevalencia de cáncer en pacientes en diálisis era más alta en Australia/Nueva Zelanda, seguido de Estados Unidos y Europa. En las tres cohortes, los pacientes más jóvenes (< 35 años) tenían la incidencia de cáncer más elevada, observándose también un leve incremento de la incidencia en los pacientes de más edad (mayores de 65 años). Existen también evidencias de que el riesgo de cáncer ya se encuentra elevado en la época prediálisis. De hecho la alta incidencia de neoplasias durante el primer año del tratamiento dialítico pone de manifiesto que el desarrollo de las mismas se ha producido durante el período prediálisis, ya que muchos tipos de cáncer tienen un período de latencia de varios años.

La observación de diferencias geográficas en el patrón de cáncer después del trasplante renal, ilustra claramente sobre los factores de riesgo potenciales dependientes de la zona donde se producen. Así, en Japón, los cánceres más frecuentes son de tipo digestivo (50%) (hígado, estómago, colon, recto), mientras que la incidencia de cáncer de piel y linfoma es baja³⁵. En el Reino Unido los cánceres más frecuentes son los linfomas, CCR, carcinomas digestivos y carcinoma broncogénico³⁶. En Arabia Saudita destacan los sarcomas de Kaposi, los linfomas (especialmente en niños), el cáncer de piel, siendo el melanoma más frecuente en niños que en adultos, y los cánceres anogenitales³⁷. En Australia existe una gran predisposición al cáncer de piel, especialmente al carcinoma espinocelular, que se presenta en el 70% de los trasplantados renales tras un período prolongado de seguimiento (en el estado subtropical de Queensland)³⁸. En el sudeste asiático, donde la hepatitis B y C son endémicas, existe una alta incidencia de cáncer de hígado después del trasplante renal en Taiwán³⁹⁻⁴¹. También existen diferencias entre Estados Unidos y Europa: la mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos y linfomas en Estados Unidos se ha relacionado con el uso más frecuente de anticuerpos policlonales y monoclonales, y en general con una pauta de inmunosupresión más agresiva⁴².

Aunque parte de las variaciones geográficas en la incidencia de neoplasias pueda deberse a diferencias en la calidad diagnóstica y a la frecuencia de autopsias, la importancia de los factores ambientales en el proceso de carcinogénesis es también relevante.

REPARACIÓN DEFECTUOSA DEL DNA TRAS UN PERÍODO PROLONGADO DE TSR

El principal mecanismo de defensa contra el cáncer es la capacidad celular de reparar el DNA da-

ñado. Hay varias evidencias que demuestran la existencia de cambios significativos en la reparación del DNA antes de comenzar diálisis⁴³ y tras un período prolongado de TSR⁴⁴. En este sentido, se ha comprobado la existencia de un incremento del daño en los linfocitos de pacientes antes y después del tratamiento con hemodiálisis crónica, manifestado por el número de micronúcleos, que son estructuras citoplasmáticas que contienen DNA⁴⁵. Se ha demostrado también la existencia de daño en el DNA de los linfocitos de ratas con insuficiencia renal moderada. Además, la ciclosporina es responsable de una reparación defectuosa del DNA en los receptores de un trasplante renal tratados con este fármaco⁴⁶.

PAPEL DE LAS ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

En los pacientes con IRCT existe disfunción de la inmunidad, tanto celular como humoral. La uremia conlleva una menor respuesta a las inmunizaciones, una mayor supervivencia de los injertos, una disminución del número de linfocitos T y B circulantes, una reducción en la relación linfocitos T cooperadores/supresores y una disminución en la hipersensibilidad cutánea tardía⁴⁷⁻⁵⁰.

Muchos pacientes con IRCT han recibido o reciben tratamiento inmunosupresor, unos por padecer glomerulonefritis o vasculitis como etiología de su insuficiencia renal y otros durante un trasplante renal previo. Así, el tratamiento inmunosupresor con azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida y, particularmente, ciclosporina, incrementa la prevalencia de carcinoma de piel, labios, útero, vejiga e hígado, así como de linfomas y sarcomas⁵¹⁻⁵³.

La alta frecuencia de cáncer en pacientes trasplantados es debido a un defecto en la inmunocompetencia. Sin embargo, aunque la inmunosupresión es una condición necesaria, es probablemente insuficiente por sí misma para provocar neoplasias. Serían precisos otros factores adicionales como la infección por virus potencialmente oncogénicos, sobre todo en el caso de los tumores linfáticos que aparecen precozmente tras el trasplante. El papel de la infección por estos virus, en tumores que aparecen tardíamente tras el trasplante, es menos clara, aunque se ha demostrado en algunos casos como en la influencia del virus del papiloma humano (VPH)⁵⁴, en el desarrollo de carcinoma epinocelular de piel y en el carcinoma de cuello uterino⁵⁵.

Con la aparición de nuevas pautas de inmunosupresión, la frecuencia del cáncer tras el trasplante renal ha aumentado. No hay duda que la triple te-

rapia con corticoides, azatioprina y ciclosporina incrementa la frecuencia de neoplasias⁵⁶. Los pacientes intensamente inmunodeprimidos tienen mayor incidencia de cáncer, sobre todo a expensas de linfomas, que se observan sobre todo en aquellos pacientes tratados con anticuerpos poli o monoclonales⁵⁷. También se ha demostrado un mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes que han recibido la combinación de anticuerpos monoclonales, tacrólimus y micofenolato mofetil⁵⁸.

PAPEL DE LOS VIRUS ONCOGÉNICOS

La inmunodeficiencia urémica produce mayor susceptibilidad de contraer infecciones por virus oncogénicos. En concreto, un estudio mostró una alta prevalencia del DNA del VPH en pacientes en hemodiálisis⁵⁹. Existe una clara relación entre el aumento de riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer y la infección por virus oncogénicos: por ejemplo, el carcinoma de lengua y el VPH-16; el cáncer de cuello uterino y VPH-16 y VPH-18; cáncer de hígado y virus de la hepatitis B y C¹. También se ha comprobado, en Japón, un aumento de la incidencia de leucemias de células T en adultos con IRCT, debido a una activación del virus oncogénico tipo I de la leucemia humana de células T⁶⁰.

En los pacientes trasplantados renales las infecciones por virus potencialmente oncogénicos son responsables principalmente de tumores linfáticos precoces tras el trasplante. En esta población se ha comprobado la relación existente entre virus oncogénicos y la aparición de determinados tipos de cáncer: virus de Epstein-Barr y linfoma; HHV8 y sarcoma de Kaposi; HPV y carcinoma de cuello uterino, pene y vulva⁶¹.

¿INFLUYE LA MAYOR SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES EN TSR EN LA MAYOR INCIDENCIA DE CÁNCER?

El estrecho seguimiento de los pacientes en TSR ofrece una oportunidad excepcional para diagnosticar precozmente el cáncer, especialmente el de riñón y el de tiroides (este último investigado de manera indirecta en el estudio del hiperparatiroidismo secundario). Por tanto el aumento de la incidencia de cáncer puede ser, al menos en parte, debido a una mayor supervivencia de esta población y en consecuencia a un seguimiento médico más prolongado.

De esta manera la utilización del diagnóstico por imagen permite la detección precoz de CCR asinto-

máticos, lo que incrementa enormemente su incidencia^{5,62,63}. En un estudio pudimos comprobar, que en la población con IRC sin TSR el hallazgo de CCR se realizó durante el diagnóstico de la afectación renal ya establecida, mientras que en los enfermos en TSR la mayoría de los CCR fueron descubiertos fortuitamente en el estudio ecográfico de pacientes con ERQA⁶⁴. Muchos casos de CCR tienen una cinética celular muy baja, aunque paradójicamente una gran proporción de neoplasias en este estudio se manifestó cuando tenían más de 5 cm de diámetro mayor. Estos hallazgos sugieren que los tumores pueden existir durante largo tiempo antes de su expresión clínica. Por tanto el uso protocolizado de la ecografía y la tomografía computerizada en pacientes con IRC y en trasplantados renales, puede permitir la detección precoz de tumores y su tratamiento quirúrgico en fases más tempranas, incrementado así la supervivencia de los pacientes^{3,65,66}.

ESTUDIO DE LOS PACIENTES EN TSR PARA DETECTAR NEOPLASIAS

En la actualidad no existen guías para la detección precoz del cáncer en los pacientes con IRCT. Se recomienda la evaluación previa en este sentido, de los pacientes que van a ser trasplantados y, especialmente, después de realizarse el trasplante renal. En pacientes con riesgo elevado debe realizarse un estudio más frecuente. En los fumadores debe realizarse un examen otorrinolaringológico previo al trasplante. Es recomendable el examen regular de la piel buscando carcinoma de células escamosas, ya que suele estar precedido de un estadio precanceroso. En mujeres, deben excluirse tumores vulvares, perineales y uterinos mediante el examen ginecológico regular, que debe incluir una tinción de Papanicolaou y una ecografía transvaginal. En los trasplantados renales debería realizarse anualmente una ecografía de los riñones propios y una tomografía computerizada en caso de duda^{62,63}. Es recomendable realizar un examen urológico en los pacientes con nefropatía por analgésicos, en los que han recibido ciclofosfamida por su enfermedad primaria y en los tratados con azatioprina durante más de 10 años. Después del trasplante renal se debe descartar el cáncer de colon. Los pacientes con historia de ureterosigmoidostomía deben ser sometidos a colonoscopia, al menos 10 años después del trasplante debido al alto riesgo de carcinoma de colon. El valor de los marcadores tumorales en el estudio del cáncer en estos enfermos es un tema controvertido⁶¹.

Actualmente es excepcional la transmisión de tumores a través del riñón trasplantado, y en todo caso

debe realizarse de rutina la autopsia completa a los donantes de órganos y tejidos⁶⁷.

MANEJO DE LOS PACIENTES EN TSR CON NEOPLASIAS

En la evaluación previa al trasplante renal el problema reside en decidir cuando el antecedente de una neoplasia es contraindicación para el trasplante. En general, existe consenso que debe guardarse un período de espera de 2 años entre la erradicación del cáncer y el trasplante. No obstante, en CCR detectados fortuitamente, carcinomas *in situ*, cánceres de vejiga de bajo grado y en carcinomas de células basales de la piel no es indispensable un período de espera. Por el contrario, en pacientes con melanomas malignos, cáncer de mama y carcinoma colorectal es recomendable un período de espera incluso mayor de 2 años^{68,69}. Es difícil establecer un umbral que proporcione seguridad absoluta y, de hecho, se han observado casos de recurrencia tardía de cáncer de mama en receptoras de un trasplante⁷⁰. Otro problema de difícil solución en el paciente trasplantado es, si debe o no reducirse la dosis de inmunosupresores cuando aparece una neoplasia de novo, eligiendo entre permitir el rechazo del cáncer por el propio sistema inmune o mantener la función del injerto. En pacientes con sarcoma de Kaposi y en linfomas no Hodking la disminución o el cese de la inmunosupresión han demostrado ser efectivos en la regresión del tumor. Un caso particular es el de los pacientes con sarcoma de Kaposi, en los cuales la reducción de la inmunosupresión puede seguirse de remisión completa en el 30% de los casos. A pesar de ello en algunos casos de enfermedad linfoproliferativa difusa el pronóstico es malo⁷¹. Las neoplasias localizadas deben ser tratadas quirúrgicamente y mediante radioterapia local. El sarcoma de Kaposi diseminado debe ser tratado con quimioterapia, aunque no existen protocolos establecidos⁶¹. Es recomendable, en general, tratar los tumores sólidos de manera similar a como se hace en los pacientes inmunocompetentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 354: 93-99, 1999.
2. Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease: natural history and complications. *Nephron* 58: 257-267, 1991.
3. Hoshida Y, Nakanishi H, Shin M, Satoh T, Hanai J, Aozasa K: Renal neoplasias in patients receiving dialysis and renal

- transplantation: clinico-pathological features and P53 gene mutations. *Transplantation* 68: 385-390, 1999.
4. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD: Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 158: 42-44, 1997.
 5. Peces R, Álvarez-Navascués R: Unilateral renal cell carcinoma with coexistent renal disease: a rare cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16: 291-294, 2001.
 6. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH: Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 355: 1886-1887, 2000.
 7. Birkeland SA: De novo cancers complicating renal transplantation: experience in the Nordic countries. *Ann Transplant* 2: 22-26, 1997.
 8. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fajity M, Satoh T, Ichikawa Y, Kurikara K, Imanishi M, Matsumo T, Aozasa K: Cancer after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 71: 517-529, 1997.
 9. Peto J: Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 411: 390-395, 2001.
 10. Penn I: Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 7: 147-156, 2000.
 11. Penn I: Malignancies that occur in organ allograft recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 3: 73-77, 1998.
 12. Ito F, Nakazawa H, Ryoji O, Okuda H, Osaka Y, Toma H: Mutagen accumulated in cyst fluid of acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* 86: 192-194, 2000.
 13. Ishizuka T, Hayashi T, Nakazawa H, Ito F, Nitta K, Horita S, Uchida K, Nihei H, Toma H: Serum vascular endothelial growth factor is a candidate biomarker of renal cell carcinoma in hemodialysis patients. *Nephron* 84: 83-84, 2000.
 14. Westenfelder C, Baranowski RL: Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* 58: 647-657, 2000.
 15. Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC: Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 64: 1726-1729, 1997.
 16. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM: Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 154: 2010-2014, 1995.
 17. Gnarr JR. von Hippel-Lindau gene mutations in humans and rodent renal tumors-association with clear cell phenotype. *J Natl Cancer Inst* 90: 1685-1687, 1998.
 18. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP: Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 149: 1201-1208, 1996.
 19. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M: Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2892-2897, 1999.
 20. Sattler TA, Dimitrov T: Relation between Balkan nephropathy and urinary tract tumors. *Lancet* 1: 278-280, 1977.
 21. Li YM: Chinese herbs and urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 343: 1269, 2000.
 22. Mourad WA, Nestok BR, Saleh GY, Solez K, Power RF, Jewell LD: Dysplastic tubular epithelium in normal kidney associated with renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 18: 1117-1124, 1994.
 23. Yorukoglu K, Aktas S, Mungan MU, Kirkali Z. Tubular dysplasia and carcinoma *in situ*: precursors of renal cell carcinoma. *Urology* 53: 684-689, 1999.
 24. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO: The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 42: 107-112, 1999.
 25. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jarvholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 343: 1305-1311, 2000.
 26. Liu JS, Ishikawa I, Horiguchi T: Incidence of acquired renal cysts in biopsy specimens. *Nephron* 84: 142-147, 2000.
 27. Orth SR, Ritz E, Schrier RW: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 51: 1669-1677, 1997.
 28. Danpanich E, Kasiske BC: Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 27: 1859-1864, 1999.
 29. Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R: Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 11: 255-258, 1997.
 30. Beales P L, Reid HAS, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS: Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1977-1985, 2000.
 31. Hughson MD, Bigler S, Dickman K, Kovacs G: Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: an analysis of chromosome 3, 7, and 17 abnormalities by microsatellite amplification. *Mod Pathol* 12: 301-309, 1999.
 32. Cleper R, Davidovitz M, Krause I, Bar Nathan N, Ash S, Schwarz M, Morc C, Eisenstein B: Unexpected Wilm's tumor in a pediatric renal transplant recipient: Suspected Denys-Drash syndrome. *Transplant Proc* 31: 1907-1090, 1999.
 33. Fisher A, Binet I, Oertli D, Bock A, Thiel G: Fatal outcome of renal transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2077-2079, 1996.
 34. Gómez E, Portal CG, Seco MA, Álvarez-Grande J: Multiple solid malignancies in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 14: 803-804, 1999.
 35. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fuita MQ, Satoh T, Ichikawa Y, Kurihara K, Imanishi M, Matsuno T, Aozasa K: Cancer risk after transplantation in Japan. *Int J Cancer* 71: 517-520, 1997.
 36. London JN, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP: Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 346: 964-965, 1995.
 37. Al-Sulaiman MH, Al-Khader AA: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Transplant Sci* 4: 46-60, 1994.
 38. Kimlin MG, Parisi AV, Wong JC: Quantification of personal solar UV exposure of outdoor workers, indoor workers and adolescents at two locations in Southeast Queensland. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 14: 7-11, 1998.
 39. Raengsakulrach B, Ong-aj-yooth L, Thaiprasert T, Nilwarangkur S, Ong-aj-yooth S, Narupiti S, Thiarwuth V, Klungthong C, Snitbhan R, Vaughn DW: High prevalence of hepatitis G viremia among kidney transplant patients in Thailand. *J Med Virol* 53: 162-166, 1997.
 40. Luengrojankul P, Vareesangthip K, Chainuvati T, Murata K, Tsuda F, Tokita H, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M: Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver disease or chronic renal failure and blood donors in Thailand. *J Med Virol* 44: 287-292, 1994.
 41. Pawarode A, Tangkijvanich P, Voravud N: Outcomes of primary hepatocellular carcinoma treatment: an 8-year experience with 368 patients in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 860-864, 2000.
 42. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V: Incidence of post transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 10: 248-255, 1996.
 43. Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slor H, Levi J: DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 44: 385-389, 1993.

44. Vamvakas S, Bahner U, Becker P, Steinle A, Götz R, Heidland A: Impairment of DNA repair in the course of long-term hemodialysis and under cyclosporine immunosuppression after renal transplantation. *Transplant Proc* 28: 3468-3473, 1996.
45. Stopper H, Meysen T, Böckenförde A, Bahner U, Heidland A, Vamvakas S: Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 34: 1-5, 1999.
46. Herman M, Weinstein T, Korzets A, Chagnac A, Ori Y, Zevin D, Malachi T, Gafer U: Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 137:14-20, 2001.
47. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A: Cancer in end stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 18: 89-95, 1998.
48. Schollmeyer P, Bozkurt F: The immune system of the uremic patient: Hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol* 30 (Supl): 37-40, 1988.
49. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, Linker-Israeli M, Pitts TO, Massry SG: Evidence of impaired T cell function in hemodialysis patients: potential role for secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 10: 495-501, 1990.
50. Peces R, De la Torre M, Alcázar R, Urrea JM: Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 239-245, 1997.
51. Beauparlant P, Papp K, Haraoui B: The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 29: 148-158, 1999.
52. Kamel OW, Van de Rijn M, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF: Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 25: 638-643, 1994.
53. Arellano F, Krupp P: Malignancies in rheumatoid arthritis patients with cyclosporin A. *Br J Rheumatol* 32 (Supl. 1): 72-75, 1993.
54. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM: Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 61: 289-297, 2000.
55. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM, Stark LA, Hunter JA, Bird CC: Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 75: 722-728, 1997.
56. Vogt P, Frei U, Repp H, Bunzendahl H, Oldhafer K, Pichlmayr R: Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first kidney transplantations. *Nephrol Dial Transplant* 5: 282-288, 1990.
57. Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher SG: The increased risk of lymphoproliferative disorders following the use of OKT3 in cardiac transplantation. *Clin Transplant* 6: 253, 1992.
58. Cherikh WS, Kauffman HM, Delmonico FL: A multivariate analysis of discharge immunosuppression and post-transplant malignancy. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 353, 2001.
59. Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN, McNeil J, Becker G, Walker R, Atkins RC, Thomson N, Allan P, Woodburn C, Garland SM: Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 9: 416-420, 1994.
60. Uematsu T, Hanada S, Saito T, Otsuka M, Kamidori K, Osaki K, Ueda H, Harade R, Hashimoto S: Adult T cell leukemia in hemodialysis patients from the Kagoshima district, an area, in which human T cell leukemia virus type 1 is highly endemic. *Nephron* 51: 257-260, 1989.
61. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E: Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 39: E5, 2002.
62. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Irisawa M, Matsubara S: Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. *Am J Kidney Dis* 36: 759-766, 2000.
63. Gulanikar AC, Daily PP, Kilambi NK, Hamrick-Turner JE, Butkus DE: Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal carcinoma. *Transplantation* 66: 1669-1672, 1998.
64. Peces R, Costero O, Martínez-Ara J, Miguel JL, Arrieta J, Górriz JL, Picazo ML, Fresno M: Carcinoma de células renales en pacientes con enfermedad renal coexistente: comparación de los hallazgos clinicopatológicos en pacientes prediálisis y en aquellos recibiendo diálisis y trasplante renal. *Nefrología* 21 (Supl. 2): 25, 2001.
65. Shingleton WB, Blalock J, Clark J, Bigler SA: Renal cell carcinoma in native kidneys of patients with end stage renal disease. *J Miss State Med Assoc* 39: 86-89, 1998.
66. Li MK, Choy DK, Yip SK: Renal cell carcinoma in patients with chronic renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 28: 512-515, 1999.
67. Otero J, Fresno MF, Escudero D, Seco M, González M, Peces R: Detection by routine autopsy of occult disease in tissue donors. *Transplant Int* 11: 152-154, 1998.
68. Anaya F, Escribano C, Hernández C, Sánchez-Viera M, Rengel M, Gómez-Campderá F, Valderrábano F: Incidencia y tratamiento de neoplasias después del trasplante renal. *Nefrología* 15 (Supl. 3): 42-50, 1995.
69. Lampreabe I, Gómez-Ullate P, Amenábar JJ, Zárraga S, Gaínza FJ, Urbizu JM: Presentación de cánceres en receptores trasplantados con órgano sólido. *Nefrología* 21: 528-537, 2001.
70. Weiss NS: Risk of breast cancer after renal or cardiac transplantation. *Lancet* 346: 1422-1423, 1995.
71. Franco A, Jiménez L, Aranda I, Álvarez L, González M, Rocamora N, Olivares J: La enfermedad linfoproliferativa difusa postrasplante renal y su relación con el virus de Epstein-Barr. Experiencia de un centro. *Nefrología* 22: 463-469, 2002.