



Neoplasias y trasplante

J. M. Morales

Hospital Doce de Octubre. Madrid.

EL PROBLEMA DEL DONANTE DE ÓRGANOS CON ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS

La publicación hace dos años por Mackie y cols. de un caso de melanoma transmitido durante el trasplante proveniente de un donante en apariencia libre de tumor en los últimos 16 años, puso de manifiesto la complejidad de la evaluación de los antecedentes neoplásicos en los donantes, máxime cuando la edad de estos y por ende la pluripatología asociada ha aumentado enormemente en los últimos años¹. Tanto el registro de la UNOS como el Registro Danés del Cáncer sugieren que esta transmisión de tumores mediante el injerto es extremadamente baja, por debajo del 2 por mil²⁻⁴, aunque la mortalidad asociada a estos es considerable. Evidencias de transmisión se han publicado en casos de melanoma, coriocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, linfomas, y carcinomas de pulmón, riñón, mama, o colon⁵⁻¹¹.

Debido a la escasez de órganos, a menudo se consideran donantes aptos aquellos con carcinomas cutáneos no metastásicos, carcinoma *in situ* de cérvix uterino, tumores del sistema nervioso central (excluyendo los casos de glioblastoma multiforme o meduloblastoma, existencia de comunicaciones intracardíacas, craneotomía o tratados con quimioterapia sistémica o radioterapia) o cánceres renales de bajo riesgo (tamaño inferior a 4 cm, márgenes libres y grado histológico I-II de Fuhrman)¹²⁻¹⁶. Más polémicas son las recomendaciones de Feng y cols. para el uso de donantes con historia de cáncer de mama o colon incidiendo en el tiempo libre de enfermedad necesario para ser candidato a donante³.

Se han propuesto diversas estrategias para minimizar el riesgo de transmisión de tumores⁴, y recientemente en septiembre de 2005, la Organización Nacional de Trasplantes ha sugerido unos criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas¹⁵.

Todas ellas son debatidas y no siempre logísticamente fáciles de llevar a la práctica en casos de obtención urgente de los órganos. Incluyen la determinación de β HCG en orina o sangre (coriocarcinoma), PSA (adenocarcinoma de próstata) o espectro electroforético (gammapatías monoclonales), realización de tomografías, inspección exhaustiva de ganglios linfáticos, órganos torácicos o abdominales con biopsia inmediata durante la obtención de órganos, o la realización de autopsia rutinaria^{17,18}.

El manejo del paciente con un tumor derivado del donante es bastante complejo. En el caso de receptores de trasplante renal se ha recomendado, aunque con excepciones, la trasplantectomía y el cese de la inmunosupresión con o sin terapia específica para el tumor. En el caso de donantes con cáncer renal y debido a la actividad de sirolimus en este tipo de tumores, una inmunosupresión basada en este fármaco podría ser una alternativa^{19,20}. Cuando el paciente con tumor derivado del donante es receptor de un órgano no renal, la situación es aún más dramática, habiéndose ensayado retrasplantes urgentes.

EL PROBLEMA DEL CANDIDATO A TRASPLANTE CON ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS

En general, los candidatos a trasplante renal con historia previa de tumor deben permanecer un tiempo libres de tumor antes de entrar a la lista de espera²¹. A la hora de considerar como candidatos a trasplante a estos pacientes, es importante conocer el riesgo de recaída tumoral postrasplante. Se han establecido tres categorías de riesgo de recaída a través del registro de la UNOS³: a) bajo riesgo que incluyen el carcinoma renal incidental (descubierto en la nefrectomía bilateral antes o simultáneo al trasplante), cáncer uterino, testicular, cervical o tiroideo; b) riesgo moderado que incluye el linfoma, el tumor de Wilms, próstata y colon, y c) alto riesgo que incluye el cáncer de mama, el carcinoma renal sintomático, el carcinoma de vejiga, el sarcoma y el cáncer de piel. La duración del tiempo de espera libre de tumor dependerá pues del tipo de tumor.

Correspondencia: Dr. José María Morales
Servicio de Nefrología
Hospital Doce de Octubre
Madrid
E-mail: jmorales@h12o.es

Recientemente, Otle y cols. planteaban la cuestión de si los pacientes con antecedentes de tumores cutáneos debían ser aceptados como candidatos para trasplante²². En su opinión se debían claramente excluir las formas metastásicas de carcinomas espinocelulares o de Merkel, y los melanomas con estadios ≥ 2 .

En cuanto a la enfermedad linfoproliferativa posttrasplante (ELPT), el retrasplante tras obtener una remisión completa duradera es posible, si bien es difícil recomendar cual es el período de seguridad para hacerlo²³.

El IPITTR (Israel Penn International Transplant Tumor Registry) ha reportado recientemente los resultados de 90 pacientes con cáncer de próstata pretrasplante que recibieron un injerto con una mediana de casi dos años desde el diagnóstico. Se observó recaída del tumor en el 17% de los pacientes y la mortalidad relacionada con el tumor fue del 8% a los 20 meses de seguimiento²⁴. Estas cifras deben balancearse con las de la mortalidad en lista de espera. Se necesita conocer más de los factores pronósticos histológicos, quirúrgicos o analíticos (PSA) para poder individualizar la toma de decisiones²⁵.

Algunos grupos están trasplantando estos pacientes con esquemas basados en sirolimus. Así, el grupo de la Universidad de Philadelphia había usado sirolimus desde el inicio en 27 pacientes sin que tras un seguimiento de 3 años se evidenciaran recaídas²⁶. Sin embargo, la heterogeneidad de este grupo de neoplasias hace difícil establecer firmes conclusiones.

NEOPLASIAS POSTRASPLANTE

La mayoría de la información respecto a la incidencia de tumores posttrasplante proviene de registros multicéntricos retrospectivos como el Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR) (anteriormente conocido como el Cincinnati Transplant Tumor Registry), el registro Australiano-Neozelandés, el registro CTS (Collaborative Transplant Study), o el registro de la US-RDS.

Las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias son las dos principales causas de muerte con injerto funcionando en el seguimiento a largo plazo de los trasplantados renales. El registro Australiano-Neozelandés sugiere incluso que el segundo factor podría estar adelantando al primero²⁷. A ello podrían estar contribuyendo diversos factores que incluirían un aumento de la edad media de los receptores²⁸, la mejoría de la supervivencia que ha extendido así el período de observación o el mejor tratamiento de los factores cardiovasculares incluyendo el uso más frecuente de hipolipemiantes²⁹.

Así, la incidencia acumulada de neoplasias puede alcanzar el 20% a 10 años³⁰ y casi el 30% después de 20 años^{28,31}. En algunas localizaciones geográficas como Australia, si se incluyen los cánceres cutáneos, la incidencia acumulada puede alcanzar al 65% a 20 años.

La tasa de los cánceres esperados frente a los observados ha variado en los diferentes registros. Una tabla aproximada de los resultados se ofrece a continuación:

Tipo de tumor	Ratio comparada frente a la población general ^{28,30,32-35}
Piel no melanoma	65-92
Sarcoma de Kaposi	17-84
Útero	30
Pene	17
Riñón	8-14
Enfermedad linfoproliferativa	6-29
Endocrino, incluyendo tiroides	2-14
Boca	4-11
Melanoma	3-7
Vulvovaginal	8-45
Cérvix	6
Total (excluyendo piel no melanocíticas)	3

En la patogenia de los tumores posttrasplante influyen las infecciones virales y los inmunosupresores. Así, la ciclosporina y el tacrolimus parecen tener un papel oncogénico *per se*, a través de un mecanismo en el que interviene el TGF- β ^{36,37}. Los inhibidores de mTOR como sirolimus o everolimus parecen poseer un efecto antitumoral mediante un antagonismo del VEGF y la angiogénesis, un bloqueo de la vía de la fosfatidil-inositol 3 kinasa en tumores con mutaciones del antioncogen PTEN, una disminución de la ciclina D1 con parada del ciclo celular, una disminución del fenotipo invasivo mediante el aumento de E-cadherina, y un aumento de la apoptosis de al menos células linfomatosas³⁸⁻⁴⁰.

Carcinomas cutáneos

Los tumores cutáneos no melanocíticos (espinocelulares y basocelulares) son los tumores «de novo» de

más frecuente aparición tras el trasplante renal, y representan aproximadamente el 90% de los tumores cutáneos en esta población. En algunas áreas geográficas es un problema tremendamente prevalente. Así, en Australia la incidencia acumulada es del 30% y del 82% a los 5 y 20 años respectivamente⁴¹. El carcinoma espinocelular es el más frecuente postrasplante, apareciendo 65 a 250 veces más frecuente que en la población general. El carcinoma basocelular es 10 veces más frecuente entre los receptores de trasplante que en la población general.

Los factores de riesgo para su aparición son la edad avanzada del receptor⁴², el sexo masculino⁴², la mayor duración del tiempo en diálisis pre-trasplante⁴³, la duración de la inmunosupresión post-trasplante^{41,42}, el fototipo cutáneo y los diferentes grupos étnicos^{44,45}, el tipo de órgano trasplantado (más frecuente en cardíaco que en trasplante renal⁴⁶, la mayor exposición a radiaciones ultravioletas^{44,47}, la localización geográfica (de mayor a menor incidencia reportada en: Australia-Nueva Zelanda, España y área mediterránea, Holanda y norte de Europa, Japón)^{41,42,47-51}, y la presencia de lesiones cutáneas premalignas como verrugas o queratosis actínicas. El grupo de Oxford ha encontrado una relación entre una peor función renal al año del trasplante y una mayor incidencia de neoplasias cutáneas⁴². Cierta susceptibilidad genética se sugiere por la asociación entre la aparición de neoplasias cutáneas no melanocíticas y diversos polimorfismos en el gen de la interleukina-10, de la transferasa del glutatión, del sistema HLA o de p53⁵²⁻⁵⁴. La infección por el papilomavirus humano serotipos 5 y 8 juega un papel patogénico importante⁵⁵.

El momento de la presentación desde el trasplante es inversamente proporcional a la edad del trasplante: así, el momento de máximo riesgo son los 6 años postrasplante para los pacientes menores de 50 años, y los 2 años para los pacientes mayores de esa edad⁵⁶. La presentación suele ser dependiente de la edad: en el dorso de las manos y el tronco en los receptores jóvenes y en la cabeza en los de más edad⁵⁷. Es mucho más frecuente que el carcinoma espinocelular presente un fenotipo invasivo que en la población no trasplantada⁵⁶, siendo la mayoría de las metástasis a ganglios regionales o a la misma piel vecina^{58,59}. A menudo la presentación es recidivante^{35,60}.

La relación entre la inmunosupresión recibida y los tumores cutáneos se advirtió ya en 1971, cuando Walder y cols. comunicaron un aumento del 14% en la incidencia de tumores junto una inversión de la proporción entre carcinomas espinocelulares y basocelulares. Mientras que en la población general la proporción es de 5 a 1 a favor de los basocelulares, esta es de 1,8 a 1 a favor de los espinocelulares en los receptores de trasplante⁶¹. Una disminución del número de lin-

focitos CD4 se ha relacionado como factor de riesgo de tumores cutáneos⁶². La contribución de la ciclosporina al desarrollo de tumores cutáneos postrasplante ha sido señalada por grupos británicos, franceses y noruegos al encontrar mayor incidencia con terapias triples de inmunosupresión basadas en ciclosporina, azatioprina y esteroides que con terapias dobles de azatioprina y esteroides^{34,43,63}. Un estudio aleatorizado con dos dosis de ciclosporina encontró una menor incidencia en el grupo de menor exposición⁶⁴. La información respecto a tacrolimus es más escasa, pero según Kasiske y Durando, los pacientes con tacrolimus en el momento del alta tendrían un 35% menos de neoplasias cutáneas no melanocíticas que cuando tacrolimus no está presente al alta⁶⁵. Respecto a sirolimus, el análisis conjunto de dos ensayos aleatorizados mostró que el uso conjunto de sirolimus más ciclosporina presentaba menos incidencia de tumores cutáneos que el grupo con placebo⁶⁶. El grupo de Texas encontró una incidencia de tumores cutáneos del 2,4% en su cohorte tratada con sirolimus-ciclosporina, lo que supone un aumento de sólo 1,5 veces la incidencia de la población general⁶⁷. Asimismo, los resultados de un ensayo aleatorizado a cinco años mostraron que cuando se suspende la ciclosporina y se mantiene a los pacientes con sirolimus y esteroides, la incidencia de tumores cutáneos es menor que en el tratamiento con los tres fármacos⁶⁸.

El manejo de estos tumores cutáneos no melanocíticos se ha descrito recientemente^{60,69}. En casos de carcinoma basocelular o en casos de carcinoma espinocelular múltiple se recomienda la excisión. En casos de carcinomas espinocelulares de alto riesgo (localización en cabeza, genitales o uña; diámetro mayor de 2 cm; ulceración o rápido crecimiento) o en casos de recaída local, se recomienda la cirugía de Mohs. Los retinoides orales podrían ser útiles para controlar el desarrollo de tumores en casos de lesiones premalignas o como profilaxis secundaria, pero la tolerancia a estos fármacos a menudo no es óptima⁷⁰. Respecto de la inmunosupresión se ha sugerido la reducción de esta⁷¹, o la conversión de los pacientes a sirolimus⁷². Las formas metastásicas se han tratado con cirugía o radioterapia local⁵⁹.

Sarcoma de Kaposi

La incidencia del sarcoma de Kaposi es mucho mayor que en la población no inmunosuprimida. Habitualmente aparece en torno al año del trasplante, con un predominio de varones. Existen lesiones cutáneas, mucosas y viscerales (ganglios, tracto gastrointestinal o pulmón). Su patogenia se relaciona con una reactivación de la infección por el herpes virus

8. La supervivencia a largo plazo depende del grado de afectación sistémica: desde supervivencias a un año del 90% para las formas cutáneas, al 70% para formas viscerales. Tradicionalmente se ha tratado mediante disminuciones de la inmunosupresión con o sin diversos esquemas de quimioterapia que incluían vinblastina, bleomicina, doxorubicina u otros⁷³. Recientemente, se han reportado varios casos de tratamientos exitosos con la conversión a sirolimus⁷⁴⁻⁸¹.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT)

El riesgo relativo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante respecto a la población general está aumentada entre 10 y 29 veces^{28, 30, 32, 67, 82}.

La ELPT está ligada a una respuesta inmune celular deficiente contra el virus de Epstein-Barr (VEB)⁸³. Los factores de riesgo para el desarrollo de ELPT incluyen la edad pediátrica, el sexo masculino⁸⁴, los antecedentes previos de neoplasia, la raza caucásica⁸⁴, la seronegatividad para el VEB, la disparidad serológica donante-receptor para CMV⁸⁵, y el tipo de órgano trasplantado^{82, 86, 87} (probablemente reflejando la intensidad de la inmunosupresión recibida siendo de mayor a menor incidencia acumulada en intestino, corazón-pulmón, pulmón, corazón, hígado, páncreas y riñón). La importancia de la inmunosupresión recibida fue advertida ya con la aparición de la ciclosporina, y ya a principios de los años 90 con el uso de OKT3 en trasplante cardíaco^{88, 89}. Posteriores experiencias han señalado el riesgo aumentado con OKT3^{82, 90} o ATG^{82, 87}. Sin embargo, los esquemas más recientes con ATG parecen estar disminuyendo algo su incidencia de linfomas. Las inducciones mediante anticuerpos contra el receptor de IL-2 no parecen conferir mayor riesgo^{82, 91}. Micofenolato mofetil parece ofrecer menos riesgo de linfomas que azatioprina^{91, 92}, y tacrolimus algo más que ciclosporina^{82, 87, 90, 93}. En cuanto a sirolimus, datos en modelos murinos sugieren un efecto inhibitor del crecimiento de linfomas VEB+⁹⁴, y Kahan y cols. han encontrado que la incidencia de ELPT con la combinación de sirolimus y ciclosporina es menor que la reportada con históricamente con otros esquemas⁶⁷. Otras circunstancias que disminuirían el riesgo de aparición de ELPT serían los tratamientos con aciclovir o ganciclovir⁹⁵.

Se han descrito cuadros de aparición precoz, durante el primer año del trasplante, y de aparición posterior, tendiendo los primeros a mostrar más afectación del órgano trasplantado, y más positividad para CD20 y VEB⁹⁶. La ELPT difiere de otros síndromes linfomatosos de la población general en la mayor frecuencia de alto grados de malignidad histológica, de afectación extranodal y de cursos más agresivos. Se

distinguen dos formas histológicas distintas: una forma monomórfica (linfoma de célula B o T, que generalmente tiene características de linfoma difuso de célula grande) y una forma polimórfica de más difícil caracterización, y que exige la realización de técnicas para evaluar la clonalidad⁹⁷.

La mediana de supervivencia se sitúa en algo menos de 3 años⁹⁸. Además de los factores pronósticos adversos clásicos de edad, estadiaje avanzado, mal estado general, altos niveles de LDH o presencia de enfermedad extranodal⁹⁹, la experiencia del hospital de Bellvitge y de la Clínica Mayo sugieren que la afectación linfomatosa del órgano trasplantado confiere un especial mal pronóstico^{98, 100}. Datos del IPITTR sugieren así mismo que la afectación del sistema nervioso central confiere un pronóstico ominoso¹⁰¹.

El manejo de estos síndromes ha incluido aproximaciones como cirugía erradicadora de las formas localizadas o trasplantectomía del órgano afecto¹⁰², disminución al máximo de la inmunosupresión¹⁰³⁻¹⁰⁵, uso de regímenes estándar de quimioterapia^{106, 107}, uso de interferón¹⁰⁸, y más recientemente el uso de rituximab¹⁰⁹⁻¹¹³. De manera más experimental se han ensayado tratamientos mediante infusión de linfocitos citotóxicos contra el VEB¹¹⁴. La monitorización de las copias virales de VEB no parece útil para predecir el desarrollo de ELPT⁸⁹. Se han realizado conversiones a sirolimus tras el diagnóstico de ELPT. La inmunosupresión basada en sirolimus permite así el mantenimiento del órgano trasplantado asociado a diversas estrategias que incluyen quimioterapia, rituximab o incluso intensificación con trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos¹¹⁵⁻¹²⁸.

Resto de tumores sólidos no cutáneos

Aunque el trasplante está claramente asociado con la ELPT y las neoplasias cutáneas, la relación entre el trasplante y otras neoplasias ha sido más controvertida, aunque según Kasiske y cols., la incidencia estaría aumentada respecto a la población general en todo tipo de tumores³². Recientemente, diversos datos apuntan a que estos resultados podrían ser distintos con dos inmunosupresores: micofenolato mofetil y sirolimus. Así, un análisis conjunto del registro observacional CTS y de la UNOS sugería una cierta tendencia no significativa a menos neoplasias en los pacientes tratados con micofenolato, junto con un incremento significativo a el tiempo al desarrollo de neoplasia⁹². Los datos favorables a sirolimus provienen de dos registros con gran número de pacientes^{67, 129} y de varios ensayos clínicos aleatorizados^{66, 68}. Así, el registro retrospectivo de la UNOS con más de 33.000 pacientes concluyó que la inmunosupresión de mantenimiento basada en in-

hibidores de mTOR con o sin inhibidores de calcineurina se asocia significativamente a un menor número de cualquier neoplasia «de novo» y a un menor número de neoplasias «de novo» no cutáneas que el mantenimiento sólo con inhibidores de la calcineurina¹²⁹. El análisis retrospectivo unicéntrico del grupo de Kahan y cols. en 1.008 receptores tratados con sirolimus-ciclosporina con o sin esteroides y seguidos durante una mediana de 5 años, encontró una incidencia de tumores especialmente cutáneos y ELPT inferior a sus series históricas⁶⁷. Campistol y cols. han reportado recientemente los resultados de un ensayo aleatorizado a 5 años, que muestran que la incidencia de tumores no cutáneos es significativamente inferior al suspender la ciclosporina y seguir con sirolimus y esteroides que si se mantiene al paciente con los tres fármacos (4% versus 9,6%)⁶⁸. El papel antitumoral de los inhibidores de mTOR se subraya por el hecho de que actualmente se está desarrollando temsirolimus (un derivado de sirolimus) para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer renal y linfoma del manto^{20,130,131}.

El manejo de todo este tipo de tumores es tremendamente heterogéneo. En cuanto a la inmunosupresión diversos grupos están realizando conversiones a sirolimus que permiten el mantenimiento de una función renal adecuada y cierto efecto antitumoral asociado¹³². Dado los problemas reportados de cicatrización de heridas con este fármaco, parece razonable posponer su inicio a después de la cirugía si es que esta es necesaria.

Las Guías Europeas de seguimiento post-trasplante renal han sugerido políticas de despistaje de tumores que posibiliten una intervención precoz¹³³⁻¹³⁷. La siguiente tabla es un resumen de estas recomendaciones:

Recomendaciones de seguimiento y prevención post-trasplante de patología tumoral

- a) Promoción de hábitos de vida saludable que incluyan el cese del tabaquismo, la evitación de la exposición a rayos ultravioletas y el uso de cremas protectoras solares
- b) El diagnóstico precoz de las complicaciones antitumorales mediante:
 - Historia y examen físico para detección de ELPT (cada 3 meses durante el primer año y anual después) con especial énfasis en los receptores seronegativos para VEB.
 - Consulta con dermatólogo (cada 6 meses en pacientes de alto riesgo, resto anual).
 - Ecografía o tomografía abdominal de los riñones nativos (anual)
 - Examen ginecológico (citología y ecografía) (anual).
 - Mamografía (anual o bianual) en > 50 años o en menores con factores de riesgo añadidos.
 - Determinación de PSA e inspección rectal en los varones > 50 años (anual).
 - Sangre oculta en heces (en > 50 años, anual).
 - Niveles de α -fetoproteína (en portadores de VHB o VHC).
 - Cistoscopia (en casos de hematuria).

BIBLIOGRAFÍA

1. MacKie RM, Reid R, Junor B: Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med* 348 (6): 567-568, 2003.
2. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM: Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 74 (3): 358-362, 2002.
3. Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW: Tumors and Transplantation: the 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *American Journal of Transplantation* 3 (12): 1481-1487, 2003.
4. Morath C, Schwenger V, Schmidt J, Zeier M: Transmission of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 80 (1 Supl.): S164-S166, 2005.
5. Gerstenkorn C, Thomusch O: Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 17 (5): 473-476, 2003.
6. Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T, Jones KD, Ascher NL, Feng S: Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transpl* 9 (10): 1102-1107, 2003.
7. Loren AW, Desai S, Gorman RC, Schuchter LM: Retransplantation of a cardiac allograft inadvertently harvested from a donor with metastatic melanoma. *Transplantation* 76 (4): 741-743, 2003.
8. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P, Devlin J, Griffiths D, Portman B y cols.: Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 4 (3): 444-446, 2004.
9. Bodo I, Peters M, Radich JP, Hess J, Blinder M, Watson MS y cols.: Donor-derived acute promyelocytic leukemia in a liver-transplant recipient. *N Engl J Med* 341 (11): 807-813, 1999.
10. Stephens JK, Everson GT, Elliott CL, Kam I, Wachs M, Haney J y cols.: Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation* 70 (1): 232-236, 2000.
11. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL: First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 70 (12): 1747-1751, 2000.
12. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG y cols.: Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 76 (2): 340-343, 2003.
13. Schiff D: Which donors with brain tumors are safe? *Transplantation* 77 (12): 1906; author reply 1906-1907, 2004.
14. Council of Europe. Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells. http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Activities/Organ_transplantation/CDS/P-01-34-Eng-draft-Guide-3%20May%2002-DCR1-final.asp#P1293_118090 2002 [cited 2005, Dec 11]; Available from:
15. Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso: criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. www.msc.es/profesional/trasplantes/documentos_consensos/pdf/consenso4.pdf 2005 [cited 2005, Dec 12]; Available from: file:///C:/Art%C3%ADculos%20pdf/ONT.pdf
16. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M, Munda R, Alloway RR, First MR y cols.: Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted? *Transplant Proc* 37 (2): 581-582, 2005.
17. Fiorentino M, D'Errico A, Corti B, Casanova S, Ridolfi L, Venturoli N y cols.: A multiorgan donor cancer screening

- protocol: the Italian Emilia-Romagna region experience. *Transplantation* 76 (12): 1695-1699, 2003.
18. D'Errico Grigioni A, Corti B, Fiorentino M, Pirini MG, Riboldi L, Venturoli N y cols.: A histopathologic screening method for rational use of organs from prostate-specific antigen-positive multiorgan donors: the Italian Emilia-Romagna Region experience. *Transplantation* 78 (6): 941-944, 2004.
 19. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 353 (23): 2477-2490, 2005.
 20. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR y cols.: Randomized Phase II Study of Multiple Dose Levels of CCI-779, a Novel Mammalian Target of Rapamycin Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Refractory Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 22 (5): 909-918, 2004.
 21. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D y cols.: Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Cmaj* 173 (10): S1-S25, 2005.
 22. Otle CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin Cancer as a Contraindication to Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 5 (9): 2079-2084, 2005.
 23. Karras A, Thervet E, Le Meur Y, Baudet-Bonneville V, Kessler M, Legendre C. Successful renal retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Transplant* 4 (11): 1904-1909, 2004.
 24. Woodle ES, Gupta M, Buell JF, Neff GW, Gross TG, First MR y cols.: Prostate cancer prior to solid organ transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 37 (2): 958-959, 2005.
 25. Secin FP, Carver B, Kattan MW, Eastham JA: Current recommendations for delaying renal transplantation after localized prostate cancer treatment: are they still appropriate? *Transplantation* 78 (5): 710-712, 2004.
 26. Kumar MSA, Heifets M, Moritz MJ, Parikh MH, Saeed MI, Fyfe B y cols.: SIROLIMUS (SLR) THERAPY IN KIDNEY RECIPIENTS WITH PAST CANCER PREVENTS RECURRENCE OF CANCER AFTER TRANSPLANTATION: 3 YEAR POST TRANSPLANT EXPERIENCE. In: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
 27. Excell L, McDonald S: ANZ-DATA Registry 2004 Report. Chapter 3: Deaths. <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/27threport/files/Ch03Deaths.pdf> 2004 [cited 2005 2005, Nov 1st]; 16-24]. Available from
 28. Chapman J, Webster A: ANZ-DATA Registry 2004 Report. Chapter 10: Cancer report. <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/27threport/> 2004 [cited 2005 2005, Nov 1st]; 99-103]. Available from
 29. Seron D, Arias M, Maria Campistol J, María Morales J: The Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 76 (11): 1588-1594, 2003.
 30. Buell JF, Gross TG, Woodle ES: Malignancy after transplantation. *Transplantation* 80 (2 Supl.): S254-S264, 2005.
 31. Chapman JR, Webster AC: Cancer after renal transplantation: the next challenge. *Am J Transplant* 4 (6): 841-842, 2004.
 32. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4 (6): 905-913, 2004.
 33. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B y cols.: Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 60 (2): 183-189, 1995.
 34. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O y cols.: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 40 (2 Pt 1): 177-186, 1999.
 35. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS: Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 143 (3): 513-519, 2000.
 36. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M y cols.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 397 (6719): 530-534, 1999.
 37. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B y cols.: Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 76 (3): 597-602, 2003.
 38. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M y cols.: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 8 (2): 128-135, 2002.
 39. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 73 (10): 1565-72, 2002.
 40. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK: Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 77 (12): 1777-1782, 2004.
 41. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN: Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 147 (5): 950-956, 2002.
 42. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ: Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 77 (4): 574-579, 2004.
 43. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, Larue JR, Goupy C, Neyrat N y cols.: Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1,700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc* 29 (1-2): 831-833, 1997.
 44. España A, Martínez-González MA, García-Granero M, Sánchez-Carpintero I, Rabago G, Herreros J: A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol* 115 (6): 1158-1160, 2000.
 45. Moosa MR, Gralla J: Skin cancer in renal allograft recipients-experience in different ethnic groups residing in the same geographical region. *Clinical Transplantation* 19 (6): 735-741, 2005.
 46. Gjersvik P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Geiran O, Simonsen S y cols.: Are heart transplant recipients more likely to develop skin cancer than kidney transplant recipients? *Transpl Int* 13 (Supl. 1): S380-S381, 2000.
 47. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C: A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *British Journal of Dermatology* 149 (6): 1221-1226, 2003.
 48. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B y cols.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 61 (5): 715-721, 1996.
 49. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP: Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 49 (3): 506-509, 1990.
 50. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, Tessari G y cols.: Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 70 (10): 1479-1484, 2000.
 51. Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Yagisawa T, Goya N y cols.: Clinical study of malignancies after renal transplantation and impact of routine screening for early de-

- tection: a single-center experience. *Transplant Proc* 32 (7): 1907-1910, 2000.
52. Ulrich C, Schmoock T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E: Comparative Epidemiology and Pathogenic Factors for Non-melanoma Skin Cancer in Organ Transplant Patients. *Dermatol Surg* 30 (4p2): 622-627, 2004.
 53. Alamartine E, Berthoux P, Mariat C, Cambazard F, Berthoux F: Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. *J Invest Dermatol* 120 (1): 99-103, 2003.
 54. Fryer AA, Ramsay HM, Lovatt TJ, Jones PW, Hawley CM, Nicol DL y cols.: Polymorphisms in glutathione S-transferases and non-melanoma skin cancer risk in Australian renal transplant recipients. *Carcinogenesis* 26 (1): 185-191, 2005.
 55. Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E: Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int* 16 (3): 146-153, 2003.
 56. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM: A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *British Journal of Dermatology* in press;0(0).
 57. Lindelof B, Dal H, Wolk K, Malmborg N: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients: a Study of the Swedish Cohort With Regard to Tumor Site. *Arch Dermatol* 141 (4): 447-451, 2005.
 58. Carucci JA, Martínez JC, Zeitouni NC, Christenson L, Col-diron B, Zweibel S y cols.: In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg* 30 (4 Pt 2): 651-655, 2004.
 59. Martínez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF y cols.: Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 139 (3): 301-306, 2003.
 60. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 348 (17): 1681-1691, 2003.
 61. Walder B, Robertson M, Jeremy D: SKIN CANCER AND IMMUNOSUPPRESSION. *The Lancet* 298 (7737): 1282, 1971.
 62. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C y cols.: CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 65 (9): 1270-1272, 1998.
 63. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM: Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 349 (9049): 398, 1997.
 64. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B y cols.: Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 351 (9103): 623-628, 1998.
 65. Durando B, Reichel J: The relative effects of different systemic immunosuppressives on skin cancer development in organ transplant patients. *Dermatol Ther* 18 (1): 1-11, 2005.
 66. Mathew T, Kreis H, Friend P: Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transpl* 18 (4): 446-449, 2004.
 67. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, Knight RJ, Katz SM, Lai D y cols.: Low Incidence of Malignancy among Sirolimus/Cyclosporine-Treated Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 80 (6): 749-758, 2005.
 68. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchinson B, Morales JM y cols.: Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17 (2): 581-589, 2006.
 69. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD y cols.: Guidelines for the Management of Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *Dermatologic Surgery* 30 (4p2): 642-650, 2004.
 70. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM: Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol* 141 (4): 456-464, 2005.
 71. Moloney FJ, Kelly PO, Kay EW, Conlon P, Murphy GM: Maintenance Versus Reduction of Immunosuppression in Renal Transplant Recipients With Aggressive Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 30 (4p2): 674-678, 2004.
 72. Dantal J, Jumbou O, Cantarovich D, Hourmant M, Giral M, Blancho G y cols.: Reduction of Skin Cancer Recurrence after Conversion to Sirolimus in *Kidney Transplant Patients*. En: *J Am Soc Nephrol*; 2004; Renal Week 2004, October 27-November 1, 2004, America's Center, St. Louis, Missouri; 2004.
 73. Shepherd FA, Maher E, Cardella C, Cole E, Greig P, Wade JA y cols.: Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 15 (6): 2371-2377, 1997.
 74. Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, Mark W, Rieger M, Tabarelli D y cols.: Kaposi Sarcoma in Solid Organ Transplant Recipients: a Single Center Report. *Transplantation Proceedings* 37 (4): 1905-1909, 2005.
 75. A new role for sirolimus: regression of Kaposi's sarcoma in kidney-transplant recipients. *Nat Clin Pract Oncol* 2 (5): 228, 2005.
 76. Zmonarski SC, Boratynska M, Puziewicz-Zmonarska A, Kazimierzczak K, Klinger M: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 10 (2): 59-65, 2005.
 77. Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM: Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 353 (8): 846-847; author reply 846-847, 2005.
 78. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierzczak K, Klinger M: Regression of Kaposi's Sarcoma in Renal Graft Recipients After Conversion to Sirolimus Treatment. *Transplant Proc* 37 (2): 964-966, 2005.
 79. Dantal J, Souillou J-P. Immunosuppressive Drugs and the Risk of Cancer after Organ Transplantation. *N Engl J Med* 352 (13): 1371-1373, 2005.
 80. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G y cols.: Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 352 (13): 1317-1323, 2005.
 81. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV: Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 77 (5): 760-762, 2004.
 82. Opelz G, Dohler B: Lymphomas After Solid Organ Transplantation: a Collaborative Transplant Study Report. *Am J Transplant* 4 (2): 222-230, 2004.
 83. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE: POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS. *Annual Review of Medicine* 56 (1): 29-44, 2005.
 84. Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, Harmon WE: Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant* 2 (10): 993-998, 2002.
 85. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM y cols.: Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 20 (5): 1346-1353, 1995.
 86. Finn L, Reyes J, Bueno J, Yunis E: Epstein-Barr virus infections in children after transplantation of the small intestine. *Am J Surg Pathol* 22 (3): 299-309, 1998.
 87. 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* 80 (9): 1233-1243, 2005.
88. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL y cols.: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 323 (25): 1723-1728, 1990.
 89. Ganschow R, Schulz T, Meyer T, Broering DC, Burdelski M: Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver graft recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38 (2): 198-203, 2004.
 90. Sokal EM, Antunes H, Beguin C, Bodeus M, Wallemacq P, De Ville de Goyet J y cols.: Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 64 (10): 1438-1442, 1997.
 91. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW: Association of the type of induction immunosuppression with post-transplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 76 (9): 1289-1293, 2003.
 92. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S: Prospective Registry-Based Observational Cohort Study of the Long-Term Risk of Malignancies in Renal Transplant Patients Treated with Mycophenolate Mofetil. *American Journal of Transplantation* 5 (12): 2954-2960, 2005.
 93. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttill RW y cols.: The effect of immunosuppression on post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 70 (1): 94-99, 2000.
 94. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martínez OM: Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 63 (15): 4472-4480, 2003.
 95. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD: Ganciclovir and Acyclovir Reduce the Risk of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 5 (12): 2894-2900, 2005.
 96. Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, Ristow KM, Larson TS, Walker RC y cols.: Differences between early and late post-transplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases? *Transplantation* 79 (2): 244-2447, 2005.
 97. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH: Post-transplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 14 (1): 8-14, 1997.
 98. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, Geyer SM, Ristow KM, Larson TS y cols.: Prognostic Analysis for Survival in Adult Solid Organ Transplant Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders. *J Clin Oncol* 23 (30): 7574-7582, 2005.
 99. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, Choquet S, Hermine O, Porcher R y cols.: Identification of prognostic factors in 61 patients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 19 (3): 772-778, 2001.
 100. Domingo-Doménech E, De Sanjose S, González-Barca E, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gil-Vernet S y cols.: Post-transplant lymphomas: a 20-year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica* 86 (7): 715-721, 2001.
 101. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Roy-Chaudhury P, First MR y cols.: Post-transplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc* 37 (2): 954-955, 2005.
 102. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, Alloway RR y cols.: Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 5 (4 Pt 1): 775-780, 2005.
 103. Aull MJ, Buell JF, Trofe J, First MR, Alloway RR, Hanaway MJ y cols.: Experience with 274 cardiac transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disorder: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplantation* 78 (11): 1676-1682, 2004.
 104. Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, Berquist WE, Esquivel CO, Millan MT: Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 8 (3): 267-272, 2004.
 105. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG y cols.: Reduction in immunosuppression as initial therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 71 (8): 1076-1088, 2001.
 106. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Muthiak C, First MR y cols.: Chemotherapy for post-transplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 37 (2): 956-957, 2005.
 107. Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, Greiner TC, Hinrich SH, Kaufman SS y cols.: Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 23 (27): 6481-6488, 2005.
 108. O'Brien S, Bernert RA, Logan JL, Lien YH: Remission of post-transplant lymphoproliferative disorder after interferon alfa therapy. *J Am Soc Nephrol* 8 (9): 1483-1489, 1997.
 109. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA: Rituximab therapy is effective for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation. *Cancer* 104 (8): 1661-1667, 2005.
 110. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Vary M, Babel N y cols.: Effect of Anti-CD 20 Antibody Rituximab in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *American Journal of Transplantation* 5 (12): 2901-2906, 2005.
 111. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socie G, Stoppa A-M, Vandenberghe P y cols.: Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicentre phase II study. *Blood* in press, 2005.
 112. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, Ansell SM, Macon W, Geyer SM y cols.: Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 46 (2): 191-196, 2005.
 113. Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM: Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients. *Chest* 124 (4): 1242-1249, 2003.
 114. Comoli P, Maccario R, Locatelli F, Valente U, Basso S, Garaventa A y cols.: Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *Am J Transplant* 5 (6): 1415-1422, 2005.
 115. Hymes LC, Warsaw BL: Sirolimus in pediatric patients: results in the first 6 months post-renal transplant. *Pediatr Transplant* 9 (4): 520-522, 2005.
 116. Komrokji RS, Oliva JL, Zand M, Felgar R, Abboud CN: Mini-BEAM and autologous hematopoietic stem-cell transplant for

- treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Hematol* 79 (3): 211-215, 2005.
117. Zaltzman JS, Prasad R, Chun K, Jothy S: Resolution of renal allograft-associated post-transplant lymphoproliferative disorder with the introduction of sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 20 (8): 1748-1751, 2005.
 118. Sindhi R, Seward J, Mazariegos G, Soltys K, Seward L, Smith A y cols.: Replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors in children. *Pediatric Transplantation* 9 (3): 391-397, 2005.
 119. Rand EB, Goodsell C, Olthoff KM, Shaked A: SIROLIMUS MONOTHERAPY EXPERIENCE IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. En: *Am J Transplant* 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
 120. Ibáñez JP, Monteverde ML, Goldberg J, Diaz MA, Turconi A: Sirolimus in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 682-684, 2005.
 121. Al-Akash SI, Al Makadma AS, Al Omari MG: Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant* 9 (2): 249-253, 2005.
 122. Jiménez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, Jones N, Grant D, Ng VL: Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma*. *Pediatr Transplant* 8 (3): 243-248, 2004.
 123. Sierka D, Kumar MSA, Heifets M, Parikh M, Moritz MJ, Kumar A: SUCCESSFUL MINIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSION(IM) AND CONVERSION TO SIROLIMUS(SLR) IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH POST TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE(PTLD) AND DE NOVO NONSKIN MALIGNANCIES(DNSM). In: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14 - 19, 2004, Boston, MA; 2004.
 124. Shankel TM, Cutler DC, Johnston JK, Fitts JA, Chinnock RE: Experience with sirolimus in pediatric cardiac transplant recipients. En: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2004 2004/2; ISHLT 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, April 21-24, 2004 San Francisco, CA; 2004. p. S77.
 125. García VD, Filho JL, Neumann J, Fogliatto L, Geiger AM, García CD y cols.: Rituximab in association with rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment. *Transpl Int* 16 (3): 202-206, 2003.
 126. García VD, Bonamigo-Filho JS, Neumann J, Fogliatto L, Geiger AM, García CD y cols.: Rituximab and rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment: report of three cases. *Transplant Proc* 34 (7): 2993-2995, 2002.
 127. Sindhi R, Webber S, Venkataramanan R, McGhee W, Phillips S, Smith A y cols.: Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving tacrolimus. *Transplantation* 72 (5): 851-855, 2001.
 128. Domínguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS: Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 70 (8): 1244-1247, 2000.
 129. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD: Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation* 80 (7): 883-889, 2005.
 130. Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Ditrach C y cols.: Phase II Study of Temsirolimus (CCI-779), a Novel Inhibitor of mTOR, in Heavily Pretreated Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23 (23): 5314-5322, 2005.
 131. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, Inwards DJ, Fonseca R, Kurtin P y cols.: Phase II Trial of Single-Agent Temsirolimus (CCI-779) for Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 23 (23): 5347-5356, 2005.
 132. Sánchez-Fructuoso A, Conesa J, Pérez-Flores I, Ridao N, Marqués M, Rodríguez A y cols.: CONVERSIÓN A RAPAMICINA EN TRASPLANTES RENALES CON TUMORES. En: *Nefrología*; 2005; Congreso de la SEN. Málaga 2005; 2005.
 133. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS y cols.: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (Supl. 1): S1-S86, 2000.
 134. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M: Malignancy in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 15 (6): 1582-1588, 2004.
 135. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl. 4: 32, 34-36, 2002.
 136. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl. 4: 31-36, 2002.
 137. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17 Supl. 4: 31-33, 35-36, 2002.