

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

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

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

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

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

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

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

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

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital Torrecárdenas, Almería

¹⁰ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

¹¹ Servicio de Nefrología, Hospital Central de Asturias, Oviedo

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):55-64

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

Revisiones

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

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

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

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

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

IS: inmunosupresión.
Modificada de referencia 3.

evidencias disponibles sobre la asociación entre fármacos IS y cáncer.

CÁNCER DE CÉRVIX

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

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

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

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

CÁNCER DE MAMA

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

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

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE Y VIRUS DE EPSTEIN-BARR

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

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

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

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

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

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

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

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

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

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

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

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

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

Revisiones

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

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

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

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

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

TABACO

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

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

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

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y RIESGO DE CÁNCER

Corticoides

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

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

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

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

**Grado de evidencia:* bajo.

Azatioprina

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

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

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

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

**Grado de evidencia:* moderado.

Micofenolato

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

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

**Grado de evidencia:* bajo.

Anticuerpos antilinfocitarios

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

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

Revisiones

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

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

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

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

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

**Grado de evidencia: bajo/moderado.*

Inhibidores de la calcineurina

Esta clase de IS promueve el desarrollo y progresión de

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

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

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

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

**Grado de evidencia: bajo/moderado.*

Inhibidores de mTOR

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

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

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

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

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

**Grado de evidencia: moderado/alto.*

Belatacept

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

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

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

**Grado de evidencia: moderado.*

Otras terapias

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

**Grado de evidencia: bajo/moderado.*

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

**Grado de evidencia:* moderado.

CONCLUSIÓN

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

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

45. Moffatt SD, Metcalfe SM. Comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppressive agents compatible with tolerance induction by CD4/CD8 blockade. *Transplantation*. 2000; 59:1724-31.
46. Cowlick I, Delventhal H, Kaipainen K, Krcmar C, Petan J, Schleibner S. Three-year follow-up of malignancies in tacrolimus-treated renal recipients -an analysis of European multicentre studies. *Clin Transplant*. 2008;22:372-7.
47. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*. 2002;73: 1565-72.
48. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002;8:128-35.
49. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-23.
50. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77:760-2.
51. Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, Zilbermann F, Ruetz S, O'Reilly T, et al. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation. *Cell*. 2005;120:747-59.
52. Kauffman HM, Cherkh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883-9.
53. Bunnapradist S, Vincenti F. Transplantation: To convert or not to convert: lessons from the CONVERT trial. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:371-3.
54. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Hess GP, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:129-36.
55. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
56. Schena FP. Review of symposium. Sirolimus in kidney transplantation. *Transplantation*. 2009;87(8 Suppl):S30-3.
57. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12:630-9.
58. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010699.
59. Obi Y, Ichimaru N, Hamano T, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Orally active vitamin d for potential chemoprevention of post-transplant malignancy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:1229-35.
60. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:212-8.