



Cáncer en el trasplantedo renal ¿se puede prevenir?

GRUPO 1

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

Conclusiones

TOTAL ARTÍCULOS ASIGNADOS=77

MJ Pérez-Sáez
Madrid. 21-22 octubre de

Grupo 1:

- David Ramos, Hospital Universitario La Fe, Valencia
- Frederic Cofan, Hospital Clínic, Barcelona
- Cristina Canal, Fundació Puigvert, Barcelona
- Pedro Errasti, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
- María López Oliva, Hospital Universitario La Paz, Madrid
- **MJ Pérez Sáez, Hospital del Mar, Barcelona**
- Natalia Polanco, Hospital 12 Octubre, Madrid
- Anna Manonelles, Hospital Bellvitge, Barcelona
- Rosa Sánchez Hernández, Hospital General de Villalba, Madrid
- Álvaro Molina, Hospital General de Segovia, Segovia
- Joana Sellarés, Hospital Vall d'Hebron Barcelona

Índice:

INTRODUCCIÓN

BLOQUE 1. REGISTROS GENERALES

1. USA
2. EUROPA
3. ANZDATA
4. ASIA

BLOQUE 2. ESTUDIOS en NEOPLASIAS CONCRETAS

5. Genitourinarias
6. Piel
7. VPH
8. Digestivas
9. Síndrome linfoproliferativo postrasplante
10. Otras

BLOQUE 3. FACTORES DE RIESGO

11. IS: Inducción
12. Factores genéticos e inmunológicos
13. Factores de riesgo: otros

INTRODUCCIÓN

- CONCEPTOS GENERALES:
 - SIR: standardized incidence ratio
 - SMR: standardized mortality ratio
- REGISTROS:
 - Americanos: Renales (USRDS, UNOS, OPTN, SRTR), Transplant Center Match, Medicare
 - ANZDATA
 - Europeos: italiano y sueco, CTS
 - Asiáticos (Hong-Kong y Taiwan)

INTRODUCCIÓN

- El cáncer es la **segunda causa** de muerte en trasplantados renales con una incidencia acumulada alrededor de un 9% a 10 años (excluyendo CPNM) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los pacientes trasplantados renales tienen una incidencia de cáncer global entre **2.4-6.5** superior (registros que incluyen CPNM) a la población general (NIVEL de EVIDENCIA ALTO) y mayor que los pacientes en lista de espera (solo NMSC, LNH y Renal) (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
 - Esta incidencia depende de la población estudiada, siendo en la europea de **1.5-2** (OS) y entre **30-100** (CPNM).

INTRODUCCIÓN

- El riesgo de padecer una **segunda neoplasia** en la población trasplantada es también más frecuente que en la población general general (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- La **mortalidad** de un paciente trasplantado es **1-2.3** veces superior que la de la población general con cáncer (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los tumores más frecuentes son los **CPNM** seguidos de los **RENALES y VÍAS URINARIAS** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

TUMORES de PIEL

Cancer site

SIR/RR

NMSC

16.6-56.7 (30-121 UE)

de Fitjer NDT 2007

- CBC

X10

- SCC

X60-250

Melanoma

X2 (SOT)

Green Acta Derm 2015

Kaposi

100

Penn Tx 1997

X1000 (SOT)

Lip

46-65.6

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

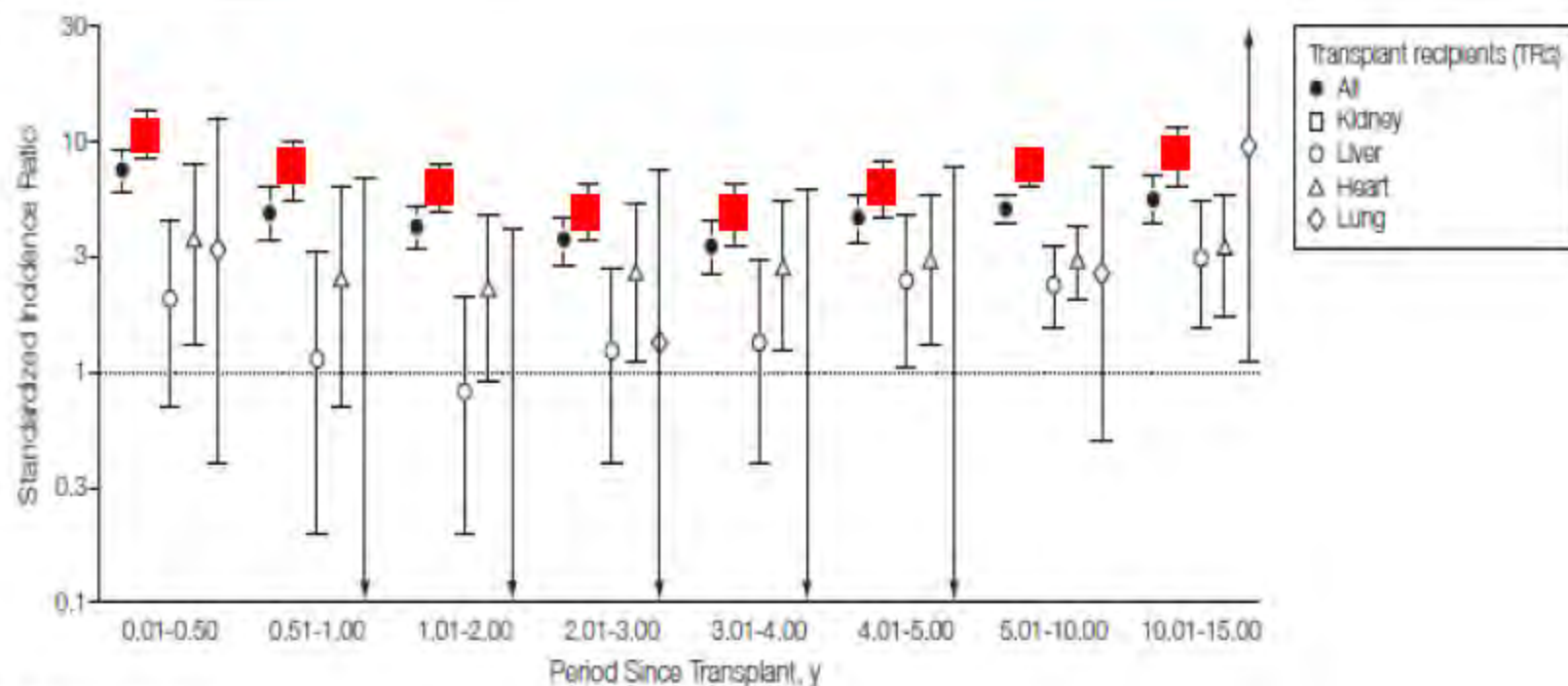
INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

RENALES/VÍAS URINARIAS

Cancer site	SIR/Risk
Kidney	5.2-7.9 (40 <30 años) X10 (1st year)
Bladder (Transitional)	Global 3.1 Asia (China) 13 Others 2

Engels JAMA 2011
Yan BM Cancer 2014
Tillou Am J Nephrol 2013
Leveridge J Uro 2011

- El Ca **renal** tiene dos picos de incidencia (bimodal) y es frecuente desde el **primer año** postrasplante, donde existe un riesgo x10 con respecto a población general. La SIR global es de **5 a 8** veces superior, siendo especialmente elevada en población trasplantada más **joven** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El cáncer **renal** en TR más frecuente es el tipo **papilar y de células claras** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- El cáncer **renal** es **más frecuente** en **riñones propios** que en el injerto renal (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El Ca **urotelial** es más frecuente en pacientes **asiáticos** y se asocia con consumo de **hierbas chinas** (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- La incidencia de Ca **vejiga** triplica la de la población general y en población asiática la x13. El tipo más frecuente es el Ca de células transicionales (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El tiempo en diálisis y la enf quística adquirida son factores de riesgo para el Ca renal (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

Figure 4. Risk of Kidney Cancer Following Transplantation

No. of observed cancer events

All TRs	93	58	92	71	59	68	228	75
Kidney TRs	75	51	76	53	45	49	164	48
Liver TRs	6	3	4	5	5	8	25	11
Heart TRs	6	4	7	8	8	8	29	12
Lung TRs	2	0	0	1	0	0	3	2

INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

PTLD

Cancer site

SIR/RR

PTLD/NHL

3.8-12.5

Sampaio, NDT 2012

- VEB -

X10-75

- El **linfoma NH** es más frecuente en trasplantados renales que en población general pero es el **TOS** en el que es **menos frecuente** (menos en registros asiáticos) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- En el **SLPT**, el **LNH** es **más frecuente** que el LH (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO) y es más frecuente en **TPR** que renal aislado (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los pacientes **D+/R-** para **VEB** tienen **mayor riesgo de SLPT** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los pacientes **D+/R-** para **CMV** tienen **mayor riesgo de SLPT** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- La incidencia de **SLPT** en **nuestro medio** es **baja** (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- La **SIR** para **Linfoma cél B** en **TOS** es de **12** y para **Linfoma de Burkitt** de **23** (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- EL **SLPT** es más frecuente en jóvenes de raza caucásica (early) (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

Engels JAMA 2011

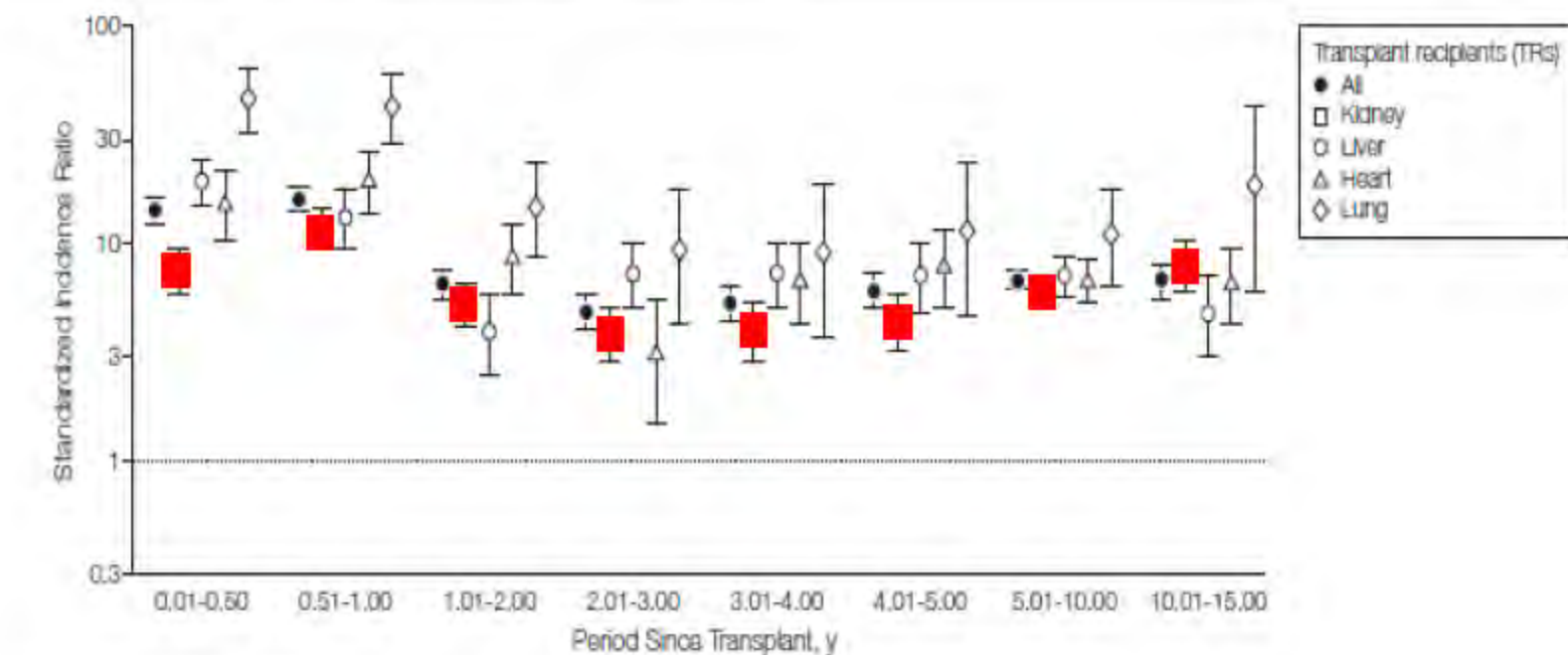
Morton Tx 2013

Dharnidharka AJT 2012

Gentil TPS 2013

Gibson Am J Hema 2014

Mbulaiteye Am J Hem 2013

Figure 1. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Following Transplantation

No. of observed cancer events:

All TRs	231	246	179	118	115	113	379	114
Kidney TRs	70	107	83	53	47	44	171	55
Liver TRs	71	45	24	39	35	30	97	23
Heart TRs	30	38	32	11	23	25	77	28
Lung TRs	35	29	17	9	7	7	16	5

INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

ANOGENITALES (92% HPV)

Cancer site	SIR/Risk	
- Cervix	1.6-2.4 X14	Meeuwis Tx 2012
- Vulva	5.5-14 x50	
- Ano	x100	

- EL riesgo de **Ca** asociado infección por **VPH** es mayor en **ERCT**. (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Los tumores **anogenitales relacionados con VPH** son más frecuentes que en población general (SIR 1.6-14), siendo el riesgo muy alto de Ca de **vulva y de ano** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La edad joven es un factor de riesgo para el desarrollo de Ca anogenital (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

OTROS TUMORES ÓRGANO SÓLIDO

Cancer site

SIR/Risk

Lung (SCC)

1.5-2.1

Sigel Tx 2015

Breast

Not increased

Prostate

Not increased

- La incidencia de Ca de **pulmón** es 1.5-2 veces superior en la población TR que en población general a expensas de Ca **escamoso** (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La supervivencia del TR con Ca pulmón comparado con la población general ajustada por riesgos competitivos no es peor (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Ser fumador aumenta el riesgo de Ca pulmón en TR (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- La incidencia de **Ca de mama, próstata y hepatoCa** globalmente no está aumentada en población trasplantada (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

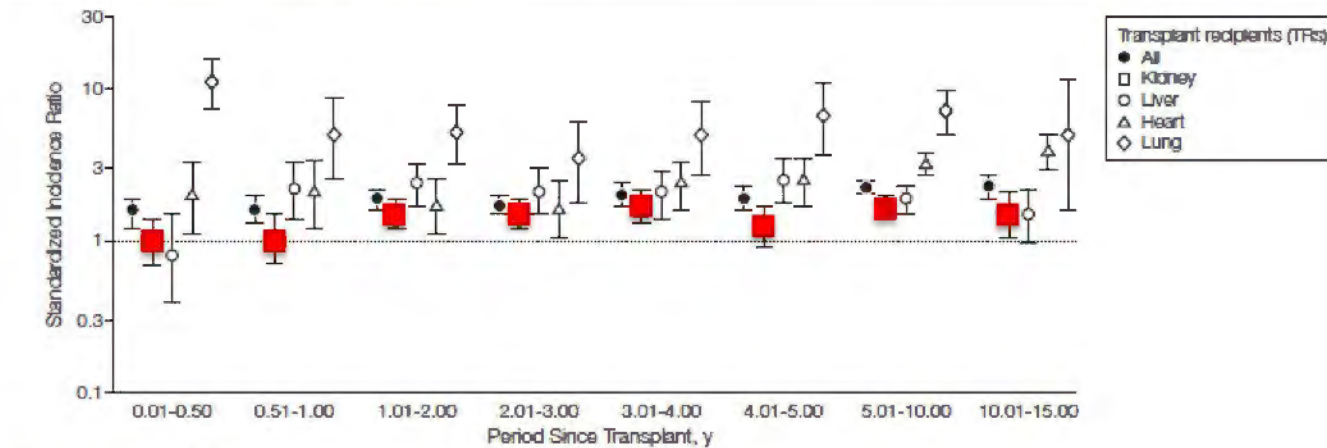
INCIDENCIA Y PREVALENCIA: Neoplasias concretas

OTROS TUMORES ÓRGANO SÓLIDO

Cancer site	SIR/Risk	
Liver (ONLY ColangioCa)	1.1-2.7	
Colorectal	1.4-2.4 x12	Park AJT 2010
Thyroid (papilar)	x7	Karamchandani End Rel Ca 2013

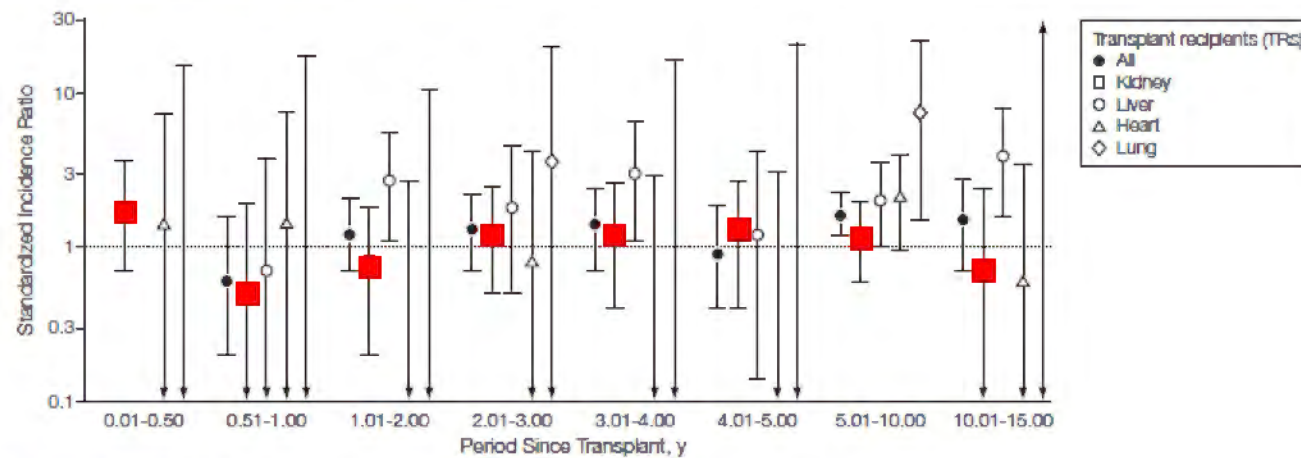
- El **CCR** también está aumentado en población trasplantada (SIR 1.4-2.4), y es más frecuente de origen proximal (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El **colangioCa** está aumentado en población trasplantada (SIR 2.1) (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- EL riesgo de **Ca papilar de tiroides** se multiplica x7 en TR (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).

Engels JAMA 2011
Safaeian M AJT 2016
Koshiol J Cl. Gas&Hep 2014

Figure 2. Risk of Lung Cancer Following Transplantation

No. of observed cancer events

All TRs	83	84	173	143	148	125	447	133
Kidney TRs	30	30	80	69	69	42	162	35
Liver TRs	9	24	45	37	32	35	89	25
Heart TRs	15	18	25	23	32	32	151	87
Lung TRs	29	12	21	12	14	15	39	5

Figure 3. Risk of Liver Cancer Following Transplantation

No. of observed cancer events

All TRs	833	4	14	13	12	7	37	10
Kidney TRs	7	2	5	7	6	5	14	2
Liver TRs	793	1	7	4	6	2	11	7
Heart TRs	1	1	0	1	0	0	9	1
Lung TRs	0	0	0	1	0	0	3	0

FACTORES de RIESGO: Extraídos de REGISTROS

Sampaio, Tx 2012 (UNOS): Edad avanzada, varón, caucasiano, tto de inducción en el Tx, Tacrolimus, VEB seronegativo y VHC+

Keles, TPS 2015 (Multi, Turquía): No relación con IS o status viral

Krynitz, Int J Cancer 2013 (Registro sueco): >60ª, mujeres <SCC, tpo postTR

Piselli, Eur J Cancer 2013 (Registro italiano): Sexo mujer e iMTOR menos riesgo, edad y tiempo postTx más riesgo

Viecelli, Tx 2015 (ANZDATA): RA, tpo en diálisis, IS pre-TR, donante ECD

Cheung, AJT 2012 (Registro Hong-Kong): <20 años, 1er año postTR

Hsiao, Int Uro Nephro 2014 (Uni, Taiwan): sin dif en IS, edad avanzada, CPI

Kim, Clin TR 2014 (Uni, Korea): >40a

Wei, NDT 11 (Registro, Taiwan): <20 años, 1er año postTR

FACTORES de RIESGO: Extraídos de Neoplasias Concretas

Bernat, Acta Derma 2013. FR NMSC: Mayor riesgo con **edad al TR**, fototipo, ocupación y exposición solar que obligan a una mayor vigilancia en pacientes de riesgo.

No relación con la inmunosupresión de inducción o mantenimiento ni otros factores (género, tabaco, nefropatía, tipo de diálisis, etc ...).

Zavos, Int J Derma 2011. FR NMSC: duración y dosis de IS, **edad > 55 años, varón**, fototipo, cáncer de piel precoz y factores genéticos. Mayor incidencia con CyA+Aza+Pred

Sampaio, NDT 2012 y Dharnidharka, AJT 2012. FR SLPT: D+/R- para VEB

Kasiske, AJKD 2011. FR SLPT: TIMO, VEB NEG, caucásico y CMV neg.

Mbulaiteye, Am J Hem 2013. FR Burkitt: joven, **varón, caucásico, VEB NEG.**

Khosiol, Gas&Hep 2014. FR HepCA: HBV, HCV, DM-no Ins-dep; **ColanCa:** IS con **AZA**

Safaeian, AJT 2016. FR CCR: Asociado a tratamiento con CsA + **AZA** (pero no TAC+MMF)

FACTORES de RIESGO: Conclusiones

FACTOR RIESGO

Neoplasia global

Edad receptor

Sexo varón

Tiempo postTR

Tiempo en diálisis

DV>DC>DCE

Fumador

IECAs/ARA2?

Grado IS global

Ca pre-TR

FACTOR PROTECTOR

Neoplasia global

Sexo mujer

PKD?

FACTOR RIESGO

Neoplasia concretas

SLPT: VEB neg y raza caucásica, jóvenes, TIMO, CMV

NMSC: fototipo, exposición solar

HEPCA: HBV, HCV

Renal: raza negra/hispana

Próstata: raza negra

Kaposi: HHV 8

Anogenital: VPH

FACTORES de RIESGO: Conclusiones

Risk factors for de novo malignancies in KT recipients

Cancer site	Risk factor	
NMSC	Older age, IS duration, skin type, sun exposure, male sex	Bernat Acta Derm 2013 Mackenzie NDT 2010 Moloney Br J Derma 2006
Lung cancer	Smoking	Opelz Tx 2016
Renal cell carcinoma	ACKD and dialysis duration	Goh AJT 2011
Colorectal cancer	Older age	Koshiol C Gastro Hep 2014
Anogenital cancer	High risk HPV, younger age, dysplasia, retransplant, smoking	Kwon Dig Dis Sci 2015 Watson Cancer 2008
PTLD (early)	Younger age, T cell depleting induction, EBV D+/R-, CMV-	Marschalek Acta Gin 2015 Opelz Tx 2016
PLTD (late)	Older age, time after transplant, CNI	Quinlan Am J Hem 2011 Morton Leuk Lymp 2015 van Leeuwen Blood 2009

FACTORES de RIESGO: Generales

- Existen **factores de riesgo** para el desarrollo de una neoplasia postTR como son:
 - **Edad**
 - **Sexo varón**
 - **Fumador**
 - **Nivel de radiación**
 - **Tiempo en diálisis previo al trasplante**
 - **Haber tenido cáncer pretrasplante**
 - **Tipo de donante (donante vivo<donante fallecido<donante fallecido con criterio expandido)**
 - **Grado de inmunosupresión global**
 - **Tiempo postrasplante**
(NIVEL de EVIDENCIA ALTO)
- Los **IECAs/ARA2** se han relacionado con el desarrollo de neoplasias intratorácicas y respiratorias en fumadores (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).
- Los pacientes con **PKD** tienen un riesgo de Ca aumentado con respecto a la población general pero más bajo con respecto a otros TR (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- Existe un riesgo de transmisión de Ca por el donante, aunque es difícil establecer su incidencia exacta (0.05%) (NIVEL de EVIDENCIA BAJO).

FACTORES de RIESGO: Raciales

- El SLPT es más frecuente en raza caucásica
- EL Ca renal es más frecuente en raza negra o hispana
- El Ca próstata es más frecuente en raza negra

(NIVEL de EVIDENCIA MODERADO)

FACTORES de RIESGO: Virus

- El VHB y VHC se asocian al desarrollo de HepatoCa (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El VEB se asocia al desarrollo de SLPT (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El CMV también se ha asociado al desarrollo de SLPT (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO), aunque no se asocia al desarrollo de otras neoplasias (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- EL VPH se asocia al desarrollo de Ca anogenital (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El HHV-8 se asocia al desarrollo de S Kaposi (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El BK se asocia al desarrollo de tumores uroteliales (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).

FACTORES de RIESGO: IS

- La IS recibida pre-TR se asocia al riesgo de Ca postTR (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los anti-CD25 no se han relacionado con el desarrollo de Ca postrasplante (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- Los Ac antilinfocitarios se han asociado con el desarrollo de Ca postrasplante, especialmente de SLPT, aunque en épocas más recientes y con dosis menores esta asociación podría ser menor (NIVEL de EVIDENCIA ALTO).
- El Belatacept no se asocia a mayor riesgo de SLPT (NIVEL de EVIDENCIA MODERADO).
- El riesgo de cáncer en los TR **ABOi no es mayor** comparados con los ABOc (NIVEL EVIDENCIA MODERADO).

FACTORES de RIESGO: Genéticos e inmunológicos

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

Gracias