

# *Cáncer como complicación del trasplante renal*

Juan Fco. Hermida Gutiérrez\*\*, Jesús Moreno Sierra\*,  
Cristina Fernández Pérez\*\*\* y Luis Resel Estévez\*

\*Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

\*\*Servicio de Urología. Hospital de Leganés. Madrid

\*\*\*Unidad de Investigación. Servicio de Medicina Preventiva.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los pacientes con fracaso renal mediante diálisis y trasplante renal ha sido una de las grandes contribuciones a la Medicina en las últimas décadas. Sin embargo, la necesidad de utilizar la terapia inmunosupresora ha hecho a los receptores del injerto susceptibles a una amplia variedad de complicaciones, la mayoría de ellas como resultado de la inmunodeficiencia inducida<sup>1</sup>. La inmunosupresión mantenida puede tener varios problemas:

1.º Susceptibilidad a la infección, con frecuencia de curso fatal, sobre todo por virus de las familias Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr (EBV) y Herpes 2-6."

2.º Hipertensión<sup>5</sup>.

3.º Hiperlipidemia<sup>5</sup>.

4.º Hiperuricemia<sup>5</sup>.

5.º Diabetes mellitus<sup>5</sup>.

6.º Osteoporosis<sup>5</sup>.

7.º Incidencia de determinados tumores superior a la descrita en la población general (ésta varía según las áreas geográficas y las series consultadas)<sup>1,3,6-10</sup>.

El sistema inmunológico del organismo destruye, en condiciones normales, las células neoplásicas que pueden originarse como consecuencia de mutaciones somáticas o de infecciones por virus oncogénicos. La alteración de este mecanismo de vigilancia inmunológico puede ocasionar un crecimiento incontrolado de estas células neoplásicas. De hecho, un estado de inmunodeficiencia, tanto si es de origen congénito, como si es secundario a causa física (radiaciones), biológica (virus) o química (medicamentos), se asocia a una mayor incidencia de tumores malignos<sup>11</sup>.

El cáncer ha llegado a ser la causa mayor de muerte en pacientes trasplantados de manera satisfactoria durante más de 10 años. El análisis de las causas de muerte en los pacientes que al menos sobrevivieron 10 años con trasplante funcionante comparados con los que estuvieron en diálisis por lo menos 10 años sin trasplante o con trasplante fallido, revela que las proporciones de causa de muerte causada por cáncer fueron 26 %, 1 % y 3 %, respectivamente <sup>12</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la patología tumoral en pacientes sometidos a trasplante renal varía según las series analizadas, encontrándose entre el 1 y el 18 %, siendo el valor medio admitido más frecuentemente el 6 % <sup>4, 7, 13</sup>.

Las neoplasias que con más frecuencia se observan en la población general son pulmón, mama, próstata, colon y carcinoma de cérvix invasivo. En los pacientes trasplantados no muestran un incremento especial, e incluso su incidencia es menor en ellos. Esto quiere decir que posiblemente la etiología en la población general y en la población trasplantada podría ser diferente. A pesar de ello existen dos variedades de cáncer, frecuentes en la población general, que se encuentran en un número significativo de receptores renales. Por un lado, los tumores cutáneos no melanocíticos, que se dan en un 32 % (30 % en la población general), y por otro el carcinoma in situ de cérvix (3 % vs 3 %) <sup>5, 7, 12, 14</sup>. Aún así, con el paso del tiempo, todos los cánceres que se diagnostican en la población general tienen potencial de aparición en esta población trasplantada y relativamente joven <sup>15</sup>.

Si excluimos las dos neoplasias anteriormente mencionadas (tumores cutáneos y carcinoma in situ de cérvix), observamos una gran variedad de tumores en los pacientes trasplantados, por otra parte, poco comunes en la población general (Tabla I) <sup>4, 13, 14</sup>.

Con la inmunosupresión, no sólo se incrementa el número de tumores, sino que está surgiendo un espectro diferente de tipos histológicos, con diferentes patrones de presentación y de comportamiento <sup>6</sup>. La tendencia ascendente de trasplantar pacientes mayores de 50 años y el mayor seguimiento de éstos (algunos llevan más de 25 años) puede alterar este patrón, y los cánceres asociados con el envejecimiento probablemente se verán con más frecuencia <sup>14</sup>.

La incidencia de tumores aumenta según se incrementa el tiempo de seguimiento del trasplante <sup>9, 13</sup>. El riesgo de padecer una neoplasia se incrementa a medida que se prolonga la supervivencia del injerto, existiendo un riesgo precoz (1<sup>er</sup> año postrasplante), en el que se diagnostican fundamentalmente las neoplasias transferidas (neoplasias presentes en el donante y que se transmiten accidentalmente por no conocer su existen-

TABLA I: Incidencia de neoplasias en pacientes trasplantados y en la población general

Tumores	Trasplantados	Población general
Linfomas	23%	5%
Ca. de labio	7%	0,3%
S. de Kaposi	5,7%	Despreciable
Ca. de riñón	4,7%	2%
Ca. Vulva/periné	3,6%	0,6%
Ca. Hepatobiliar	2,4%	1%
Sarcomas	1,6%	0,5%

cia) o preexistentes (neoplasias que se encuentran en el receptor y que se desconoce su existencia), mientras que las de novo aparecen más tardíamente (a partir del 3er año), con un incremento muy significativo a partir del 10.<sup>o</sup><sup>16</sup>. Penn<sup>17</sup> revela que la incidencia de cáncer aumentaba de un 3% en el primer año tras el trasplante a un 14% a los 5 años y a un 49% a los 14 años después y Sheil<sup>18</sup> comenta que la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna si seguimos a un receptor durante 17 años sería de un 55% para cualquier forma de cáncer.

Las diferentes neoplasias aparecen en distintos intervalos de tiempo tras el trasplante<sup>4,9,13,14</sup> (Tabla II). Así, el Sarcoma de Kaposi (SK) es el primero en aparecer, seguido de los linfomas, las neoplasias epiteliales, excluidas las de vulva y periné, y por último, los de vulva y periné. Si se incluyen todos los tumores, el tiempo medio de aparición es de 61 meses.

### Edad

Los tumores suelen afectar a población relativamente joven, con una media de edad en el momento del trasplante de 42 años<sup>4,13</sup>, y entre 44-47 años en el momento de presentación del tumor<sup>3,4</sup>.

### Sexo

El 66% son varones y el 34% mujeres, manteniendo la proporción de 2:1 en hombre/mujer que se someten a trasplante renal<sup>13</sup>.

TABLA II: Tiempo medio de aparición de los distintos tumores en pacientes trasplantados

Tipo de neoplasia	Meses de aparición
Sarcoma de Kaposi	21
Linfomas	32
Neoplasias Epiteliales	69
Vulva y Periné	112
<b>Todos</b>	<b>61</b>

## TUMORES NO UROLÓGICOS

### *Tumores cutáneos y de labio*

Los tumores cutáneos y los de labio son los más frecuentes en los trasplantados renales, constituyendo aproximadamente el 35-40 % de las neoplasias, aunque la incidencia varía según las regiones, ya que en áreas donde la exposición solar es mayor, la incidencia se incrementa (entre 4 y 7 veces respecto a la población general en latitudes altas, y hasta 21 veces en latitudes bajas)<sup>4,5,7,9,13,19</sup>. El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer cutáneo es del 4.9 % a los 12 meses, alcanzando el 13.5 % a los 24 meses y el 18.1 % a los 36 meses<sup>20</sup>.

Las neoplasias cutáneas descritas incluyen la enfermedad de Bowen, el carcinoma de células basales (CCB), el de células escamosas (CCE), mixto, el melanoma maligno, el tumor de células de Merkel, el tumor de glándula sudorípara y el SK<sup>1,4,7,9,21,22</sup>. También existe una frecuencia aumentada de lesiones actínicas premalignas y verrugas que pueden desarrollar carcinomas más rápidamente<sup>23,24</sup>.

Los pacientes con historia de cáncer cutáneo pretrasplante tienen un riesgo mayor de desarrollar otro tras el trasplante, en parte porque son más mayores, pero la mortalidad en estos pacientes no aumenta, por lo que el cáncer cutáneo previo no es una contraindicación para el trasplante<sup>25</sup>.

El CCB excede en 5 veces al CCE en la población general, pero en la población trasplantada el CCE ocurre con más frecuencia (1.8-3.5: 1) que el CCB<sup>1,4,7,9,13,19</sup>. No está claro si la incidencia del melanoma es superior a la de la población general<sup>19,21,27</sup>.

El CCE se presenta con más frecuencia en zonas expuestas al sol, con preferencia en el dorso de las manos y en la cara<sup>1,28,29,30</sup> aunque esto no

siempre ocurre así, ya que puede incluso afectar a la vulva y vaginal, incluso desarrollarse de manera generalizada<sup>22</sup>, llegando a ser intranasales<sup>31</sup>.

También se ha visto que el riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas aumenta significativamente con el tiempo transcurrido tras el trasplante<sup>5,26</sup>. La frecuencia de desarrollo de epitelomas según el tiempo de supervivencia del injerto es del 5 % a los 6 meses, 6.3 % a los 36 meses y del 8.1 % a los 60 meses<sup>32</sup>.

La edad media suele ser menor a la de la población general, siendo unos 30 años más jóvenes<sup>4,7,9,13</sup>.

Las lesiones tienden a ser múltiples, agresivas y suelen recurrir y metastatizar<sup>1,4,7,9</sup>, aunque en pacientes con lesiones únicas se ha visto que son más agresivas localmente que las lesiones típicas de las neoplasias cutáneas<sup>10</sup>.

Respecto a las lesiones labiales, se producen con más frecuencia en el borde libre del labio inferior<sup>33</sup>. King<sup>34</sup> encuentra una prevalencia de lesiones displásicas del 8 % y de lesiones malignas del 1.2 %, lo que supone unas 90 y 15 veces más respectivamente que en la población general. La prevalencia de leucoplasia labial (13 %) era 22 veces más que en sujetos normales (0.6 %).

### *Linfomas*

Los linfomas sólidos son los siguientes tumores en frecuencia en la población trasplantada (Tabla I).

La mayoría de ellos (> 90 %) son Linfomas no Hodgkin (LNH), lo que supone unas 30-50 veces respecto a la población general<sup>3,4,7,9,13</sup>. Histopatológicamente son de grado alto o intermedio y tienen una apariencia de células grandes de tipo inmunoblástico o de células grandes no hendidas<sup>35</sup>.

Los linfomas de Hodgkin (LH) suponen sólo el 2-4 % de los linfomas en trasplantados, comparados con el 18 % de la población general. El pronóstico en estos casos suele ser peor, lo que indica que el LH en los receptores de trasplante renal se presenta con una biología tumoral atípica, aunque ni la presentación clínica ni el aspecto histológico difiere de los casos vistos en la población general<sup>36,37</sup>. Las células tumorales presentan siempre el fenotipo característico de las células de Sternberg<sup>37</sup>.

El 50 % lo constituyen los llamados reticulosarcomas (sarcomas inmunoblásticos, microgliomas, linfomas hitiocíticos), por lo que algunos patólogos prefieren referirse de manera generalizada a «desórdenes linfoproliferativos postrasplante», ya que en algunos casos es difícil distinguir las hiperplasias linfoides de las enfermedades malignas, porque el tejido linfoide de los receptores está expuesto a numerosos antígenos extraños (el

propio injerto, transfusiones sanguíneas, anticuerpos monoclonales como el OKT<sup>3</sup>, múltiples agentes infecciosos y una amplia variedad de medicamentos)<sup>3,4,7,9,13</sup>.

Cuando se estudian inmunohistológicamente la mayoría tiene su origen en linfocitos B (> 80 %), menos del 15 % en linfocitos T y menos del 1 % en células nulas<sup>4,7,35</sup>.

La afectación extraganglionar es más frecuente que en la población general (cerca del 70 % frente a un 25-40 %), siendo el SNC el lugar más frecuente de afectación (20-25 %)<sup>3,4,7,13</sup>.

Además, existen lesiones linfomatosas en otras localizaciones (piel<sup>38-42</sup>, aparato digestivo<sup>43-45</sup>, en el injerto hasta en un 23 %<sup>13,46,47</sup>, en el riñón propio<sup>48-50</sup>, uréter del injerto<sup>51</sup>, vejiga<sup>52</sup>, corazón<sup>53</sup>, y seno maxilar<sup>45,54</sup>).

Un hallazgo frecuente es la infiltración linfomatoide, ya sea macro o microscópica, del injerto. En algunos pacientes se relaciona con episodios de rechazo cuando se estudiaron las biopsias microscópicamente<sup>4,7,13</sup>.

Los factores que influyen en la frecuencia de los trastornos linfoproliferativos postrasplante son<sup>55</sup>:

a) El tipo de órgano trasplantado, siendo su incidencia menor en los pacientes con trasplante renal (1 %) que en los pacientes con trasplante hepático (2.3 %) o cardíaco o pulmón (10 %).

b) La seronegatividad para el virus de Epstein-Barr, ya que ésta aumenta hasta 25 veces la incidencia de estos trastornos.

c) El tipo y la intensidad de la inmunosupresión también son factores importantes, ya que con la utilización de anticuerpos antilinfocitarios monoclonales o policlonales puede aumentar hasta 7 veces el riesgo de desarrollar este tipo de trastornos.

d) La infección por citomegalovirus (CMV) también es un factor de riesgo, ya que los pacientes que reciben un órgano de un donante positivo tienen mayores posibilidades.

### *Sarcoma de Kaposi*

El sarcoma de Kaposi (SK), también denominado sarcoma hemorrágico idiopático múltiple, angiosarcoma o acrosarcoma por su tendencia a localizarse en las extremidades, fue descrito por el dermatólogo austro-húngaro Moritz Kaposi en 1872<sup>56</sup>.

Es una enfermedad neoplásica multicéntrica de las células endoteliales productoras de Factor VIII, que se ha relacionado con el trasplante de órganos sólidos, terapia inmunosupresora y con una mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos<sup>57</sup>.

La incidencia del 7 % de SK en población trasplantada es más elevada que en la población general (antes de la aparición del SIDA), en donde supone un

0.02-0.07 % de todos los tumores<sup>7,13</sup>. El SK aparece en población más joven y en el primer año tras el trasplante y en pacientes con más episodios de rechazo agudo<sup>58</sup>.

La elevada incidencia de SK en los pacientes trasplantados es comparable a la encontrada en el Africa tropical, donde presenta una elevada frecuencia, suponiendo un 3-9 % de todos los tumores<sup>4,9,13</sup>. Penn<sup>13</sup> refiere en su serie que la incidencia del SK en pacientes trasplantados es superior al cáncer de mama y de colon. Comenta que excluyendo a los pacientes con SIDA en la población general, el 14 % de los cuales tienen SK, no existe otra serie en la que el SK supere a estas dos neoplasias comunes, excepto en Africa tropical donde el SK es frecuente y el cáncer de colon es raro.

Aproximadamente 2/3 de los trasplantados con SK tienen una variedad «benigna» del mismo, con afectación de la piel, conjuntivas o mucosas orofaríngeas<sup>23</sup>.

Así mismo se ha comprobado que en pacientes con SK previo al trasplante y con remisión de la enfermedad, ésta reaparece tras la realización del trasplante, por lo que es preferible no ofrecer un trasplante o un segundo trasplante a pacientes con historia previa de SK<sup>59</sup>.

## TUMORES URO-GENITALES

### *Cáncer de riñón*

Como hemos visto en la Tabla I los tumores renales suponen aproximadamente un 5 % de las neoplasias en la población trasplantada. La mayoría de ellos corresponden a hipernefomas (74 %), mientras el 14 % corresponden a carcinomas de células transicionales y el resto a diversos tumores, incluidos los oncocitomas<sup>7,9,60</sup>.

También han sido descritos casos de tumores benignos aparecidos en el injerto, como adenomas tubulopapilares<sup>61</sup>. La presencia de linfomas en el injerto también es frecuente, llegando a ser del 23 % en alguna serie<sup>13</sup>.

Estos tumores suelen presentarse en pacientes más jóvenes que en la población general, siendo más frecuentes en varones<sup>62</sup>.

Alguno de estos tumores se presentan en el injerto, incluso en periodos de tiempo bastante cortos tras el trasplante<sup>63</sup>, lo que hace pensar que estaban presentes en el receptor, sin evidencia clínica, en el momento de la extracción<sup>4</sup>, y que se han transferido de forma inadvertida<sup>63,64</sup>, por lo que se recomienda biopsiar cualquier lesión «sospechosa» encontrada en el donante<sup>65,66</sup>.

El incremento de tumores de pelvis renal puede ser debido a una mayor incidencia de nefropatía por analgésicos en pacientes que han sido sometidos a trasplante<sup>4,7,9,13,67</sup>.

También se ha visto que existe una mayor incidencia de tumores renales en pacientes con enfermedad quística adquirida (EQA). Hay que tener en cuenta que entre el 30-90 % de los pacientes que se encuentran en hemodiálisis durante largo tiempo desarrollan esta patología, que se complica con cáncer renal, ya que la incidencia del mismo se incrementa entre 30-40 veces respecto a la población general<sup>64</sup>.

Tras el trasplante exitoso casi todos los quistes desaparecen y los riñones nativos cicatrizan y disminuyen de tamaño. Un largo periodo de seguimiento demuestra que se puedan desarrollar nuevos quistes, pero sólo de un grado limitado y en pocos receptores. Después del trasplante renal la actividad proliferativa del epitelio tubular es probablemente baja; sin embargo, una vez que el carcinoma se desarrolla, la tasa de metástasis es alta<sup>68</sup>.

Aún así, se ha comunicado la aparición de tumores renales sin EQA<sup>69</sup>. La realización de una ecografía renal de screening beneficiaría a los receptores de un trasplante, y si es detectada una EQA o una masa, ésta debe realizarse anualmente de manera obligada<sup>70</sup>. Bretan<sup>71</sup> recomienda el screening pretrasplante para carcinoma renal en pacientes de alto riesgo con EQA. Los estudios básicos se realizarán en pacientes con un solo factor de riesgo (dolor en flanco, historia de masa renal, hematuria) o en aquellos con dos factores de riesgo moderado (EQA, más de 4 años de diálisis, varones e historia de masa renal dudosa). Las masas renales dudosas encontradas en el screening ecográfico deberían ser confirmadas mediante TAC, y si se demuestra una masa sólida deberá ser extirpada. Si existen dudas con el TAC, entonces se realizarán exámenes periódicos a los 6 meses y al año de seguimiento.

Los pacientes que llevan más de 3 años en hemodiálisis representan un grupo de riesgo y deben ser revisados periódicamente por lo que es recomendable un CT con cortes finos cada 6 meses. El uso de la ecografía no es recomendable ya que la visualización del parénquima renal se complica por el incremento de la ecogenicidad propia de la enfermedad renal y por el aumento de la transmisión del sonido a través de los quistes<sup>72</sup>. El screening para detectar el cáncer renal antes del trasplante es importante y es recomendable el screening regular tras el mismo<sup>68</sup>.

### *Cánceres perineo-genitales*

Los cánceres de vulva, región perineal y perianal presentan una mayor incidencia en la población trasplantada, representando entre todos ellos el 2.8 % de los tumores<sup>73</sup>.

Aproximadamente 1/3 de los pacientes tiene lesiones in situ, presentándose en edades jóvenes, ya que los pacientes tienen una media de edad de 33 años<sup>73</sup>.

El riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso de vulva y vagina, y un carcinoma in situ e invasivo de cérvix era, respectivamente, de 34, 3.5 y 3.9 veces mayor en la población trasplantada cuando se comparaba con las tasas de riesgo de la población general<sup>74</sup>.

## OTROS TUMORES

Existen múltiples referencias de diferentes tumores aparecidos en población trasplantada. Se han descrito tumores digestivos (colon, hepato-biliares, estómago, esófago), urológicos no renales (vejiga, uretra, testículo, próstata), mama, incluso en varones, ginecológicos (ovario, útero, cérvix), orofaríngeos (amígdala, cavum, laringe, lengua), neurológicos, tiroides, pulmón, sanguíneos (discrasias de células plasmáticas, leucemias, mielomas) y sarcomas (no SK)<sup>75</sup>.

## ETIOLOGIA

La patología tumoral en los portadores de trasplante renal se produce en tres situaciones distintas<sup>3,8,13,16,24,76-79</sup>.

- 1) Cánceres trasplantados con el injerto renal.
- 2) Cánceres preexistentes en el receptor.
- 3) Cánceres de novo.

### *Cánceres trasplantados con el injerto renal accidentalmente.*

Es difícil determinar el riesgo de traspasar células malignas de un donante a un receptor. Varía considerablemente según el tipo de neoplasia primitiva, su localización, su evolución local, su carácter invasivo, sus vías naturales de metástasis y su extensión en el momento de la presentación. El receptor constituye un medio inmunológico favorable para el desarrollo de un tumor maligno trasplantado. Si la enfermedad de base, las transfusiones sanguíneas repetidas y el traumatismo quirúrgico pueden alterar significativamente la función inmunitaria del receptor, el tratamiento inmunosupresor constituye el factor preponderante para la tolerancia de células malignas alogénicas<sup>80</sup>.

Por ello no se consideran adecuados para trasplante los órganos de donantes afectados de cáncer conocido, exceptuando algunas neoplasias primarias del SNC sin shunt ventriculosistémico, carcinoma basocelular de piel y carcinoma in situ de útero por su escaso potencial metastatizante (para los tumores del SNC se considera un 0.4 %)<sup>81</sup>.

El riesgo de transmisión accidental de una enfermedad tumoral de un donante de cadáver a un receptor debe ser examinado con perspectiva, ya que la mayor parte de los casos comunicados hasta el momento corresponden a la primera era de los trasplantes, y en nuestros días se han realizado más de 300.000 trasplantes de órganos sólidos y sólo un mínimo porcentaje de receptores ha desarrollado una neoplasia transmitida. Sin embargo, debido a las graves consecuencias que conlleva, es obligado hacer una cuidadosa selección de todos los potenciales donantes para evitar la transmisión de este tipo de enfermedades<sup>82</sup>. La prevención todavía sigue siendo el manejo más óptimo para evitar la transmisión de enfermedades malignas<sup>83</sup>.

Con objeto de unificar criterios para aceptar como donantes a personas fallecidas con neoplasias intra o extracraneales se ha elaborado un Documento de Consenso Internacional<sup>82</sup>.

En este documento se dan las siguientes recomendaciones generales para prevenir la transmisión de un tumor.

1) *Historia clínica del donante*: Antecedentes de tratamiento previo de neoplasias o tumores extirpados sin filiar el diagnóstico, historia de irregularidades menstruales después de embarazos y/o abortos en mujeres en edad fértil como manifestación clínica de un coriocarcinoma metastásico, donantes con diagnóstico de hemorragia intracraneal, sin evidencia de HTA o malformación vascular, en los que se debe excluir un origen tumoral.

2) *Determinaciones de laboratorio*: Además de las pruebas habituales, se debe determinar la HCG en orina para descartar un coriocarcinoma y tumores germinales de testículo.

3) *Pruebas radiológicas*: Ecografía abdominal. Si la causa de muerte cerebral no está filiada se harán las exploraciones necesarias (TAC, RMN, etc.).

4) *Proceso de extracción de órganos*: Se deben examinar los órganos sólidos intratorácicos e intrabdominales. Una ecografía intraoperatoria puede ser útil para localizar tumores ocultos.

5) *Examen anatomopatológico*: Se realizará en linfadenopatías sospechosas de malignidad o ante tumoraciones. En algunos casos de lesiones intracraneales se puede realizar una biopsia estereotáxica y en algunos otros será necesario el análisis completo del SNC.

Quedan excluidos como donantes los pacientes con meduloblastomas, astrocitomas anaplásicos, glioblastomas multiformes, oligoendriomas anaplásicos, ependimomas malignos, carcinomas del plexo coroideo, pinealoblastomas, meningiomas anaplásicos y malignos, sarcomas del SNC, hemangiopericitomas, tumores germinales no teratomas y los linfomas primarios del SNC<sup>82</sup>.

Se deben considerar los siguientes aspectos en el problema de transmisión de neoplasias insospechadas: 1) el cirujano debería con prontitud extirpar el injerto, ya que existe al menos un 46 % de posibilidades de que contenga células tumorales; 2) si el receptor rechaza la extracción del

riñón o el cirujano decide dejarlo, el paciente debe ser evaluado a intervalos frecuentes con técnicas de imagen (TAC/RMN), sobre todos en el lugar del injerto; 3) si el cáncer aparece relativamente tarde, se extraerá el injerto, se discontinuará la inmunosupresión y se reiniciará la hemodiálisis; 4) al incrementarse el número de donantes de mayor edad, se hace necesario una autopsia inmediata<sup>84,85</sup>.

### *Cánceres preexistentes en el receptor antes del trasplante*

Se incluyen en este grupo las recidivas neoplásicas de tumores sufridos con anterioridad. La pauta que se admite es diferir el trasplante hasta observar un tiempo no inferior a uno o dos años sin actividad neoplásica tras el tratamiento oncológico, a excepción de los cánceres estrictamente in situ, que no se consideran una contraindicación para un trasplante urgente. Esta situación implica una mayor vigilancia del tumor y del trasplante, el examen sistemático del injerto y la biopsia de toda lesión sospechosa.

Los pacientes que permanecen durante un largo periodo en lista de espera deberían ser evaluados anualmente para asegurar que no han desarrollado una neoplasia que pueda contraindicar o demorar el trasplante<sup>86</sup>.

Penn<sup>86,87</sup> estudia a 855 pacientes con tumores tratados antes del trasplante. De ellos, 191 (22 %) desarrollaron recurrencias. De éstos, 102 (53 %) ocurrieron en pacientes tratados menos de 2 años antes del trasplante, 64 (34 %) en los tratados entre 2 y 5 años antes del trasplante y 25 (13 %) en los tratados más de 5 años antes del trasplante. Ante estos resultados, estratificó las recurrencias tumorales en 3 grupos:

1) *Tumores con tasa de recurrencia baja (0-10 %)*: se incluyen en este grupo los tumores renales incidentales (0 %), los tumores testiculares (3 %), los carcinomas de cuello uterino (5 %), carcinomas de tiroides (7 %), y los Linfomas No Hodgkin y Linfomas de Hodgkin (10 %).

2) *Tumores con tasa de recurrencia intermedia (11-25 %)*: incluían los cánceres de útero (11 %), tumor de Wilms (15 %), carcinoma de colon (20 %), cáncer de próstata (23 %) y cáncer de mama (24 %). Influyó el tiempo transcurrido entre tratamiento del cáncer y trasplante, que fue entre 2 y 5 años en el 20 % y más de 5 años en el 25 %.

3) *Tumores con tasa de recurrencia alta (>26 %)*: incluía este grupo a los cánceres de vejiga (26 %), sarcomas (28 %), melanomas malignos (29 %), carcinomas renales sintomáticos (30 %), cánceres cutáneos (60 %) y mieloma múltiple (88 %). En este grupo, el 61 % fue tratado 2 años o menos antes del trasplante.

En la actualidad no está claro si la inmunosupresión puede afectar al crecimiento de tumores preexistentes, aunque para algunos autores ace-

lera el crecimiento neoplásico. La inmunosupresión fuerte administrada precozmente tras el trasplante puede explicar las recurrencias de muchos tumores dentro de los 2 años tras el trasplante, y la inmunosupresión crónica puede fomentar el desarrollo de recurrencias tardías<sup>86,87</sup>.

### *Cánceres de novo*

Aparecen en la evolución postrasplante y es la situación más frecuente. En estos casos su incidencia se estima en unas 100 veces superior a la de la población general.

Las dos primeras situaciones (transferidos y preexistentes) son, dada su rápida aparición y progresión, especialmente malignas<sup>77</sup>. Hay que tener en cuenta que la mortalidad depende del tipo de cáncer y de la rapidez en el diagnóstico y tratamiento, pero suele ser más alta que en los mismos cánceres padecidos por la población general<sup>3,88</sup>.

## CAUSAS DE APARICION DE TUMORES

Se han aducido varias causas en la aparición de tumores de novo, considerándose las más importantes las siguientes<sup>16</sup>:

- 1) **Inmunosupresión a largo plazo**, que causaría un déficit inmunológico, con incapacidad para destruir las células cancerosas.
- 2) **Infecciones víricas**, que se relacionan con diversos tumores.
- 3) **Agentes ambientales**.
- 4) **Estimulación antigénica**, causada por el propio injerto.
- 5) **Inhibición de la respuesta celular** mediada por linfocitos T.

Las neoplasias probablemente son el resultado de varios factores, que incluso interactúan entre sí<sup>9,77,89</sup>, alguno de los cuales actúa de manera general, y otros son especialmente importantes en determinados tipos de neoplasias<sup>15</sup>.

No existe nada definido respecto a cual de las hipótesis sería más viable, pero entre tanto queda bien establecido que la incidencia de tumores malignos postrasplante no es y no debe ser un impedimento para su realización<sup>90</sup>.

### *Inmunosupresión a largo plazo*

Los fármacos inmunosupresores usados en los trasplantes persiguen mejorar la tolerancia del injerto y limitar las reacciones de estimulación antigénica, sin embargo con su uso aparecen infecciones oportunistas y

presencia de neoplasias malignas con más frecuencia que en la población normal. El cáncer parece una complicación asociada a la introducción de la inmunosupresión más que imputable al uso de un fármaco en concreto<sup>3</sup>. Los pacientes que reciben triple terapia en un corto período tienen un riesgo ligeramente más elevado de desarrollar un cáncer que en los que reciben sólo dos drogas<sup>91</sup>.

La introducción de la triple terapia fue con la intención de disminuir la nefrotoxicidad de la CsA. Sin embargo, el uso de los tres agentes, cada uno de ellos actuando a diferentes niveles del sistema inmune, puede ser posiblemente más permisivo en la proliferación de linfomas tipo B que la doble terapia con CsA y prednisona. Además existe un riesgo potencial en los protocolos que aumentan el número de fármacos, particularmente si cada agente se usa en dosis suficientes para alcanzar significativamente el grado completo de inmunosupresión<sup>92</sup>.

Los estudios experimentales realizados sugieren que la CsA facilita el desarrollo, ya sea espontáneo, trasplantado e/o inducido química o viralmente de neoplasias<sup>93</sup>. Así las cosas, Hojo<sup>94</sup> observa que la CsA induce cambios fenotípicos que incluyen invasividad en células no transformadas mediante un mecanismo celular autónomo además de notables alteraciones morfológicas que incluyen arrugas en las membranas, formación de pseudopólipos, incremento en la motilidad celular y un crecimiento invasivo. Este mecanismo es independiente de sus efectos sobre las células del sistema inmune e implica la producción de TGF- $\beta$ .

El patrón de enfermedades malignas visto tras el tratamiento con CsA (generalmente con prednisona) es algo diferente del visto con la terapia convencional. En los pacientes tratados con CsA se mostró una incidencia desproporcionada de linfomas (27 % vs 11 %) y de SK (8 % vs 3 %), mientras había una baja incidencia de cánceres de piel (28 % vs 41 %), de cuello uterino (2 % vs 5 %) y carcinoma de vulva y periné (1 vs 3%)<sup>14,93,95</sup>.

Se ha visto que en los pacientes que toman AZA y desarrollan lesiones actínicas queratósicas y tumores cutáneos malignos existe un incremento de un metabolito activo de la AZA, la 6-tioguanina, en sus células rojas, que se incorpora al DNA<sup>96</sup>.

Se ha comprobado la relación existente entre el desarrollo de queratosis premalignas y el tratamiento con AZA, relacionándolo sobre todo con la duración del tratamiento y no con la dosis de AZA<sup>97</sup>.

La incidencia de SK es mayor en los pacientes tratados con CsA que en los tratados con AZA, lo que sugiere que el tipo de inmunosupresión puede desempeñar un papel en la aparición de este tumor<sup>98</sup>.

El continuo estado de inmunosupresión al que están sometidos estos pacientes es importante en el desarrollo y progresión del SK. Esto es sustentado por el hecho de que al suspender la inmunosupre-

sión se produce una regresión parcial o completa de la enfermedad en un número significativo de pacientes (38.5 % en remisión completa)<sup>99</sup>. Varios autores han comentado su experiencia en SK al referir que el cese o la reducción de la inmunosupresión produce una regresión parcial o completa del mismo, sobre todo cuando las lesiones son cutáneas<sup>75,100,101</sup>, aún a expensas del desarrollo de rechazo y pérdida del injerto<sup>102</sup>.

En los pacientes tratados con agentes monoclonales antilinfocíticos, la gran mayoría se dan en aquellos tratados con OKT-3. El tumor más frecuente de todos era el linfoma<sup>14</sup>.

### *Infecciones víricas*

El papel de la oncogénesis viral en el desarrollo de estas neoplasias es de interés. Los tumores que más frecuentemente se ven en pacientes inmunocomprometidos son también los que están relacionados con ciertos virus<sup>6</sup>. Por otro lado, el corto tiempo de aparición de determinados tumores sugiere que los virus pueden realizar un determinado papel en la etiología de los tumores en pacientes inmunosuprimidos<sup>9</sup>.

La activación de ciertos virus oncogénicos en pacientes inmunosuprimidos es bastante probable. Así, el virus de Epstein Barr (VEB) está estrechamente relacionado en el LNH; ciertos papilomavirus se relacionan con cánceres de labio, vulva, periné, cuello uterino y ano; también el virus del herpes simple 2 puede ser un cofactor en el carcinoma de cuello uterino; el virus de la hepatitis B en los hepatocarcinomas<sup>4,9,15</sup>.

Aunque el corto tiempo de aparición del SK sugiere una etiología viral, el virus o los virus responsables todavía no han sido claramente demostrados<sup>4,9,15</sup>, aunque se piensa que es un agente infeccioso, que prevalece en ciertas razas y áreas geográficas y que se adquiere en edades tempranas o mediante el contacto sexual, permaneciendo latente y activándose bajo ciertas circunstancias como desórdenes inmunológicos o en presencia de cofactores para producir las lesiones del SK<sup>102</sup>. Aún así, la recurrencia del SK se ha relacionado con un nuevo tipo de herpes virus<sup>103</sup> y con la infección por CMV<sup>104,105</sup>.

Respecto al virus de Epstein-Barr se ha demostrado su presencia en enfermedades linfoproliferativas<sup>59,106-108</sup>, LNH tipo B, LNH tipo PTLC-1, LNH tipo T, en LH, en carcinoma de células escamosas del labio y en sarcoma inmunoblástico cerebral<sup>75</sup>.

También ciertos tipos del HPV (1, 2, 5, 16, 18) han sido demostrados en neoplasias cervicales intraepiteliales, en cánceres de vulva, en lesiones premalignas cutáneas, cáncer cutáneo y perianal<sup>75</sup>.

### *Agentes ambientales*

La exposición a agentes ambientales (luz solar, radiaciones ionizantes, agentes químicos, etc.) podría verse potenciado por el efecto de las drogas inmunosupresoras<sup>8</sup>. La exposición solar y a los rayos UV es uno de los factores más importantes que influyen en la aparición de los cánceres cutáneos. Los dos mayores metabolitos de la azatioprina, 6-mercaptopurina y el metilnitrotioimidazol tienen una fuerte acción fotooxidativa en presencia de luz UV, que puede causar fotosensibilización y fotoalergia<sup>15,22</sup>.

El factor que más influye es la dosis total acumulada, es decir, la cantidad de radiación ultravioleta recibida desde el día del nacimiento hasta el día de la muerte. La radiación ultravioleta A y B al llegar a la piel forma radicales libres de oxígeno, sobre todo ion superóxido. Este ion tiene 3 dianas fundamentales; los fosfolípidos de la membrana, alterando la permeabilidad celular, las macromoléculas, el tejido conjuntivo, la elastina, el colágeno y la reticulina, a las que fragmentan, produciéndose las arrugas y el fotoenvejecimiento y el ADN celular originando cánceres cutáneos<sup>109</sup>.

### *Estimulación antigénica*

La estimulación antigénica causada por el injerto podría contribuir al desarrollo de neoplasias. La prolongada estimulación del sistema linfocítico en pacientes inmunosuprimidos causaría una respuesta inmune inadecuada que no activaría completamente los mecanismos de retroalimentación, lo que llevaría a una proliferación linfocítica que, a su vez permitiría la activación viral y su multiplicación en los linfocitos transformados<sup>24</sup>.

### *Inhibición de la respuesta celular*

Se ha sugerido que el incremento de los síndromes linfoproliferativos observado desde la introducción de la CsA se debería a que la inhibición por parte de ésta de la respuesta celular mediada por linfocitos T frente a las infecciones víricas causaría una proliferación predominante de linfocitos B como resultado de una infección vírica primaria o de una reactivación de un virus latente, particularmente el VEB. La proliferación policlonal de células B, finalmente, podría llevar al desarrollo de un linfoma monoclonal<sup>8,15,79</sup>.

En la piel se ha demostrado que la capacidad del sistema inmune cutáneo se altera debido a la disminución del número de células de Langerhans y a la alteración de su función<sup>15,22</sup>.

En pacientes con SK se han demostrado alteraciones en la respuesta de la inmunidad celular<sup>110</sup>.

## **EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID**

Hemos analizado de manera ambispectiva los 477 trasplantes renales realizados en el Hospital Clínico S. Carlos entre 1980 y 1996. Un total de 41 pacientes han desarrollado al menos una neoplasia, lo que supone una incidencia del 8.6 % (IC 95 %=6.2-11.5), con una densidad de incidencia de 0.002 mes-1 .

La edad media de estos pacientes en el momento de la realización del trasplante es de 49.5 años (24-70) (DE=10.5) (IC 95 %= 46.2-52.7). La edad en el momento del trasplante sí es una variable estadísticamente significativa en el desarrollo de una neoplasia ( $p=0.021$ ), con una diferencia en media de 4.18 (IC 95 %=0.66-7.7).

La edad media en el momento de presentación de la neoplasia es de 59.4 años (27-71) (DE=10.3) (IC 95 %= 56.2-62.5) ( $p=0.000$ ).

Por sexos, el 10.7 % de los varones tiene al menos un tumor frente al 4.7 % de las mujeres. De los pacientes que tienen al menos un tumor, 33 (80.5 %) son varones y 8 (19.5 %) son mujeres ( $p= 0.026$ ). Esto podría significar que los varones tienen un riesgo relativo de desarrollar un tumor de 2.3 veces más que las mujeres [RR: 2.3 (IC 95 % 1.0-4.8)].

El tiempo medio de hemodiálisis en los pacientes que ha desarrollado al menos una neoplasia es de 58.7 meses (DE=39.5), habiendo sido desconocido en tan sólo 3 pacientes.

Aunque fueron 41 pacientes los que desarrollaron al menos una neoplasia, vemos que el número de casos tumorales fue de 57 (se incluyen las recidivas o recurrencias de un mismo tumor, pero de distinta localización). 7 pacientes presentaron dos tipos de tumor distinto (espinocelular-linfoma rectal, nevus melanocítico-cervix, basocelular-mama, basocelular-espinocelular, epidermoide de labio-espinocelular, próstata-Kaposi), y un paciente con hipernefroma bilateral. Por lo tanto la prevalencia real de neoplasias en nuestra serie fue del 11.9 % (IC 95 %=9.2-15.2) (Tabla III).

El tumor de más frecuente aparición ha sido el cáncer cutáneo y labio, con una frecuencia del 47.3 % (27/57). De ellos el más frecuente ha sido el epiteloma espinocelular, que supone el 36.8 %. El segundo en frecuencia fue el hipernefroma con un 10.5 %, el cáncer de pulmón con un 8.8 %, epiteloma basocelular (7 %), urotelioma y cáncer de próstata con un 5.2 %, carcinoma in situ de cervix y sarcoma de Kaposi con un 3.5 %. El resto de tumores (mama, nevus, esófago, páncreas, etc...) presentaron una frecuencia del 1.7 %.

TABLA III: Tipos de tumores aparecidos en los pacientes sometidos a trasplante renal

Tipo de tumor	Distribución %
Cáncer de pulmón	5 (8,8 %)
Epitelioma basocelular	4 (7 %)
Epitelioma espinocelular	21 (36,8 %)
Linfoma intestinal	1 (1,7 %)
Adenocarcinoma renal	6 (10,5 %)
Sarcoma de Kaposi	2 (3,5 %)
Osteoma	1 (1,7 %)
Cáncer de amígdala	1 (1,7 %)
Nevus	1 (1,7 %)
Cáncer de mama	1 (1,7 %)
<i>Urotelioma vesical</i>	3 (5,2 %)
Epidermoide de labio	1 (1,7 %)
<i>Cáncer de próstata</i>	3 (5,2 %)
Adenocarcinoma hepático	1 (1,7 %)
<i>Linfoma renal</i>	1 (1,7 %)
Adenocarcinoma de páncreas	1 (1,7 %)
Carcinoma de esófago	1 (1,7 %)
Carcinoma in situ de cérvix	2 (3,5 %)
Desconocido (epitelial)	1 (1,7 %)
<b>Total</b>	<b>37 (100 %)</b>

El tiempo medio transcurrido desde la realización del trasplante hasta la aparición de la neoplasia es de 47.2 meses (DE=38.8), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo medio de seguimiento entre los pacientes que desarrollan una neoplasia y los que no la desarrollan ( $p=0.21$ ).

En 17 pacientes (41.5 %) se ha producido la remisión completa de la 1ª neoplasia tras la instauración del tratamiento. Han desarrollado una 2ª neoplasia tras la remisión de la primera 2 (4.9 %) pacientes (cérvix tras un nevus y Kaposi tras próstata). El comportamiento ha sido desconocido en 3 (7.3 %) de los pacientes. 1 (2.4 %) paciente ha fallecido tras la remisión de la primera por una HDA.

De los 18 (43.9 %) restantes en los que no se produjo la remisión de la 1ª neoplasia, 8 (19.5 %) fallecieron por el tumor primario y 2 por otras causas (ICC y HDA). De los otros 8 pacientes (24.3 %), 2 han desarrollado metástasis óseas tras el tratamiento (1 próstata y 1 mama). Además la paciente de cáncer de mama desarrolló también un epiteloma basocelular. De los 6 restantes, 2 han desarrollado tumores cutáneos de estirpe diferente al primario y en los otros 4 se han producido recidivas múltiples de su tumor primario (espinocelular, basocelular y cérvix). Uno de estos pacientes además presentó, un linfoma rectal B, el cual fue la causa de su fallecimiento.

El tratamiento más utilizado para la 1.ª neoplasia fue la cirugía [26 casos (66.7 %)], no realizándose ninguna actitud terapéutica en 6 casos (15.4 %), hormonoterapia en 3 casos (7.7 %), radioterapia en 2 pacientes (5.1 %), quimioterapia en un paciente (2.6 %) y crioterapia en paciente (2.6 %). En 2 pacientes la actitud terapéutica no ha sido definida (osteoma y pulmón).

Tras la aparición de la neoplasia se encuentran vivos 28 pacientes (67.3 %), habiendo fallecido 12 (29.3 %) y se ha perdido en el seguimiento 1 (2.4 %). La causa de la muerte ha sido la neoplasia en 9 (75 %) y en 3 (25 %) las causas han sido otras (2 por hemorragias digestivas altas y 1 por insuficiencia car-díaca congestiva). La mortalidad específica por cáncer ha sido del 1.9 % (IC95 %=0.9-3.6).

Respecto a la función del injerto tras la aparición de la neoplasia, éste se encuentra funcionando en 35 pacientes (85.4 %) y no funcionando en 6 (14.6 %), habiéndose realizado una transplantectomía (2.4 %), cuyo resultado anatomopatológico resultó ser un linfoma renal.

Cuando se relacionó la edad y el tiempo de hemodiálisis, comprobamos que la edad sí era significativa ( $p=0.021$ ) en el desarrollo de una neoplasia, con una diferencia en media de 4.18 (IC 95 % 0.66-7.70). Por otra parte el análisis del tiempo de hemodiálisis no resultó ser estadísticamente ( $p=0.27$ ) significativo.

Asimismo, analizamos la incidencia de neoplasias según los protocolos de inmunosupresión (Tabla IV), encontrando una incidencia para el protocolo 1 del 4 %, para el 2 del 17.5 %, para el 3 del 11.5 %, para el 4 del 5.9

%, para el 5 del 13.1 %, para el 6 del 5.1 % y para el 7 del 2.5 %. Globalmente la inmunosupresión sí influyó en el desarrollo de una neoplasia en nuestros pacientes trasplantados, ya que la relación resultó estadísticamente significativa ( $p=0.012$ ).

TABLA IV: Protocolos de inmunosupresión. Serie de 477 trasplantados renales. 1980-1996. HCSC

N.º trasplantes	(N.º) Protocolo
1-25	(1) AZA + esteroides
26-142 (sí diuresis)	(2) AZA + CSA + esteroides
26-142 (no diuresis)	(3) ATG + AZA + CSA + esteroides
143-159	(4) AZA + CSA + esteroides
160-299 (dosis altas ATG)	(5) ATG + AZA + esteroides + CSA
300-437 (dosis bajas ATG)	(6) ATG + AZA + esteroides + CSA
438-477	(7) AZA + CSA + esteroides

Cuando analizamos la supervivencia actuarial global de la serie respecto a los tumores, observamos que a los 12 meses se encontraban libres de tumor un 97 % de los pacientes, a los 48 meses 91.2 %, a los 72 meses el 86.7 %, y a los 180 meses (15 años) un 55 % de pacientes.

Se ha visto que el 10.8 % (22) de los pacientes con neoplasias han tenido crisis de rechazo, frente al 8.2 % (19) de los pacientes con neoplasia y que no han tenido crisis de rechazo. Aunque este hecho no ha resultado ser estadísticamente significativo ( $p=0.41$ ), existe un riesgo relativo en nuestra serie de 1.32 de padecer una neoplasia al aumentar linealmente en una unidad si se ha tenido crisis de rechazo. Esto quiere decir que existe un exceso de riesgo del 32 % de padecer una neoplasia si se ha incrementado en una unidad las crisis de rechazo (IC 95 % = 0.7-2.4).

La media de crisis que han padecido los pacientes con neoplasia ha sido de 0.93 (DE=1.2) (IC 95 % = 0.5-1.3). Por otro lado, los pacientes que no han tenido neoplasia presentan una media de 0.64 crisis (DE= 0.8). Cuando se han comparado ambos hechos, éste ha resultado ser estadísticamente significativo ( $p= 0.04$ ).

También se ha analizado la presencia o no de infección y de enfermedad por CMV y por VEB. Tanto la presencia de infección como la de enfermedad por CMV no han resultado ser estadísticamente significativas respecto a la aparición de neoplasias ( $p=0.89$  y  $p=0.5$  respectivamente). Se ha visto incluso que los pacientes que no tienen infección por CMV tienen un riesgo relativo de padecer una neoplasia superior ( $RR=1.06$ ) (IC 95 %= $1-1.12$ ) a los pacientes que tienen infección ( $RR=0.54$ ) (IC 95 %= $0.27-1.07$ ). Aunque la relación entre infección por VEB y la aparición de neoplasias no ha resultado ser estadísticamente significativa ( $p=0.27$ ), el riesgo relativo de padecer una neoplasia si existe infección por VEB es de 1.55 (IC 95 %= $0.7-3.48$ ), lo que quiere decir que existe un exceso de riesgo de padecer una neoplasia si hay infección por VEB del 55 %.

La tasa ajustada de mortalidad para varones en nuestra serie es de 2135/100.000 hab. (IC 95 %= $2012-2263$ ), mientras que la tasa ajustada en España en el período comprendido entre 1978-1992 es de 634.9/100.000 hab. En nuestra serie la tasa de casos esperados de muerte en varones es de 1110 casos sobre una población de 52 millones.

En mujeres la tasa ajustada sería de 731/100.000 hab. (IC 95 %= $659-808$ ), mientras que la tasa ajustada en España es de 368.6/100.000 hab. La tasa de casos esperados de muerte en nuestra serie sería de 380 sobre una población de 52 mill.

De estos resultados se deduce que, el Riesgo Relativo Ajustado de muerte por cáncer en varones trasplantados es de 1.9 (IC 95 %= $1.8-2.1$ ) igual a la encontrada en mujeres (IC 95 %= $1.7-2.2$ ). Esto quiere decir que existe un exceso de riesgo de 9 veces más de morir por cáncer en los pacientes trasplantados que en la población normal.

## BIBLIOGRAFIA

1. SHEIL, AGR: Cancer in organ transplant recipients: part of an induced immune deficiency syndrome. *BMJ*. 1984; 288: 659-662.
2. RODRÍGUEZ ALGARRA, G: Inmunología del trasplante renal. El tratamiento inmunosupresor y el rechazo como posible origen de complicaciones quirúrgicas. En Montañés Medina, P; SÁNCHEZ GÓMEZ, E; TORRUBIA ROMERO, FJ: Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal. Tema Monográfico en el LVII Congreso Nacional de Urología. Madrid. 1992.
3. ESCRIBANO PATIÑO, G; LLEDÓ GARCÍA, E; MONCADA IRIBARREN, I; DURÁN MERINO, R; JARA RASCÓN, J; PALACIO ESPAÑA, A; GONZÁLEZ CHAMORRO, F; RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, E; HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, C: Neoplasias malignas en receptores de un trasplante renal. *Arch. Esp. Urol*. 1995; 48: 1010-1016.
4. PENN, I: Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl*. 1994: 99-109.

5. FAHLENKAMP, D; REIKE, P; KIRCHNER, S; SCHNORR, D; LINDEKE, A; Loening, SA: Malignant tumours after renal transplantation. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1996; 30: 357-362.
6. KRUEGER, TC; TALLENT, MB; RICHIE, RE; JOHNSON, HK; MACDONELL, RC; TURNER, B: Neoplasia in immunosuppressed renal transplant patients: a 20 year experience. *South Med. J.* 1985; 78: 501-506.
7. PENN, I: Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 12: S 328, 36.
8. ROCHA, JL; PEREIRA, P; RODRÍGUEZ-ALGARRA, G; GENTIL, MA; RÍOS, C; MATEOS, J: Patología tumoral en nuestra serie de trasplante renal. *Nefrología* 1991; XI: 270-273.
9. PENN, I: Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1993; 7: 431-445.
10. BARRET, WL; FIRST, MR; ARON, BS; PENN, I: Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer.* 1993; 72: 2186-2189.
11. CUERVAS-MONS, V: Introducción. *Transplantology. Reunión de Trabajo. Madrid. 24 de Abril de 1997.*
12. SHEIL, AGR; DISNEY, APS; MATHEW, TH; AMISS, N: De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1383-1384.
13. PENN, I: The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transplant. Sci.* 1994; 4: 23-32.
14. PENN, I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 1101-1103.
15. SHEIL, AGR: Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant. Proc.* 1992; 24: 1275-1279.
16. PEREIRA PALOMO P; ROCHA CASTILLA, JL: Criterios médicos de selección de donante renal. En Montañés Medina, P; SÁNCHEZ GÓMEZ, E; TORRUBIA ROMERO, FJ. *Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal. Tema Monográfico en el LVII Congreso Nacional de Urología. Madrid. 1992.*
17. PENN, I: Post-transplant malignancies. *World J. Urol.* 1988; 6: 125-128.
18. SHEIL, AGR; FLAVEL, S; DISNEY, APS: Cancer incidence in renal transplant patients treated with azathioprine or cyclosporine. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 2214-2216.
19. GUPTA, AK; CARDELLA, CJ; HABERMAN, HF: Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch. Dermatol.* 1986; 122: 1288-1293.
20. FERRÁNDIZ, C; FUENTE, MJ; RIBERA, M; BIELSA, I; FERNÁNDEZ, MT; LAUZURICA, R; ROCA, J; Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 590-596.
21. MERKLE, T; LANDTHALER, M; ECKERT, F; BAUN-FALCO, O. Acral verrucous malignant melanoma in an immunosuppressed patient after kidney transplantation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 505-506.
22. SHEIL, AGR. Skin cancer in renal transplant recipients. *Transpl. Sci.* 1994; 4: 42-45.
23. ROBLES, JE; AGUERA, LG; ROSELL, D; ABAD, JI; RODRÍGUEZ-RUBIO, FI; ZUDAIRE, JJ; ERRASTI, P; BERIÁN, JM. Tumores malignos «de novo» en receptores de trasplante renal. *Actas Urol. Esp.* 1994; 18: 266-70.

24. ALAMARTINE, E; BERTHOUX, E. Complications carcinologiques après transplantation rénale. *Presse Med.* 1991; 20: 891-895.
25. BOUWES BAVNICK, JN; DE BOER, A; VERMEER, BJ; HARTEVELT, MM; VAN DER WOUDE, FJ; CLAAS, FHJ; WOTERBEEK, R; VANDENBROUCKE, JP. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129: 242-249.
26. BROWN, JH; HUTCHINSON, T; KELLY, AMT. Mc GEOWN, MG. Dermatologic lesions in a transplant population. *Transplantation.* 1988; 46: 530-532.
27. COHEN, E; KOMOROWSKI, RA; CLOWRY, LJ. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 88: 32-37.
28. HARTEVELT, MM; BOUWES BAVNICK, JN; KOOTTE, AMM; VERMEER, BJ; VANDENBOUCKE, JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990; 49: 50-59.
29. LEIGH, IM; GLOVER, MT. Cutaneous warts and tumours in immunosuppressed patients. *J. R. Soc. Med.* 1995; 88: 61-62.
30. LIDDINGTON M; RICHARDSON, AJ; HIGGINS, RM; ENDRE, ZH; VENNING, VA; MURIE, JA; MORRIS, PJ. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Surg.* 1989; 76: 1002-1005.
31. PACE-BALZAN, A; TIMMS, MS. Intranasal squamous cell carcinoma in a renal transplant recipient on long term immunosuppression. *Postgrad. Med J.* 1987; 63: 989-991.
32. MARTÍNEZ JABALOYAS, JM; RUIZ CERDÁ, JL; OSCA, JM; PERLES RUIZ, JL; ALFONSO GIL, R; PALLARDO, L; JIMÉNEZ CRUZ, JF. Neoplasias en pacientes con trasplante renal. *Actas Urol. Esp.* 1994; 18: 562-568.
33. REGEV, E; ZELTSER, R; LUSTMANN, J. Lip carcinoma in renal allograft recipient with longterm immunosuppressive therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; 73: 412-414.
34. KING, GN; HEALY, CM; GLOVER, MT; KWAN, JTC; WILLIAMS, DM; LEIGH, IM; WORTHINGTON, HV; THORNHILL, MH. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renaltransplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1052-1057.
35. MAEDA, K; BRICKER, L; MA, CK; DEEGAN, MJ. Tcell lymphoma in renal transplant recipient. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 1987; 35: 256-258.
36. OLDHAFER, KJ; BUNZENDAHL, H; FREI, U; KEMNITZ, J; VOGT, P; PICHLMAYR, R. Primary Hodgkin's lymphoma: an unusual cause of graft dysfunction after kidney transplantation. *Am. J. Med.* 1989; 87: 218-220.
37. MOREAU, A; DANTAL, J; HEYMANN, MF; GAILLARD, F; DUBIGEON, P; PORTIER, D; MOREAU, PH; MILPIED, N; LABOISSE, CH. Maladie de Hodgkin après transplantation d'organe. Etude anatomoclinique de 3 observations. *Ann. Pathol.* 1996; 16: 124-127.
38. Mc GREGOR, JM; YU, CCW; LU, QL; COITTE, FE; LEVISON, DA; Mc DONALD, DM. Posttransplant cutaneous lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29: 549-554.
39. PASCUAL, J; TORRUELO, A; TERUEL, JL; BELLAS, C; MARCÉN, R; ORTUÑO, J. Cutaneous T cell lymphomas after renal transplantation. *Transplantation.* 1992; 53: 1143-1145.
40. RAFTERY, MJ; TIDMAN, MJ; KOFFMAN, G; OGG, CS; Mc DONALD, DM; CAMERON, JS. Posttransplantation T cell lymphoma of the skin. *Transplantation.* 1988; 46: 475-477.

41. GONTHIER, DM; HARTMAN, G; HOLLEY, JL. Posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as an isolated skin lesion. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 19: 600-603.
42. EUVRAD NE, S; POUTEIL-NOBLE, C; KANTAKIS, J; FRENCH, M BERGER, F; DELECLUSE, HJ; D'INCAN, M; THIVOLET, J; TOURAINE, JL. Brief report: successive occurrence of Tcell and Bcell lymphomas after renal transplantation in a patient with multiple cutaneous squamouscell carcinomas. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1924-1926.
43. PHILLIPS, DL; KEEFFE, EB; BENNER, KG; BRAZIEL, RM. Colonic lymphoma in the transplant patient. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34: 150-154.
44. CASTRO, CJ; KLIMO, P; WORTH, A. Multifocal aggressive lymphoma of the gastrointestinal tract in a renal transplant patient treated with cyclosporin A and prednisone. *Cancer.* 1985; 55: 1665-1667.
45. CHU, SH; LAI, MK; HUANG, CC; CHUANG, CK; CHEN, HW; CHEN, CS. Prognosis of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine, azathioprine, and prednisolone. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 1981-1982.
46. MAEDA, K; HAWKINS, ET; OH, HK; KINI, SR; VAN DYKE, DL. Malignant lymphoma in transplanted renal pelvis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110: 626-629.
47. CITTERIO, F; LAURIOLA, L; NANNI, G; VECCHIO, FM; MAGALINI, SC; CASTAGNETO, M. Polyclonal lymphoma confined to renal allograft: case report. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 3732-3724.
48. DRAHY, G; DION, E; FAUCHER, C; BELLIN, MF. Lymphome rénal chez un transplanté traité par ciclosporine. *J. d'Urol.* 1993; 99: 35-37.
49. DRAHY, G; DION, E; FAUCHER, C; BELLIN, MF. Lymphome rénal chez un transplanté traité par ciclosporine. *J. Radiol.* 1992; 73: 629-631.
50. WILLIAMS, NP; BUCHNER, LM; SHAH, DJ; WILLIAMS, W. Adult Tcell leukemia/lymphoma in a renal transplant recipient: an opportunistic occurrence. *Am. J. Nephrol.* 1994; 14: 226-229.
51. DELBELLO, MW; DICK, WH; CARTER, CB; BUTLER, FO. Polyclonal B cell lymphoma of renal transplant ureter induced by cyclosporine: case report. *J. Urol.* 1991; 146: 1613-1614.
52. BITKER, MO; BAGNIS, C; MOUQUET, C; RUDELLE, E; LARADI, A; LEBLOND, V; BENALIA, H; LUCIANI, J; CHATELAIN, C. Lymphome primitif vésical chez le transplanté rénale: à propos d'un cas. *Prog. Urol.* 1992; 2: 908-912.
53. RODENBURG, CJ; KLUIN, P; MAES, A; PAUL, LC. Malignant lymphoma confined to the heart, 13 years after a cadaver kidney transplant [letter]. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 122.
54. SHIONG, YS; LIAN, JD; LIN, CY; SHU, KH; LU, YS; CHOU, G. Epstein-Barr virus associated T-cell lymphoma of the maxillary sinus in a renal transplant recipient. *Transplant. Proc.* 1992; 24: 1929-1931.
55. CABRERA, R. Trastornos linfoproliferativos postrasplante. *Trasplantology. Reunión de Trabajo.* Madrid, 24 de Abril de 1997.
56. KAPOSÍ, M. Idiopathic multiple pigmented Sarcoma of the skin. (Reprinted from *Arch. of Derm. Syphil.* 1892; 4: 265). *CA;* 1982; 32: 42.
57. CIVATI, G; BUSNACH, G; BRANDO, B; BOGGI, ML; BRUNATI, GP; CASADEI, GP; MINETTI, L. Occurrence of Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients treated with low doses of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 1988; 20: 924-928.

58. ALAMARTINE, E; BERTHOUX, F. Tumours in kidneytransplanted patients: a comprehensive onecentre study. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 1761-1763.
59. DOUTRELEPONT, JM; DE PAUW, L; GRUBER, SA; DUNN, DL; QUNIBI, W; KINNAERT, P; VEREERSTRAETEN, P; PENN, I; ABRAMOWICZ, D. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high risk of recurrence. *Transplantation.* 1996; 62: 463-466.
60. COFÁN, F; PARRA, E; SOLÈM M; RICART, MJ; OPPENHEIMER, F; CAMPISTOL, JM; VILARDELL, J; CARRETERO, P. Renal oncocytoma in a longterm renal transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 560-562.
61. JAO, ST; WALTZER, WC; MILLER, F; RAPAPORT, FT. Appearance of a de novo renal tubulopapillary adenoma in an allograft recipient. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 2133-2135.
62. ISHIKAWA, I; ISHII, H; SHINODA, A; TATEISHI, K; BEN, A; SUZUKI, K; TSUGAWA, R. Renal cell carcinoma of the native kidney after renal transplantation. A case report and review of the literature. *Nephron.* 1991; 58: 354-358.
63. BENTDAL, OH; BREKKE, IB; LIEN, B; PFEFFER, PF; SODAL, G. HARTMANN, A; HOLDAAS, H; NORDAL, KP; FAUCHALD, P. Rapid development of cancer in both kidney grafts after transplantation from a donor with undiagnosed malignant disease. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 1763.
64. PACKER, GJ; ROSS, WB; SALAMAN, JR. Inadvertent transplantation of a renal carcinoma. *Br. J. Urol.* 1988; 62: 614-615.
65. PLISKIN, MJ; SODERDAHL, DW; JONES, R. Renal cell carcinoma in cadaver donor kidney. *Urology.* 1988; 32: 345-346.
66. HÉRITIER, P; BIZRANE, M; FARCOT, M; YOUVARLAKIS, PH; GUÉRIN, C. Transplantation et tumeurs du rein. *J. Urol (Paris).* 1990; 96: 167-168.
67. HAUSER, AC; DREFLER, K; STOCKENHUBER, F; BALCKE, P. Posttransplantation malignant disease in patients with analgesic nephropathy. *Lancet.* 1990; 335: 58.
68. ISHIKAWA, I. Acquired cysts and neoplasms of the kidneys in renal allograft recipients. *Contrib. Nephrol.* 1992; 100: 254-268.
69. MARCÉN, R; PASCUAL, J; SERRANO, P; OROFIN, L; BURGOS, FJ; TERUEL, JL; ORTUÑO, J. Renal cell carcinoma of the native kidney in a female renal allograft patient without acquired cystic kidney disease. *Nephron.* 1992; 61: 238-239.
70. LEVINE, LA; GBUREK, BM. Acquired cystic disease and renal adenocarcinoma following renal transplantation. *J. Urol.* 1994; 151: 129-132.
71. BRETAN, PN. Acquired renal cystic disease: is there a need for screening for renal cell carcinoma in patients with renal failure? *Semin. Urol.* 1994; 12: 89-92.
72. GARCÍA DE LA OLIVA, T; GONZÁLEZ MOLINA, M. Metastatic malignant tumor in native kidney with acquired cystic disease after renal transplantation. *Eur. J. Radiol.* 1990; 11: 154-155.
73. PENN, I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer.* 1986; 58: 611-616.
74. KHAULI, RB. Genitourinary malignancies in organ transplant recipients. *Semin. Urol.* 1994; 12: 224-232.
75. HERMIDA GUTIÉRREZ, JF. Neoplasias en pacientes con trasplante renal. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 1998.

76. GONZÁLEZ LÓPEZ, A; PLAZA, JJ; OLIVA, H; HERNANDO, L. Incidencia de tumores en una población de 390 trasplantados. *Nefrología* 1987; 3: 291-296.
77. MONTAÑÉS MEDINA, P; TORRUBIA ROMERO, FJ; GONZÁLEZ BAENA, AC; MARTÍNEZ RODRIGUEZ, J; CRUZ NAVARRO, N. Cáncer y trasplante renal. *Actas Urol. Esp.* 1994; 18: 865-70.
78. BRULLES, A; HERNÁNDEZ, J; CARALPS, A; MASRAMÓN, J; LLOVERAS, J; ANDREU, J. Cáncer después del trasplante renal. *Rev. Clin. Esp.* 1978; 150: 109-110.
79. HONDA, H; BARLOON, TJ; FRANKEN, EA; GARNEAU, RA; SMITH, JL. Clinical and radiologic features of malignant neoplasms in organ transplant recipients: cyclosporinetreated vs untreated patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1990; 154: 271-274.
80. DETRY, O; DETROZ, B; D'SILVA, M; PIRENNE, J; DEFRAIGNE, JO; MEURISSE, M; HONORÉ, P; BONIVER, J; LIMET, R; JACQUET, N. Transplantations de tumeurs malignes insouçonnees lors de greffes d'organes. *Rev. Med. Liege.* 1994; 49: 23-31.
81. COLQUHOUN, SD; ROBERT, ME; SHAKED, A; ROSENTHAL, JT; MILLIS, JM; FARMER, DG; JURIM, O; BUSUTIL, RW. Transmission of CNS malignancy by organ transplantation. *Transplantation.* 1994; 57: 970-974.
82. FERNÁNDEZ LUCAS, M; MATE SANZ, R. Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. Documento Internacional de Consenso. *Rev. Esp. Trasp.* 1997; 6: 8-16.
83. DETROZ, B; DETRY, O; D'SILVA, M; PIRENNE, J; DEFRAIGEN, JO; MEURISSE, M; HONORÉ, P; JACQUET, N. Organ transplantation with undetected donor neoplasm. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 2657.
84. OESTERWITZ, HE; LUCIUS, K. Transmission of cancer with cadaveric donor kidneys. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 2647.
85. OESTERWITZ, H 1; LUCIUS, K; BLANK, W. Transmission of cancer with cadaveric donor kidneys. *Int. Urol. Nephrol.* 1990; 22: 581-583.
86. PENN, I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-747.
87. PENN, I. Effect of immunosuppression on preexisting cancers. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1380-1382.
88. BLOHMÉ, I; BRYNGER, H. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation.* 1985; 39: 23-25.
89. BIRKELAND, SA. Malignant tumors in renal transplant patients. The Scandia transplant material. *Cancer.* 1983; 51: 1571-1575.
90. RIBEIRO DE CASTRO MC; ESTEVAM, LI; SALDANHA, LB; CHOCAAIR, PR; FONSECA, JA; SABBAGA, E. Neoplasias malignas em pacientes submetidos a trasplante renal. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 1985; 40: 62-66.
91. KEHINDE, EO; PETERMANN, A; MORGAN, JD; BUTT, ZA; DONNELLY, PK; VEITCH, PS; BELL, PRF. Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 985-986.
92. WILKINSON, AH; SMITH, JL; HUNSICKER, LG; TOBACMAN, J; KAPELANSKI, DP; JOHNSON, M; WRIGHT, FH; BEIRENDT, DM; CORRY, RJ. Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine, azathioprine, and prednisone. *Transplantation.* 1989; 47: 293-296.
93. PENN, I; BRUNSON, ME. Cancers after Cyclosporine Therapy. *Transplant. Proc.* 1988; 20: 885- 892.

94. HOJO M; MORIMOTO, T; MALUCCIO, M; ASANO, T; MORIMOTO, K; LAGMAN, M; SHIMBO, T; SUTHANTHIRAN, M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-534.
95. PENN, I. Cancers after Cyclosporine therapy. *Transplant. Proc.* 1988; 20: 276-279.
96. LENNARD, L; THOMAS, S; HARRINGTON, CI; MADDOCKS, JL. Skin cancer in renal transplant recipients is associated with increased concentrations of 6thioguanine nucleotide in red blood cells. *Br. J. Dermatol.* 1985; 113: 723-729.
97. TAYLOR, AEM; SHUSTER, S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm. Venereol.* 1992; 72: 115-119.
98. SHMUELI, D; SHAPIRA, Z; YUSSIM, A; NAKACHE, R; RAM, Z; SHAHARABANI, E. The incidence of Kaposi sarcoma in renal transplant patients and its relation to immunosuppression. *Transplant. Proc.* 1989; 21: 3209-3210.
99. QUNIBI, WY; BARRI, Y; ALFURAYH, O; ALMESHARI, K; KHAN, B; TAHER, S; SHETH, S. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: a report on 26 cases from a single institution. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1402-1405.
100. Gómez Dos Santos, V; Burgos Revilla, FJ; Pascual Santos, P; Orofino Ascunce, L; Fernández Juárez, G; Crespo Martínez, L; Clemente Ramos, L; Carrera Puerta, C; Marcén Letosa, R; Escudero Barrilero, A; Ortuño Mirete, J. Prevalencia de neoplasias en el trasplante renal. *Arch. Esp. Urol.* 1997; 50: 267-274.
101. MONTAGNINO, G; BENCINI, PL; TARANTINO, A; CAPUTO, R; PONTICELLI, C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am. J. Nephrol.* 1994; 14: 121-126.
102. AL-SULAIMAN MH; AL-KHADER, AA. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Transplant. Sci.* 1994; 4: 46-60.
103. CHANG, P; FERNÁNDEZ, V. Kaposi sarcoma in a kidney transplant patient. *Int. J. Dermatol.* 1991; 30: 134-135.
104. VOGELZANG, NJ. Cisplatin and etoposide for metastatic testis cancer in a renal transplant recipient. *J. Urol.* 1990; 143: 1235-1236.
105. SIEGAL, B; LEVINTON-KRISS, S; SCHIFFER, A; SAYAR, J; ENGELBERG, I; VONSOVER, A; RAMON, Y; RUBINSTEIN, E. Kaposi's sarcoma in immunosuppression. Possibly the result of a dual viral infection. *Cancer.* 1990; 65: 492-498.
106. JONES, C; BLEAU, B; BUSKARD, N; MAGIL, A; YEUNG, K; SHACKELTON, C; CAMERON, E; ERB, E; GASCOYNE, R; KEOWN, P. Simultaneous development of diffuse immunoblastic lymphoma in recipients of renal transplants from a single cadaver donor: Transmission of EpsteinBarr virus and triggering by OKT3. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 130-134.
107. TOURAINE, JL; GARNIER, JL; LEFRANCOIS, N; FINAZ DE VILLAIN, J; DUBERNARD, JM; DE THÉ, G; LENOIR, G. Severe lymphoproliferative disease and Kaposi sarcoma in transplant patients. *Transplant. Proc.* 1989; 21: 3197-3198.
108. BIRKELAND, SA; HAMILTON-DUTOIT, S; SANDJEV, K; ANDERSEN, HMK; BENDTZEN, K; MOLLER, B; JORGENSEN, KA. EBVinduced posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Transplant. Proc.* 1995; 27: 3467-3472.
109. SUÁREZ, E. Cáncer cutáneo en el paciente trasplantado. *Transplantology. Reunión de Trabajo.* Madrid, 24 de Abril de 1997.
110. RODRÍGUEZ, SG; MARTÍN, RS; ARAUJO, HA; ALVÁREZ, CL. Cellmediated lympholysis in Kaposi's sarcoma after renal allograft. Report of two cases. *Transplantation.* 1986; 42: 697-699.