

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Daniele L. dos Reis Schneider**

**Neoplasias malignas após  
transplante renal: Experiência de  
centro único.**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2021**

**Daniele L. dos Reis Schneider**

# **Neoplasias malignas após transplante renal: Experiência de centro único.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutora.

Orientador: Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre  
2021**

## Catalogação na Publicação

Schneider, Daniele Luzia dos Reis  
Neoplasias malignas após transplante renal:  
Experiência de centro único. / Daniele Luzia dos Reis  
Schneider. -- 2021.  
62 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências  
da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em  
Patologia, 2021.

Orientador(a): Elizete Keitel.

1. incidência. 2. neoplasias malignas. 3. transplante  
renal. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha orientadora, Dra. Elizete Keitel, pela oportunidade, paciência e aprendizado. À minha filha Helena e minha sobrinha Izadora, unicamente por existirem. Aos meus pais, Marisa e Roque, pelo amor e acima de tudo, incentivo à educação e aos meus irmãos; Bárbara, Stéfanie e Jórdan, pela amizade. Ao meu esposo, por estar sempre ao meu lado, dando apoio e motivação e compreendendo as vezes que não pude me fazer presente. Agradeço ao Roger Kirst, cujo trabalho foi fundamental para a conclusão deste projeto. Aos meus colegas de trabalho da Artha Instituto de Oncologia Clínica, especialmente ao Dr. Eduardo Luiz Kunst e Carla Kunst, pelos momentos de aprendizagem e amizade. Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

## Resumo da Tese

**Introdução:** As neoplasias malignas são uma das três principais causas de morte em receptor de transplante renal com enxerto funcional, após as infecções e doenças cardiovasculares. Contudo, a incidência varia conforme as características da população.

**Objetivo:** Identificar a incidência de neoplasias malignas em receptores renais e os fatores associados à sobrevida global.

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo em um centro único. Foram analisados 2.146 prontuários de pacientes adultos submetidos ao transplante renal entre janeiro de 2000 à dezembro de 2015.

**Resultados:** A incidência cumulativa de neoplasias malignas foi de 5,5% com seguimento médio de 9 anos, sendo o câncer renal mais frequente, seguido por câncer de pulmão e tumores de origem hematológica. Receptores renais que desenvolveram neoplasias malignas apresentaram menor sobrevida global em comparação aos receptores sem malignidade (12,2 vs 18,2 anos,  $p < 0,001$ ).

As neoplasias de origem hematológica refletiram em maior mortalidade em comparação as neoplasias de órgão sólido ( $p = 0,03$ ). O desenvolvimento de neoplasias malignas pós transplante foi um preditor independente para morte dos receptores (HR = 4,48, IC 95%: 3,25 –6,18;  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A incidência de malignidade foi de 5,5% e mostrou-se um fator prognóstico independente para a morte do receptor no pós transplante.

**Palavras-chave:** incidência, neoplasias malignas, transplante renal.

## **Abstract**

**Introduction:** Malignant neoplasms are one of the three major causes of renal recipient's death with a functioning graft after infections and cardiovascular diseases. However, the incidence varies according to the epidemiological profile of the population.

**Aim of study :** This study aimed to investigate the incidence of malignant neoplasms in kidney transplant recipients and to evaluate factors associated with global survival.

**Materials and methods:** Retrospective cohort study at a single center. A total of 2146 medical records of adult patients who underwent kidney transplantation between Jan/2000 and Dec/2015 were analyzed.

**Results:** The cumulative incidence of malignant neoplasm was 5.5% with a mean follow-up of 9 years. The most frequent malignancies was kidney cancer, followed by malignant lung and hematological cancers.

Renal recipients who developed malignancies had a lower overall survival compared to those without malignancies (12.2 vs 18.2 years,  $p < 0.001$ ), and for recipients with malignancies of hematological origin, mortality was higher in relation to those with solid organ malignancies ( $p = 0.03$ ).

Post-transplant malignant neoplasms was an independent predictor of recipient death (HR= 4.48, 95% CI: 3.25 –6.18;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The incidence of malignancy was 5.5% and was shown to be an independent prognostic factor for post-transplant recipient death.

**Keywords:** incidence, malignant neoplasms, kidney transplantation.

## Lista de abreviaturas

ANZDATA: *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*

C4d: produto da degradação do C4

CIN's: inibidores de calcineurina

CTS: *Collaborative Transplant Study*

DNA: ácido desoxirribonucleico

DRC: doença renal crônica

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

IL-2: *Interleukin 2*

IL2RAs: *Interleukin-2 receptor alpha chain*

IMPDH: enzima inosina monofosfato desidrogenase

MMF: micofenolato de mofetila

MPA: ácido micofenólico

mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos

OPTN/UNOS: *Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing*

PTLD: doenças linfoproliferativa pós transplante

PTM: malignidade pós transplante

r-ATG: *rabbit anti-thymocyte globulin*

RNA: ácido ribonucleico

SIR: Standardized Incidence Ratio

SK: Sarcoma de Kaposi

TFG: taxa de filtração glomerular

## Lista de Figuras

- Figura 1:** Representação dos potenciais mecanismos para o aumento do risco de desenvolvimento de câncer secundário à imunossupressão..... 24
- Gráfico 1:** Tempo entre o diagnóstico do câncer e a ocorrência do óbito.....54
- Gráfico 2:** Tempo entre o transplante renal e a ocorrência do óbito.....54

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Características demográficas e clínicas dos receptores de transplante renal.....	52
<b>Tabela 2:</b> Características no diagnóstico de PTM após transplante renal.....	53
<b>Tabela 3:</b> Análises univariadas e multivariadas de regressão de Cox para fatores de risco associados à sobrevida global.....	53

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
1.1. Imunossupressão no transplante renal.....	12
1.1.1 Terapia de indução .....	13
Terapia de manutenção .....	15
1.1.2.1 Inibidor de calcineurina (CIN's): Tacrolimo e ciclosporina .....	15
1.1.2.2 Agentes antimetabólitos: Azatioprina e Ácido micofenólico.....	16
1.1.2.3 Inibidores da mTOR.....	17
1.2. Neoplasias no pós-transplante renal.....	18
1.2.1 Epidemiologia .....	18
1.2.2 Fatores de risco .....	21
1.2.3 Fisiopatogenia dos tumores após o transplante.....	23
1.3 Prognóstico .....	25
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>40</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....</b>	<b>41</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>59</b>
6.1 Parecer do Comitê de Ética .....	60

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial. Caracteriza-se pela alteração irreversível na função ou estrutura renal, por sua evolução lenta e progressiva. Diversas patologias como hipertensão, diabetes, glomerulonefrite crônica, doenças autoimunes, doenças hereditárias, entre outras estão associadas a etiologia da doença.<sup>1,2</sup> O diagnóstico de DRC é baseado na redução da taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por um período igual ou superior a três meses, ou TFG acima de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mas com evidência de lesão da estrutura renal. Indicadores de lesão renal incluem albuminúria, alterações na imagem renal, hematúria, distúrbios hidroeletrólíticos persistentes e alterações histológicas na biópsia renal.<sup>2</sup>

O estágio 5 da DRC (TFG abaixo de 15ml/min) possui diferentes tratamentos que incluem a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal<sup>3</sup>. O tratamento selecionado varia de acordo com a escolha do paciente, sua condição clínica, doença de origem e disponibilidade de doadores de órgãos, caso se opte pelo transplante. Em geral, o transplante apresenta vantagens em relação à melhora da expectativa e qualidade de vida dos pacientes em comparação com as terapias dialíticas.<sup>4,5</sup>

O Brasil está na segunda posição no número total de transplantes renais, ficando atrás dos Estados Unidos da América (EUA) que realiza 20.000 procedimentos ao ano e possui mais de 90.000 pessoas na lista de espera para transplante renal.<sup>6,7</sup> No período entre 1997 e março de 2020 foram realizados 83.500 transplantes renais no Brasil, sendo 6.100 somente no ano

de 2019.<sup>7</sup> Considerando o crescente número de receptores renais o acompanhamento desses pacientes é de suma importância na manutenção do enxerto, de forma a reduzir a rejeição, necessidade de retransplante ou retorno à diálise<sup>8</sup>.

### 1.1. Imunossupressão no transplante renal

A rejeição aguda renal é definida como uma deterioração da função do enxerto associada às alterações histopatológicas. A elevação persistente de creatinina acima de 10% em relação ao valor basal do paciente é suficiente para se considerar a hipótese de rejeição.<sup>9</sup> O diagnóstico patológico obedece os critérios padronizados propostos pela Classificação de Banff, baseado nas lesões histológicas presentes em biópsias do aloenxerto renal.<sup>10</sup> Nesta classificação, as alterações agudas e crônicas podem coexistir na mesma biópsia do paciente transplantado renal, utiliza-se o termo atividade ou inatividade, ao invés do tempo da biópsia, pois lesões ativas podem aparecer tardiamente e lesões crônicas podem se desenvolver precocemente no período pós-transplante.<sup>10,11</sup>

Às rejeições de enxertos renais podem ser classificadas em relação a sua fisiopatologia em 5 categorias: rejeição hiperaguda, rejeição aguda que pode ser mediada por anticorpos ou mediada por células T, rejeição crônica e rejeição aguda sobreposta à rejeição crônica.<sup>12</sup> A associação de achados histológicos com a presença de anticorpos circulantes específicos contra antígenos dos doadores e a presença de sinais de ativação do complemento (C4d) no tecido são características de rejeição mediada por anticorpos.<sup>13</sup>

A terapia de imunossupressão no transplante pode ser categorizada em terapia de indução fornecida no perioperatório e terapia de manutenção para proteção do aloenxerto no longo prazo.<sup>14</sup> Além de reduzir o índice de rejeição, a terapia pós-transplante renal visa otimizar a função do enxerto e a sobrevivência do paciente. Entretanto, o uso desta terapia implica em risco aumentado de desenvolver tumores, doenças cardiovasculares e infecciosas nos pacientes.<sup>15,16,17</sup>

### 1.1.1 Terapia de indução

A finalidade da terapia de indução é suprimir as respostas celulares e humorais com objetivo de reduzir a incidência e a gravidade da rejeição de aloenxertos, bem como permitir a redução do inibidor da calcineurina ou da terapia de manutenção com esteroides.<sup>18,19</sup> A imunossupressão de indução é caracterizada por altas doses de imunossupressores no período transoperatório até 14 dias após o transplante.<sup>20</sup>

Os agentes utilizados na prática clínica dependem de uma série de fatores. Para isso, os riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente a cada paciente com base no risco imunológico e suscetibilidade a complicações.<sup>21</sup> Agentes de indução possuem diversos mecanismos de ação que terão diferentes efeitos na modulação celular e na resposta imune humoral. A utilização de terapias mais potentes como os agentes depletadores de linfócitos pode ser vantajosa para receptores com maior risco para rejeição. Por outro lado, pode aumentar o risco, especialmente em pacientes com infecções

crônicas como HIV e hepatites B e C devido à maior suscetibilidade à infecções oportunistas.<sup>22,23</sup>

Os agentes de depleção de células T são os fármacos mais comumente utilizados na indução seguido por um regime baseado em tacrolimo e micofenolato de mofetil (MMF).<sup>24</sup> O uso de esteroides auxilia na prevenção da toxicidade e na manutenção de um estado imunológico de tolerância que permite uma redução na imunossupressão de manutenção.<sup>19</sup>

Os únicos agentes de indução aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para transplante de rim nos Estados Unidos, antes da aprovação da imunoglobulina antitimócito (r-ATG, do inglês *rabbit anti-thymocyte globulin*) em 2017, eram os antagonistas dos receptores de interleucina-II monoclonais não depletoras de células T (IL2RAs) basiliximab e daclizumab, entretanto, este último imunossupressor foi retirado do mercado pela Roche desde 2009.<sup>25,26,27</sup> A r-ATG atua na redução dos linfócitos T, enquanto o basiliximab é um anticorpo monoclonal CD25 que inibe a expansão clonal e a viabilidade dos linfócitos T ativados.<sup>18,28</sup>

A r-ATG contém anticorpos direcionados às células T, células B, neutrófilos, plaquetas, moléculas de adesão e complemento, com potencial de ligação com as células T e os remove da circulação por opsonização no tecido esplênico e linfóide, sendo também utilizado para tratar rejeição aguda de alto grau e quando a terapia esteroides for insuficiente.<sup>29,30,31.</sup>

Os protocolos que utilizam depletoras de linfócitos quando combinados com esteroides mostraram ser mais eficientes na prevenção de perda do enxerto do que agentes não depletoras.<sup>18</sup> No entanto, em pacientes que receberam rim de doador vivo com baixo risco imunológico utilizando baixas

doses de rATG, nenhuma diferença na sobrevida do enxerto, função renal e infecções gerais comparado com basiliximab foi evidenciada. Embora os fatores como a presença de viremia para citomegalovírus e poliomavírus fossem mais frequentes no grupo r-ATG.<sup>32</sup>

### 1.1.2 Terapia de manutenção

A imunossupressão de manutenção geralmente é combinada com três drogas incluindo inibidores de calcineurina (CIN's), antimetabólitos e corticosteróides para a maioria dos pacientes.<sup>33</sup> Em particular, o regime recomendado para a primeira linha inclui MMF e corticosteróides, sendo que estes podem ser retirados na primeira semana após o transplante renal em pacientes de baixo risco imunológico após terapia de indução.<sup>25,34</sup>

#### 1.1.2.1 Inibidor de calcineurina (CIN's): Tacrolimo e Ciclosporina

A introdução dos inibidores de calcineurina, ciclosporina e tacrolimo na década de 1980 contribuiu para aceitação do transplante de órgãos como padrão ouro de tratamento para doenças em estágios terminais. Para terapia de manutenção, recomenda-se a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco anti-proliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (prednisona). Não é recomendada mudança eletiva no regime de imunossupressão, contudo modificações podem ser necessárias, seja por falta de eficácia ou em virtude de reações adversas.<sup>35</sup>

A ciclosporina e tacrolimo atuam como um inibidor da calcineurina, responsável pela ativação de uma importante molécula de transdução de sinal na via da ativação das células T. A inibição dessa via resulta em uma diminuição na maturação dos linfócitos T e na produção de interleucinas, incluindo a IL-2.<sup>36</sup>

#### 1.1.2.2 Agentes antimetabólitos: Azatioprina e Ácido micofenólico

A azatioprina é uma pró-droga da 6-mercaptopurina utilizada na prevenção da rejeição de transplantes combinado a outros medicamentos como prednisona, ciclosporina ou tacrolimo. Atua inibindo a produção de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA) e conseqüentemente a produção de linfócitos B e T.<sup>37,38</sup>

O MMF é um pró-fármaco do MPA, um inibidor da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) na qual participa de uma etapa da via de síntese de novo do nucleotídeo guanossina. Os linfócitos T e B dependem dessa via para síntese de purinas, que são essenciais para proliferação celular.<sup>39</sup> O MMF está associado à redução no risco relativo para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativa pós transplante (PTLD), ao decréscimo significativo no risco de perda do enxerto e redução no risco de mortalidade quando comparado com azatioprina.<sup>40</sup>

Robson *et al.* realizaram um estudo de coorte observacional conduzido prospectivamente com seguimento de três anos que avaliou o risco de linfoma e outras doenças malignas em receptores de transplante renal. Um total de 6.751 pacientes receberam MMF e um número igual de controles receberam

imunossupressão não baseada em MMF, a partir de dois grandes registros (*Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing* (OPTN / UNOS) e *Collaborative Transplant Study* (CTS). Os achados do estudo evidenciaram que o MMF não está associado a um risco aumentado de linfoma ou outras doenças malignas pós-transplante renal e pode até estar associado a um risco menor em algumas populações.<sup>41</sup>

### 1.1.2.3 Inibidores da mTOR

Os inibidores da alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) tem como função inativar a proteína quinase mTOR, reguladora chave no ciclo celular, angiogênese e proliferação celular.<sup>42</sup> Os inibidores da mTOR são empregados em uma parcela pequena de pacientes transplantados renais em determinadas situações, tais como em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia, em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi ou nas raras situações de pacientes com citomegalia resistente aos antivirais.<sup>43</sup>

Não há consenso na literatura em relação a utilização do inibidor de mTOR na redução do risco de desenvolvimento de câncer. No estudo de Kao *et al.* o uso de inibidores de mTOR não foi associado a redução no risco de desenvolvimento de câncer e mortalidade em receptores de transplante renal enquanto que Hou *et al.* demonstrou que entre os receptores de transplante renal, a exposição por mais de 5 anos aos inibidores da mTOR forneceram um papel protetor na redução do risco de neoplasia geral e malignidade urotelial.<sup>44,45</sup>

## 1.2. Neoplasias no pós-transplante renal

### 1.2.1 Epidemiologia

O desenvolvimento de câncer em pacientes transplantados foi relatado pela primeira vez na década de 60.<sup>46,47</sup> Os cânceres são uma das principais causas de morbidade e mortalidade após o transplante renal, sendo considerada a terceira causa de morte, após doença cardiovascular e infecções.<sup>48,49</sup> As neoplasias que surgem em pacientes transplantados são categorizadas em três grupos: aquelas presentes antes do transplante, as transmitidas pelos enxertos renais e neoplasias que aparecem mais tarde após o transplante.<sup>50</sup> Entre os tipos de transplantes, pode haver diferença em relação ao risco de neoplasias. Em receptores de transplante cardíaco esse risco é de 2 a 4 vezes maior em comparação aos transplantados renais. O achado está provavelmente relacionado ao fato de pacientes submetidos a transplante cardíaco requerem doses mais altas medicamentos imunossupressores para impedir a rejeição.<sup>51</sup>

A literatura é controversa em relação aos fatores associados ao surgimento de neoplasias, contudo acredita-se que o risco aumentado para a doença resulte da interação de vários fatores, incluindo o estado urêmico crônico que favorece a carcinogênese e a exposição geral ou cumulativa à imunossupressão, prejudicando a imunovigilância antitumoral e a atividade antiviral e também potencializando os efeitos carcinogênicos de outros agentes como os raios ultravioletas <sup>52,53</sup>.

Em relação à frequência mundial de neoplasias pós transplante, há diferença epidemiológica. Estudos de Taiwan e Hong Kong demonstraram

que os cânceres urogenitais, cânceres de fígado e linfomas são os tipos mais comuns encontrados.<sup>54,55</sup>. Em contraste com estudos dos países ocidentais, os cânceres de pele, linfomas e os cânceres anogenitais são os mais prevalentes.<sup>56,57</sup> Em receptores renais asiáticos há incidência de câncer de pele é baixa, o que pode ser atribuído às variações genéticas nessa população<sup>58,59</sup>.

Outros tumores como cânceres de vulva e períneo ocorrem em uma idade mais precoce do que na população em geral e são precedidos por histórico de condiloma acuminado em mais de 57% dos casos. A redução ou interrupção da terapia imunossupressora é considerada em alguns pacientes com doenças linfoproliferativa pós transplante (PTLD) ou sarcoma de kaposi (SK), mas apresenta o risco de rejeição do aloenxerto.<sup>60,61</sup>

Apel *et al.*<sup>62</sup> realizaram um estudo retrospectivo sobre a ocorrência de neoplasias malignas de novo após o transplante renal em um centro alemão de transplante renal. Foram identificadas 257 neoplasias em 231 pacientes, uma incidência de 13,7%. O tempo médio de acompanhamento foi de 9,9 anos. Os dados observados corresponderam a um aumento de 12,1 vezes no risco geral de desenvolver um tumor maligno não-cutâneo em comparação com a população não transplantada. Os autores ainda observaram que as neoplasias do trato urinário representaram as neoplasias mais frequentes entre os tumores não cutâneos (32,1%), seguidas pelos cânceres do trato gastrointestinal (30,7%) e ginecológicos (14%).<sup>62</sup>

Kasiske *et al.*<sup>63</sup> evidenciaram em um estudo unicêntrico nos EUA, que as taxas de neoplasias em receptores renais foram duas vezes maiores para os tumores do cólon, pulmão, próstata, estômago, esôfago, pâncreas, ovário e

mama, enquanto que o câncer de rim foi aproximadamente 15 vezes mais comum nos receptores renais em relação à população em geral.

Uma análise de dados com mais de 13.000 transplantes renais realizados no período de 1980 e 2003, através da *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA), evidenciou que os receptores de transplante tinham pelo menos quatro vezes o risco aumentado de desenvolver cânceres de esôfago, fígado, cavidade nasal, vulva, vagina, colo do útero, órgãos genitais masculinos, bexiga, glândula tireóide e de glândulas endócrinas em relação à população pareada por idade.<sup>64</sup>

Um estudo de Yang *et al.* demonstrou que a taxa de mortalidade em pacientes transplantados renais com diagnóstico de malignidade era elevada (46,4%), com tempo médio de sobrevida de 1,8 anos após o diagnóstico de câncer. Nesse estudo, os pesquisadores concluíram que o ajuste de dose dos imunossupressores não está associado ao risco de mortalidade. Entretanto, a quimioterapia foi o único fator ligado à maior taxa de óbitos nos pacientes transplantados renais com câncer.<sup>65</sup>

Em diversas publicações a ocorrência de câncer em pacientes receptores de transplante renal é expressa como taxa de incidência padrão (SIR, do inglês *Standardized Incidence Ratio*), que é a incidência em comparação com controles pareados por idade.<sup>56,66</sup> A tabela I mostra a SIR para cânceres comuns após transplante renal.

**Tabela 1:** Taxa de neoplasias após transplante.

<b>SIR &gt; 5</b>	<b>SIR 2-5</b>	<b>SIR &lt; 2</b>
Sarcoma de Kaposi	Cervical	Mama
Pele não melanoma	Tireóide	Ovário
PTLD	Melanoma	Útero
Rim	Mieloma Múltiplo	Pâncreas
Vulva	Leucemia	Testículo
Pênis	Orofaringe	Próstata
Ânus	Bexiga	Testículo
Fígado	Colon	Pulmão
Lábio		

\*Standardized Incidence Ratio (SIR); PTLD: Doença linfoproliferativa pós transplante; SNC: Sistema nervoso central. Adaptado de Asch & Bia, 2014.<sup>67</sup>

### 1.2.2 Fatores de risco

O surgimento da onco nefrologia nos últimos anos destaca a importância da interação entre doença renal e câncer. A doença renal crônica (DRC) e o câncer estão ligados entre si de diferentes maneiras bidirecionais: o câncer pode causar DRC, enquanto a própria DRC pode ser um fator de risco para o câncer.<sup>68</sup> Os fatores de risco associados ao aumento de incidência de doenças malignas entre os receptores renais podem estar relacionados ao paciente, ao órgão transplantado e aos medicamentos imunossupressores. Dentre os fatores incluem a idade, câncer prévio, infecções virais, duração da diálise, esquema de imunossupressão, período pós-transplante, resposta imunológica.<sup>49</sup> Além disso, sexo masculino, progressão de idade, tempo decorrido após o transplante, a diálise pré-transplante e sua duração

mostraram ser fatores de risco significativo para malignidade pós-transplante.<sup>69,70</sup>

Hall *et al.* avaliaram as diferenças raciais e étnicas para o risco de câncer em 87.895 receptores renais americanos, transplantados no período de 1992-2008. Em comparação com os receptores brancos, os negros tiveram menor incidência de linfoma não Hodgkin e maior incidência de neoplasia renal e câncer de próstata. Por outro lado, receptores hispânicos apresentaram menor incidência de linfoma de não Hodgkin, de pulmão, de mama e câncer de próstata. A incidência de câncer colorretal foi semelhante entre os grupos.<sup>71</sup>

Em relação aos fatores relacionados ao transplante, o melanoma é uma das doenças malignas mais comumente relatadas e letais, com alta taxa de transmissão derivadas de doadores.<sup>63,72</sup> A transmissão de melanoma do doador pode estar relacionada à biologia do melanoma, no que diz respeito à dormência tumoral, recorrência tardia, células tumorais circulantes e rota de algumas micrometástases.<sup>72</sup> O tipo, a intensidade e a duração da terapia imunossupressora contribuem para o risco de desenvolver melanoma após o transplante, uma vez que a imunossupressão crônica acaba inibindo mecanismos de defesa contra células malignas. Um aumento no aparecimento de nevos melanocíticos tem sido observado em pacientes imunossuprimidos, potencialmente indicando seu papel como fator de risco para melanoma.<sup>73</sup> A tabela II mostra os fatores de risco mais comuns associado a malignidade após o transplante.

**Tabela 2:** Fatores de risco para malignidade após transplante\*

<b>Fatores relacionados ao paciente</b>	Idade do receptor
	Câncer pregresso
	Infecção viral
	Duração da diálise
<b>Fatores relacionados ao transplante</b>	Transmissão do doador
	Status do doador
	Rejeição
<b>Fatores relacionados a medicamentos</b>	Terapia de indução
	Terapia de Manutenção

\*excluindo os de pele não melanoma e Sarcoma de Kaposi. Adaptada de Sprangers *et al.*<sup>49</sup>

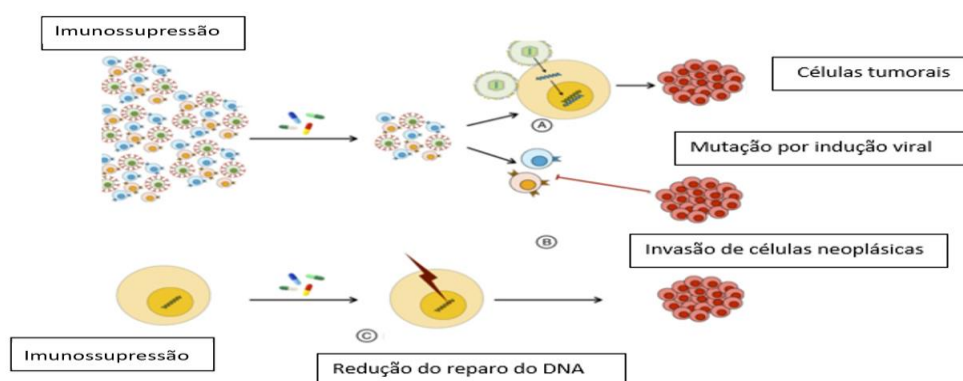
### 1.2.3 Fisiopatogenia dos tumores após o transplante

A etiologia da malignidade pós-transplante é multifatorial e provavelmente envolve uma combinação dos seguintes eventos: atividade imunológica prejudicada contra vírus e alterações na vigilância imunológica de células neoplásicas, dano ao DNA e distúrbio nos mecanismos de reparo do DNA e regulação positiva de citocinas que podem promover a progressão do tumor (por exemplo, fator de crescimento transformador  $\beta$ 1, interleucina [IL] -10 e fator de crescimento endotelial vascular). Todos esses eventos ocorrem durante longo período de terapia imunossupressora.<sup>51,74</sup> A ligação entre o desenvolvimento de tumores e a imunossupressão em pacientes transplantados é controversa.<sup>75</sup> Ao longo das últimas décadas, evidências clínicas têm demonstrado o duplo papel do sistema imunológico, tanto no desenvolvimento de tumores (através de inflamação crônica, via sistema imune

inato) quanto no controle e supressão de tumores (via resposta imune adaptativa).<sup>76</sup>

Não há consenso sobre o uso de diferentes tipos de drogas imunossupressoras e os riscos associados à ocorrência de tumores. O conflito se deve principalmente aos múltiplos fatores de confusão associados ao câncer e as diferentes drogas imunossupressoras, que possuem a capacidade de suprimir a imunidade após transplante e a imunidade antitumoral.<sup>49</sup> Algumas drogas imunossupressoras possuem propriedades pró-oncogênicas, diminuindo o controle imunológico da infecção viral oncogênica e da imunosssegurança, desencadeando redução no reparo do DNA, estimulando a angiogênese e potencializando a capacidade de invasão de células.<sup>49,77</sup> Entretanto, alguns imunossupressores disponíveis influenciam em diferentes vias antitumorais e os inibidores de mTOR parecem ter um perfil protetor.<sup>78</sup> Porém, esses medicamentos apresentam aumento da mortalidade global com seu uso.<sup>48,49,56</sup>

Os possíveis mecanismos associando a imunossupressão ao aumento do risco de desenvolver câncer em pacientes transplantados, estão representados na Figura 1.



**Figura 1: Representação dos potenciais mecanismos para o aumento do risco de desenvolvimento de câncer secundário à imunossupressão. A: Imunossupressão a longo**

prazo pode aumentar o risco de malignidade causada por oncovírus.<sup>79</sup> **B:** Redução da imunovigilância das células neoplásicas devido ao modo de ação inespecífico da maioria dos imunossupressores. **C:** Medicamentos imunossupressores têm propriedades pró-oncogênicas por meio da redução do reparo do DNA, da angiogênese e do aumento da invasão celular. Adaptado de Sherston *et al.*<sup>77</sup>

Lim *et al.* avaliaram 7153 receptores de transplante renal entre 1997 - 2009 através do ANZDATA. A incidência de tumores foi de 6,5% nessa população. Além disso, pacientes que apresentaram rejeição aguda e foram tratados com anticorpos depletors de células T tiveram maior risco associado de câncer em relação aos pacientes sem rejeição aguda.<sup>80</sup> O aumento da imunossupressão usada no tratamento de rejeição aguda, particularmente o uso de anticorpos de depleção de células T, pode aumentar ainda mais o risco de desenvolvimento de câncer. A rejeição aguda é um estado inflamatório sistêmico e pode compartilhar uma via comum para carcinogênese e progressão tumoral.<sup>12,13,80</sup>

Em contraste, um estudo mais recente com mais de 111.000 pacientes avaliou a relação entre terapias de indução de anticorpos e cânceres comuns pós-transplante. Nenhum dos agentes de indução avaliados (anticorpos policlonais anti-T, muromonab-CD3, alemtuzumabe ou antagonistas do receptor de interleucina-2) foram associados ao câncer renal.<sup>81</sup>

### 1.3 Prognóstico

A necessidade de imunossupressão vitalícia para prevenir a rejeição do aloenxerto renal está associada a complicações significativas para pacientes após o transplante renal podendo impactar no prognóstico a médio e longo prazo.<sup>82</sup> Considerando que a incidência cumulativa *de câncer de novo* após o

transplante é de 9–10% em 10 anos e entre 10–27% em 20 anos, excluindo câncer de pele não melanoma, as neoplasias é uma das principais causas de morte com um enxerto funcionando após o primeiro ano do transplante de rim<sup>83,84,85</sup>. As doenças malignas são responsáveis por 8–10% de todas as mortes nos EUA (2,6 mortes / 1000 pacientes-ano).<sup>49</sup> Em longo prazo, as neoplasias também aparecem em segundo lugar como causa de morte em receptores renais, sendo considerada a única causa crescente na atualidade.<sup>86,87</sup>

O transplante de rim de doador vivo está associado a melhores resultados e qualidade de vida para pacientes clinicamente adequados com doença renal em estágio terminal em comparação com o tratamento de diálise de longo prazo ou transplante de rim de doador falecido. Nos EUA um terço dos transplantes renais são realizados com rim de doador vivo.<sup>88</sup> No entanto, o gênero masculino, histórico de câncer pregresso, imunossupressão com uso de anticorpos depletos de linfócitos são fatores que contribuem para menor sobrevida dos pacientes que desenvolveram neoplasias após transplante.<sup>89</sup>

Imamura *et al.* avaliaram a incidência cumulativa de câncer e mortalidade após o transplante a partir de registros médicos de 1973 receptores de transplante de rim entre 1965 e 2019. A duração da diálise antes do transplante renal foi um fator prognóstico da taxa de sobrevida global. A idade mais avançada do receptor e a duração da diálise antes do transplante renal foram fatores prognósticos de piores taxas de sobrevida específica ao câncer.<sup>90</sup> Muitos estudos epidemiológicos sobre doenças malignas pós-transplante são limitados devido ao pequeno tamanho da amostra, curtos intervalos de acompanhamento, falta de taxas de mortalidade específicas por câncer ou com base em dados de registros nacionais. Os registros nacionais

têm grandes vantagens, mas a notificação do câncer pode ser incompleta. Como consequência, a verdadeira incidência e mortalidade podem ser subestimadas.<sup>91</sup>

Atualmente a ocorrência de neoplasias é um fator limitante à expectativa de vida dos pacientes renais transplantados. Por ser uma doença heterogênea e complexa, estudos têm sido realizados para elucidar os fatores atribuíveis ao seu desenvolvimento , incidência e fatores prognósticos.<sup>71,89,90,91</sup>.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul;382(9889):339-52.
2. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.
4. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Sep;23:281–286.
5. Ju A, Chow BY, Ralph AF, Howell M, Josephson MA, Ahn C, et al. Patient-reported outcome measures for life participation in kidney transplantation: A systematic review. *Am J Transplant*. 2019 Aug;19(8):2306-2317.
6. Koyawala N, Parikh CR. A Review of Donor Acute Kidney Injury and Posttransplant Outcomes. *Transplantation*. 2020 Aug;104(8):1553-1559.
7. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Ano XXVI Nº 2. Disponível em <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/rbt-1sem-final-leitura.pdf> . Acessado em 22/03/2021.
8. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later - Progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*. 2004 Dec;351(26):2761–2766.

9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):753-60.
10. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract*. 2020 Mar;39(1):17–31.
11. Van Loon E, Lerut E, Naesens M. The time dependency of renal allograft histology. *Transpl Int*. 2017 Nov;30(11):1081-1091.
12. Joosten SA, Sijpkens YWJ, Van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations. *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):1-13.
13. Carpio VN, Rech C, Eickhoff EI, Pegas KL, Edelweiss MI, Gonçalves LF, et al. Clinical and pathological correlations of C4d immunostaining and its influence on the outcome of kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol*. 2011 Jul-Sep;33(3):329-37.
14. Choi J. Immunologic Risk Assessment and Approach to Immunosuppression Regimen in Kidney Transplantation. *Clin Lab Med*. 2019 Dec;39(4):643-656.
15. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates over the Most Recent Era. *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(3):378-83.
16. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Agüera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer Incidence and Survival in Kidney Transplant Patients.

Transplant Proc. 2008 Nov;40(9):2936-40.

17. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011 Mar;11(3):450-62.

18. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for organ sharing registry data. *Transplantation.* 2010 Dec;27;90(12):1511-5.

19. Laftavi MR, Sharma R, Feng L, Said M. Induction Therapy in Renal Transplant Recipients : A Review. *Immunol Invest.* 2014;43(8):790-806.

20. Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation.* 2006 Sep 15;82(5):593-602. doi: 10.1097/01.tp.0000234905.56926.7f. PMID: 16969280

21. Buttigieg J, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Induction Immunosuppression in High-risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016 Aug;14(4):367-76.

22. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV infected recipients. *N Engl J Med.* 2010 Nov;363(21):2004-14.

23. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1152-60.

24. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2020 Jan;20

Suppl s1:20-130.

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.

26. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies?. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):22-27.

27. Alloway RR, Woodle ES, Abramowicz D, Segev DL, Castan R, Ilsley JN, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Aug;19(8):2252-2261.

28. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Jan 15;338(3):161-5.

29. Cantarovich M, Metrakos P, Giannetti N, Cecere R, Barkun J, Tchervenkov J. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor "holiday" in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation*. 2002 Apr 15;73(7):1169-72.

30. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9;355(19):1967-77.

31. Alonso P, Sanchez-Lazaro I, Almenar L, Martinez-Dolz L, Andres A,

Salvador A, et al. Use of a "CNI holidays" strategy in acute renal dysfunction late after heart transplant. Report of two cases. *Heart Int.* 2014 Sep 1;9(2):74-7.

32. Kim SJ, Rhu J, Yoo H, Kim K, Lee KW, Park JB. Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low-Risk Living Donor Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020 May 2;9(5):1320.

33. Zhang, R. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*, 2013 Mai;3:22-31

34. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, Pirklbauer M, Kronbichler A, Mayer G. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo.* 2019 Jul;12(3):216–221.

35. Opelz G, Döhler B. Effect on kidney graft survival of reducing or discontinuing maintenance immunosuppression after the first year posttransplant. *Transplantation.* 2008;86(3):371-6.

36LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Tacrolimus. 2020 Feb 17.

37. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery.* 1968 Apr;63(4):549-63.

38. Broen JCA, Van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Mar;16(3):167-178.

39. Buell JF, Gross, Thomas G, Woodle ES. Malignancy after Transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct;80(2S):S254-S264.
40. 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 Nov;76(9):1289-93.
41. 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 Dec;5(12):2954-60.
42. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 May;4(5):335-48.
43. Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF, editores. Imunossupressão no transplante renal. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 712, 2014. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressão\\_TransplanteRenal.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressão_TransplanteRenal.pdf).
44. Kao CC, Liu JS, Lin MH, Hsu CY, Chang FC, Lin YC, et al. Impact of mTOR Inhibitors on Cancer Development in Kidney Transplantation Recipients: A Population-Based Study. *Transplant Proc*. 2016 Apr;48(3):900-4.
45. Hou YC, Chang YC, Luo HL, Lu KC, Chiang PH. Effect of mechanistic target of rapamycin inhibitors on postrenal transplantation malignancy: A nationwide cohort study. *Cancer Med*. 2018 Sep;7(9):4296-4307.

46. Doak PB, Montgomerie JZ, North JD, Smith F. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br Med J*. 1968 Dec 21;4(5633):746-8.
47. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant Lymphomas in Transplantation Patients. *Bone*. 1969 May;23(1):1–7.
48. Chapman JR. What are the key challenges we face in kidney transplantation today? *Transplant Res*. 2013 Nov 20;2 (Suppl 1): S1.
49. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J*. 2018 Jun;11(3):315-329.
50. Haberal M, Karakayali H, Emiroğlu R, Başaran O, Moray G, Bilgin N. Malignant tumors after renal transplantation. *Artif Organs*. 2002 Sep;26(9):778-81.
51. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: The role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Sep;6(9):511-9.
52. Cengiz K, Block AM, Hossfeld DK, Anthone R, Anthone S, Sandberg AA. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988 Nov;36(1):55-67.
53. Birkeland SA, Hamilton-Dutoit S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se?. *Transplantation*. 2003 Sep;76(6):984-8.
54. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Chu SY, et al. Malignancies

after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):833-9.

55. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, Chow KM, Tsang KY, Yuen SK, et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant*. 2012 Nov;12(11):3039-46.

56. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006 Dec;296(23):2823-31.

57. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010 Aug;10(8):1889-96.

58. Vathsala A, Chow KY. Renal transplantation in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Apr;38(4):291-9.

59. Chen QP, Aw DC. Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2010 Dec;39(12):904-5.58.

60. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. 2000 Apr;7(2):147-156.

61. Penn I. Malignancy in Renal Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1996;7:1-5.

62. Apel H, Walschburger-Zorn K, Häberle L, Wach S, Engehausen DG, Wullich B. De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin Transplant*. 2013 Jan-Feb;27(1):E30-6.
63. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):905-13.
64. Chapman J, Webster AC. Cancer report. ANZDATA 28th Annual Report 2005 (Data to 2004). 2004:99.
65. Yang D, Thamcharoen N, Cardarelli F. Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients Who Develop Malignancy. *J Clin Med*. 2019 Dec;8(12):2189.
66. Joshi K, Jha V. Malignancies following kidney transplantation. *J Nephrol Ren Transplant*. 2009;2(1):94-105.
67. Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):106-13.
68. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Jun;34(6):914-920.
69. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan;95(1):114-21.
70. Kiss G, Szalontai L, Wagner L, Máthé Z, Végső G. Survey About the Cancer

Risk of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015 Sep;47(7):2196-7.

71. Hall EC, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13(3):714-20.

72. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):790-6.

73. Ascha M, Ascha MS, Tanenbaum J, Bordeaux JS. Risk Factors for Melanoma in Renal Transplant Recipients. *JAMA Dermatol.* 2017 Nov 1;153(11):1130-1136.

74. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant.* 2010 Sep;10(9):2043-50.

75. 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 Nov;306(17):1891-901.

76. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):715-27

77. Sherston SN, Carroll RP, Harden PN, Wood KJ. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation.* 2014 Mar;97(6):605-11.

78. Baldo P, Cecco S, Giacomini E, Lazzarini R, Ros B, Marastoni S. mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy. *Curr Cancer Drug*

Targets. 2008 Dec;8(8):647-65.

79. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67(8):1167-98.

80. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Ma MK, Webster AC, Craig JC, Wong G. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr;97(8):817-25.

81. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1051-7.

82. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010 Oct;363(15):1451-62.

83. Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008 Apr;22(2):141-9.

84. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010 May;21(5):852-8.

85. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013 Jan;13(1):214-21.

86. McCaughan JA, Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant*. 2015 Mar;15(3):734-

40.

87. Catalan Transplant Organization Statistical report 2015. The renal patient register of Catalonia (RMRC), (published online July 2017). Available at: <https://www.idescat.cat/cat/idescat/biblioteca/docs/pec/paae2017/gi04652015.pdf>

88. Purnell TS, Luo X, Cooper LA, Massie AB, Kucirka LM, Henderson ML, et al. Association of Race and Ethnicity With Live Donor Kidney Transplantation in the United States From 1995 to 2014. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):49-61.

89. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9 (8):1868-75.

90. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med*. 2021 Apr;10(7):2205-2215.

91. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLoS One*. 2020 Nov 30;15(11):e0242805.

### **3. OBJETIVOS**

GERAL: Analisar a incidência de malignidades pós transplante, excluindo os de pele não melanoma, em pacientes submetidos ao transplante renal de doador vivo ou falecido.

ESPECÍFICOS:

- a) Identificar os fatores associados ao desenvolvimento de PTM em órgão sólido e de origem hematológica;
- b) Avaliar a sobrevida global pós transplante renal;
- c) Analisar os fatores associados a mortalidade no pós transplante.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS**

##### **EPIDEMIOLOGY OF MALIGNANCY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION IN A SOUTH BRAZILIAN COHORT**

Daniele L. dos Reis Schneider <sup>1</sup>, Roger Kist<sup>2</sup>, Elizete Keitel <sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Graduation Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

## INTRODUCTION

Kidney transplantation became the primary therapy for patients with end-stage renal disease (ESRD). Improvement in quality of life and decreased mortality rate were observed when comparing renal transplant to dialysis<sup>1-3</sup>. Morbidity and mortality caused by graft dysfunction decreased in the short-term follow-up due to immunosuppressive therapy. However, the importance of long-term complications increased significantly<sup>4</sup>. Post-transplant malignancy (PTM) is the third most common cause of mortality in renal recipients, although its incidence and relative risks vary geographically<sup>5,6,7</sup>.

Risk factors for PTM include recipient-related factors (age, prior cancer, time on dialysis, viral infection), transplant-related factors (donor source, rejection) and factors related to immunosuppressive therapy<sup>8</sup>. Although it is well-known that solid organ transplant recipients have a three to five times higher risk of developing cancer compared to the general population, the mechanisms are not clearly elucidated in the literature<sup>9</sup>.

Immunosuppressive therapy has a major impact on the tumor development in post transplant patients. Induction and maintenance therapies are considered risk factors since they can cause damage by interfering in DNA repair mechanisms. Consequently, these can lead to a significant decrease in immune surveillance and reactivate latent infections<sup>10</sup>. Virus-associated post-transplant malignancies include Kaposi's sarcoma (Human herpes virus 8), non-Hodgkin's lymphoma (Human herpes virus 8 and Epstein Barr virus), Hodgkin's lymphoma (Epstein Barr virus), liver tumors (Hepatitis C and B) and cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, anus, and oropharynx (human

papillomavirus)<sup>11,12</sup>. Brazil is one of the countries that most perform kidney transplantation in the world in absolute numbers, however there are no data in the literature on the incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation, except for a study published in 1999.<sup>14</sup>

The aim of this study is to analyze the incidence of PTM in solid organs and PTM with hematological origin, excluding non-melanoma skin tumors, in kidney transplant recipients, as well as to evaluate risk factors and prognostic factors associated.

## **MATERIALS AND METHODS**

This retrospective cohort study analyzed medical records of kidney transplant recipients admitted to Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre from 6 January 2000 to 29 January 2015. Recipients younger than 18 years of age (n=468), recipients with a follow-up of less than one year (n=380) and recipients who underwent kidney transplantation associated with another organ, except pancreas (n=46), were excluded, totaling a final sample of 2146.

The diagnosis of malignant neoplasm was confirmed through the anatomopathological examination (AP) or through the medical evolution, in the absence of the AP.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

The results of categorical variables were presented as frequency and percentage, while symmetrical quantitative variables were given as mean and

standard deviation. Asymmetrical quantitative variables were presented as median and 25th-75th percentiles. The associations between solid tumor and hematological malignancy and categorical variables were verified by the Chi-square test. Associations between solid tumor and hematological malignancy and quantitative variables were established by student's t-test and Mann-Whitney test when symmetrical and asymmetrical, respectively. Kaplan-Meier curves with Log-rank test were used to compare survival rate after transplantation. All analyses were performed in SPSS software, version 25 and results were considered significant if  $p < 0.05$ . Risk factors associated with global survival were analyzed through Cox regression. Variables with  $P < 0.20$  by univariate analysis were selected for multivariate analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS**

A total of 2.146 patients submitted to renal transplantation between 2000 and 2015 were included in our study. 96.2% ( $n=2066$ ) of the included individuals received kidney transplant and 3.8% ( $n=80$ ) kidney/pancreas transplant. Males represented 58% of the sample ( $n=1246$ ). Among the recipients, 2.3% had a previous history of malignant tumor. Deceased donor grafts characterized 69.2% ( $n=1486$ ) of the sample. Unknown origin (29.7%), glomerulonephritis (13.65%), diabetes (11.60%), hypertension (11.23%), and polycystic kidneys (7.96%) were the most frequent causes of recipients ESRD.

Viral diseases at the time of transplant were observed: 1.30% of the patients were hepatitis B virus carriers and 7.03 % were hepatitis C virus

carriers. Data regarding viral infections may be underestimated due to the absence of information in medical records. The cumulative incidence of PTM de novo was 5.5% with a mean follow-up of 9 years. During this period, 118 cases of PTM occurred; 103 in solid organ and 15 with hematological origin.

The characteristics of patients who developed PTM were compared with renal recipients without malignancy (**Table 1**)

Patients with PTM in solid organs were older at the time of transplantation when compared with without PTM (mean age: 52.6 vs. 43.5 years,  $p < 0.001$ ). The median time between transplantation and PTM in solid organs diagnosis was 3.91 years. In this group, the median time on dialysis was 25 months (interquartile range:16-48). Induction therapy was associated with PTM development in solid organs (55.3% vs.44.2%,  $p = 0.02$ ) in the univariate analysis. However, the use of depletion therapy occurred in 26.3% of these patients and showed no statistical significance. Maintenance therapy with mTOR inhibitor immunosuppressants also presented no statistical significance.

Characteristics at diagnosis of PTM in solid organs after kidney transplantation are showed in **table 2**. Kidney cancer was the most common type of cancer (17.47%), followed by lung (14.56)%, prostate (10.67%), Non-Hodking's lymphoma (10.67%), gastrointestinal tract tumors (10.67%), and melanoma (9.7%). Patients who developed kidney cancer had a median of 3.17 years (interquartile range = 0.77-5.33) for diagnosis after transplantation.

Patients who developed lung cancer had a median of 4.76 years (interquartile range = 2.71-8.44) for diagnosis after transplantation. At 3 and 5 years after diagnosis, the overall survival for these patients were 65.2% and 63.6% respectively. Individuals who developed prostate cancer (n=11) had a

mean age of 57 years while the median time of diagnosis was 4.2 years (interquartile range=1.39-6.64).

The median time between transplantation and PTM with hematological origin diagnosis was 4.5 years. Survival analysis after diagnosis between individuals who developed PTM in solid organ and the ones that developed hematological neoplasms (both with neoplasia as the cause of death) showed a mean overall survival of 11.4 and 8.3 years ( $p=0.03$ ), respectively (**Figure 1**). In the 5-year follow-up period after a cancer diagnosis, the survival was 63.6 % for PTM in solid organs patients and 43.1 % for hematological neoplasms patients

Survival rate after transplantation between patients who had any cancer (PTM in solid organ or hematological) and those without tumor was as followed: overall survival mean was 12.2 and 18.2 years, ( $p=0.000$ ) while at 10-year follow-up was 53.1% and 88.2%, respectively (**Figure 2**).

Cox proportion hazard regression analyses were performed to determine the risk factors that were associated with overall survival after transplant (**Table III**). Univariate analysis indicated that the significant risk factors were PTM ( $p<0.001$ , HR =4.75 , IC 95%: 3.52 – 6.43), previous malignant cancer ( $p<0.001$ , HR =3.00 ,IC 95%: 1.68 – 5.37), decreased donor ( $p<0.001$ , HR =2.72 , IC 95%: 1.97 – 3.74), induction therapy ( $p<0.001$ , HR =1,82 , IC 95%: 1,42 – 2.33), diabetes ( $p=0.035$ , HR =1.45 , IC 95%: 1.03 – 2.04), recipient age  $\geq 60$  ( $p<0.001$ , HR =3.21 , IC 95%: 2.44 – 4.22) and donor age  $\geq 60$  ( $p<0.001$ , HR =2.24 ,IC 95%: 1.62 – 3.08). In the multivariate analysis, induction therapy and diabetes does not affect overall survival.

## DISCUSSION

Transplant recipients can have a three to four times higher risk of developing tumors compared to the general population<sup>15</sup>. However, malignancy type is different among countries and depends on genetic and environmental factors<sup>16</sup>. In this study, the cumulative incidence of PTM was 5.5% with a mean follow-up period of 9 years and a median latency period between transplantation and diagnosis of 3.9 years (PTM in solid organ) and 4.5 for PTM hematological origin. The incidence found in our study is similar to Elserwy et al.<sup>17</sup> but lower when compared to Horie et al.<sup>18</sup>, who reported an incidence of 7.3% with a mean follow-up period of 8.2 years. Kidney cancer was the most frequent malignancy (n=18), with a median time of transplant after diagnosis of 3.17 years (interquartile range 0.77-5.33) and a mean patient age of 55 years. 72.2% of these individuals were males.

Differently from what is observed in the Kidney Transplant (KT) recipients, the most common cancers among Brazilians, excluding non-melanoma skin cancers, are breast, prostate, colorectal, lung, and stomach<sup>19</sup>. Renal cancer is more recurrent in kidney recipients and often arises in native organs in association with acquired cystic kidney disease; which is a complication of ESRD<sup>20,21</sup>. It occurs in patients with prolonged uremia, especially those on dialysis for 3 years or more<sup>22</sup>. Although in other types of solid organ transplantation the tumor tends to occur in the transplanted organ, in kidney transplant recipients the tumor appears almost exclusively in the native kidneys<sup>23</sup>. The malignant transformation of cysts developed during renal failure, in which the mechanism is not elucidated, and the duration of dialysis may be associated with post-transplant kidney cancer<sup>7,24,25</sup>.

In this study, pre-transplant dialysis duration had an interquartile range of 18-46 months in patients who developed PTM in solid organs. However, limitations in retrospective data collection contributed to this finding.

Wong et al<sup>26</sup> showed that increased dialysis time was a significant risk factor for solid organ cancers, such as lung cancer and urinary tract cancer in renal transplant recipients, regardless of age.

The tumor with the second highest incidence was lung cancer (n=15), with a mean diagnosis age of 60 years. The median time between transplantation and diagnosis was 4.7 years (interquartile range=2.71-8.44). 66.7% (n=10) of these patients were male. Survival rate at 3 and 5 years was 65.2% and 63.3%. In this study, 84.6% (n=11) of the KT recipients who had lung cancer, died. Rousseau-Gazanio et al<sup>27</sup> showed that the mortality rate in kidney recipients diagnosed with lung cancer was 87%, a similar finding with our study. More research is needed to elucidate the assessment of outcomes in renal recipients who develop lung cancer.

Invasive Kaposi's sarcoma and gynecological tumors (endometrium, cervix, vulva and ovary) were observed in recipients that were under 50 years-old. On the other hand, lung carcinoma, central nervous system (CNS) cancer and pancreatic cancer were seen more frequently in older recipients (mean age greater than 60 years). This finding may be attributed to an old age transplantation as well as to a longer time between transplantation and cancer development in these patients.

Recipient's advanced age is a risk factor well established in the literature, which was also demonstrated by Kiss et al<sup>28</sup>. The authors showed that both age progression and the elapsed time after transplantation were associated with a

significant increase in PTM occurrence de novo<sup>28</sup>. Our study reported that an older age at transplantation is associated with the development of PTM in solid organs (52.6 vs. 43.5 -  $p < 0.001$ ) as well as with induction therapy ( $p=0.02$ ). These findings confirm those reported by other unicenter studies<sup>29,30</sup>.

The influence of immunosuppressive therapies on the development of post-transplant neoplasias remains one of the main challenges in clinical research. Induction therapy suppresses cellular and humoral responses in order to reduce both incidence and severity of allograft rejection<sup>31,32</sup>. However, studies have suggested an association between induction agents and the development of neoplasias. Hall et al<sup>33</sup> showed an increased incidence of rectal cancer, thyroid cancer, and melanoma in patients that were induced with monoclonal and polyclonal anti-T-cell antibodies. However, in our study, no association between PTM in solid organs or hematological origin with the use of lymphocyte depleting agents was found.

Malignancy in post-renal transplantation is well known and remains one of the main causes of renal allograft mortality and morbidity<sup>34,35</sup>. Karim et al.<sup>36</sup> evaluated the relationship between recipient age and living donor graft versus deceased donor graft. Recipients under 70 years-old and who received a living donor graft showed lower mortality when compared to a deceased-donor kidney recipient<sup>36</sup>. Donor-recipient age highly difference is one of the reasons why patients on kidney waiting lists refuse to receive the offered organ<sup>37</sup>.

In this study, the age of the recipient in the transplant was associated with PTM in solid organs and reflected in the overall survival. Donor age was not associated with PTM in solid organs or hematological origin but reflected

greater chance of death after KT. Both Kiberd et al.<sup>35</sup> confirmed older age an independent predictor of malignancy-related death.

In the study by Viecelli et al.<sup>38</sup>, a history of previous malignancy did not exhibit additive effect on the cancer-specific and overall survival of kidney transplant recipients who develop PTM. In our study, the previous history of neoplasms was not associated with PTM of solid organ or of hematological origin, however in the multivariate analysis, it was a factors associated with death outcome (p =0.007, HR =2.26 , IC 95%: 1.25 – 4.10).

There are few studies that described malignancy and mortality-related diseases after renal transplantation. Jeong et al.<sup>39</sup> reported a mortality rate of 14.9% in kidney recipients with neoplasms, where liver (14.6%) and lung (13.5%) tumors were the most incidents.

Kidney transplant recipients have a higher risk for developing cancer. However, it is unknown if this risk differs from race and ethnicity as it does in the general population. Hall et al.<sup>40</sup> compared racial and ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation and found a higher incidence of kidney and prostate cancer in black individuals. The state of Rio Grande do Sul (BR) has a large miscegenation of ethnicities, which is why race and ethnicity were not assessed in the present study.

Comparing the overall survival of PTM recipients in solid organs with hematological origin (death outcome), PTM of hematological origin showed poor survival (8.3 vs 11.49 years). Over a 5 years period after cancer diagnostic, survival declined to 43.1%. By evaluating post kidney transplant survival, patients who developed any type of tumor (solid or hematological) showed a lower overall survival compared to those without cancer (12.2 vs 18.2,

$p < 0.001$ ). Over a 10 years period, survival declined to 53.1%. This finding shows that patients with PTM exhibit a worse prognosis compared to those recipients without any PMT.

According Wong et al.<sup>41</sup> kidney cancer is the most common solid organ cancer in the kidney transplant population with an excess risk around 5-fold greater than the general population, however cancer screening is controversial because not cost-effective and not benefit patients. At the center of Fröhlich et al.<sup>42</sup> annual abdominal ultrasounds are performed, including native kidneys, in order to detect kidney cancer in early stages. This is also the politice of our center.

A proposed of a more personalized cancer screening after kidney transplantation has been advocate. Therefore, multicenter studies are necessary to assess the epidemiological and prognostic factors associated with the outcome of the renal receptor that develops malignancy after renal transplantation, in addition to establishing the best monitoring and clinical management for this population.

Our study has the limitations of single center retrospectives studies. However, we search in all possible ways the diagnosis of PTM to minimize losses. The research strength was a large number of patients included with long period follow-up.

In conclusion, our study showed a PTM cumulative incidence of 5.5%. The major PTM was in solid organ being kidney cancer the most frequent, in older patients receiving induction therapy. PTM was the strongest risk factor for patient death.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the renal transplant recipients

		Without PTM N (%)	PTM in solid organ	p-value	PTM with hemological origin	p-value
Total patients		2028 (94.5%)	103 (4.8%)		15 (0.7%)	
Mean ( $\pm$ SD) age at transplant years		43.4 43.5 (13.4)	52.6 (10.5)	<b>&lt;0.001</b>	47.5 (12.4)	0.244
Donor age	18-59	1559 (87.2%)	79 (83.2%)	0.248	11 (91.7%)	0.647
	60>	228 (12.8%)	16 (16.8%)		1 ( 8.3%)	
Gender	Female	855 (42.2%)	39 (37.9%)	0.389	6 (40.0%)	0.866
	Male	1173 (57.8%)	64 (62.1%)		9 (60.0%)	
Previous malignant cancer	No	1979 (97.6%)	102 (99%)	0.344	15 (100%)	0.542
	Yes	49 (2.4%)	1 (1.0%)		0 (0.0%)	
Transplant type	Kidney	1951 (96.2%)	100 (97.1%)	0.872	15 (100%)	0.744
	Kidney and pancreas	77 (3.8%)	3 (2.9%)		0 (0.0%)	
Donor source	Deceased	1397 (69%)	79 (76.7%)	0.096	10 (66.7%)	0.849
	Living	629 (31%)	24 (23.3%)		5 (33.3%)	
Time on dialysis, median (P25-P75)		35 (17-66)	25 (16-48)	0.457	34 (29-96)	0.520
Cause of ESRD	Unknown	600 (37.3%)	32 (37.2%)		6 (50.0%)	
	Glomerulonephritis	281 (17.5%)	11 (12.8%)		1 (8.3%)	
	Diabetes	235 (14.6%)	13 (15.1%)		1 (8.3%)	
	Hypertension	228 (14.2%)	12 (14.0%)		1 (8.3%)	
	Polycystic kidneys	157 (9.8%)	14 (16.3%)	0.511	0 (0.0%)	0.003
	Reflux nephropathy	46 (2.9%)	2 (2.3%)		1 (8.3%)	
	Obstructive nephropathy	22 (1.4%)	2 (2.3%)		2 (16.7)	
	SLE	24 (1.5%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	Alport syndrome	16 (1.0%)	0 ( 0.0%)		0 (0.0%)	
Induction	Not performed	1131 (55.8%)	46 (44.7%)		7 (46.7%)	
	Performed	897 (44.2%)	57 (55.3%)	<b>0.027</b>	8 (46.7%)	0.480
Induction type	Depleting induction	263 (29.3%)	15 (26.3%)		4 (50%)	
	No depleting induction	634 (70.7%)	42 (73.7%)	0.628	4 (50%)	0.202
mTOR	Not performed	1547 (93.5%)	95 (93.1%)		14 (93.3%)	
	Performed	108 (6.5%)	7 (6.9%)	0.894	1 (6.7%)	0.982
Cytomegalovirus	Non-reactive	37 (8.4%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	Reactive	402 (91.6%)	22 (100.0%)	0.156	4 (100%)	0.544
Hepatitis C	Non-reactive	1016 (87.4%)	52 (92.9%)		7 (87.5%)	
	Reactive	146 (12.6%)	4 (7.1%)	0.228	1 (12.8%)	0.996
Hepatitis B	Non-reactive	1119 (97.8)	52 (94.5%)		8 (100%)	
	Reactive	25 (2.2%)	3 (5.5%)	0.177	0 (0.0%)	0.672

PTM: Post-transplant malignancy; ESRD: End-Stage Renal Disease; SLE: Systemic Lupus Erythematosus

**Table 2.** Characteristics at diagnosis of PTM after kidney transplantation

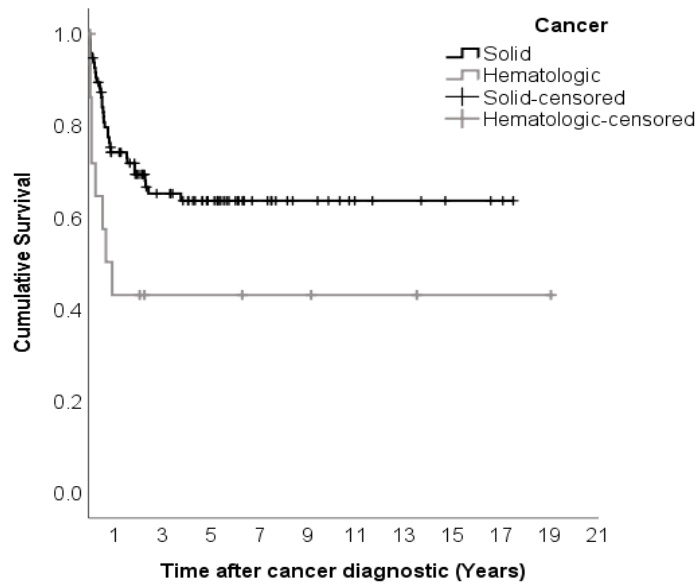
Cancer type	N	Diagnosis after transplantation years (median/P25/P75)			Age at diagnosis years ( $\pm$ SD)		Male sex (N%)	Mortality due to tumor entity (%)
Kidney	18	3.17	0.77	5.33	55.6	9.2	13 (72.2%)	11.1%
Lung	15	4.76	2.71	8.44	60.8	11.1	10 (66.7%)	73.3%
Hematological malignancies	15	4.50	1.17	7.08	52.3	12.9	9(60%)	53.3%
Prostate	11	4.24	1.39	6.64	57.5	11.6	11 (100%)	18.2%
Gastrointestinal Tract	11	2.64	1.93	5.66	57.5	10.8	6 (54.5%)	18.2%
Melanoma	10	2.85	1.45	4.51	58.6	11.0	6 (60.0%)	30%
Head and Neck	8	4.37	2.54	5.91	55.5	14.6	3 (37.5%)	25.0%
CUP	7	6.69	4.29	7.59	57.4	6.0	6 (85.7%)	71.4%
Breast	6	4.61	2.52	4.73	55.6	9.1	0 (0.0%)	0.0%
Gynecologic	4	6.79	2.51	11.60	49.3	7.1	0 (0.0%)	25%
Liver	3	6.32	2.37	11.89	59.2	8.5	3 (100%)	66.7%
CNS	3	5.08	2.39	7.78	63.6	2.6	1 (33.3%)	100%
Invasive Kaposi's Sarcoma	3	1.27	1.17	1.35	45.3	18.6	3 (100%)	0.0%
Pancreas	2	5.49	5.48	5.50	63.0	3.6	1 (50.05)	100%
Vesicle	1	1.66	1.66	1.66	59.7	-	1 (100%)	100%
Mediastinal	1	0.20	0.20	0.20	57.2	-	0 (0.0%)	0.0%

No post-transplant cancer diagnosis date information: Prostate:1; Lung:2; Breast:1; CNS:1; Without id: 2; CUP: Cancer of unknown primary site; CNS: Central nervous system.

**Table 3:** Cox regression univariate and multivariate analyses for risk factors associated with global survival

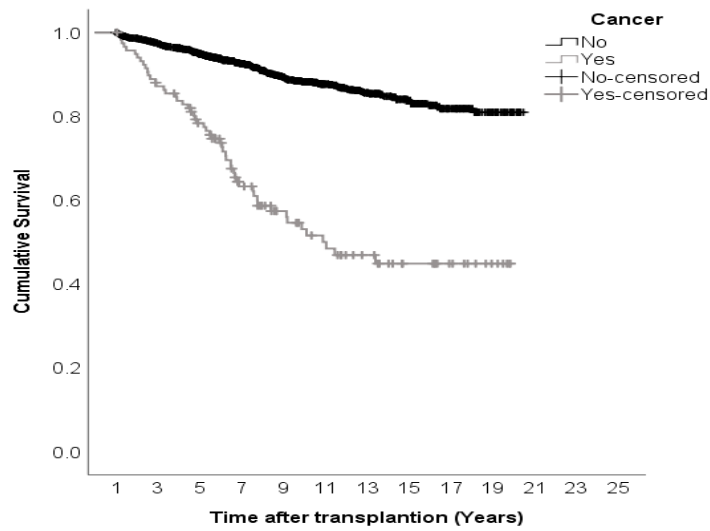
Variables	Univariate		Multivariate	
	Hazard ratio (95%CI)	p-value	Hazard ratio (95%CI)	p-value
PTM	4.75 (3.52-6.43)	<b>0.000</b>	4.48 (3.25-6.18)	<b>0.000</b>
Previous malignant cancer	3.00 (1.68-5.37)	<b>0.000</b>	2.26 (1.25-4.10)	<b>0.000</b>
Age at transplantation >60	3.21 (2.44-4.22)	<b>0.000</b>	2.12 (1.55-2.89)	<b>0.000</b>
Male gender	1.22 (0.95-1.22)	0.120		
Deceased donor source	2.72 (1.97-3.74)	<b>0.000</b>	2.72 (1.97-3.74)	<b>0.000</b>
Induction	1.82(1.42-2.33)	<b>0.000</b>		
mTOR (no)	1.01 (0.63-1.62)	0.953		
Cytomegalovirus	1.68 (0.52- 5.40)	0.386		
Hepatitis C	1.44 (0.91-2.27)	0.121		
Hepatitis B	0.84 (0.27-2.63)	0.760		
Diabetes	1.45(1.03-2.04)	0.035		
Age donor > 60	2.24 (1.62-3.08)	0.000	1.53 (1.09- 2.14)	0.014

PTM: Post-transplant malignancy; mTOR: Mammalian target of rapamycin.



p=0.03

Figure 1: Time between the cancer diagnostic and the occurrence of death



p < 0.001

Figure 2: Time between the transplant and the occurrence of death

## REFERENCES

1. Tamura Y, Urawa A, Watanabe S, Hasegawa T, Ogura T, Nishikawa K, Sugimura Y, Komori T, Okada M. Mood Status and Quality of Life in Kidney Recipients After Transplantation. *Transplant Proc.* 2018 Oct;50(8):2521-2525. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.07
2. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001307. doi: 10.1371/journal.pmed.1001307
3. McDonald SP, Excell L, Livingston B. Deaths. ANZDATA Registry Report 2005. In: S McDonald, L Excel, (eds). 26th annual report. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2005: xx– xxi.
4. U.S.Department of Health and Human Services. Kidney and Pancreas Transplantation Trends. 2005 Annual Report of the U. S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1995–2004. Rockville: Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, 2003: 9– 10.
5. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2001;16(8):1545-1549. doi:10.1093/ndt/16.8.1545.
6. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):508-520. doi:10.1038/s41581-018-0022-6.
7. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):833-839. doi:10.1093/ndt/gfr277.
8. Cheung CY, Lam MF, Chu KH, et al. Malignancies after kidney transplantation Hong Kong renal registry. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3039-3046. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04209.x.
9. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):315-329. doi:10.1093/ckj/sfx122.

10. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(4):218-224. doi:10.1016/j.trre.2018.07.001.
11. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009;125:1747–54.
12. Hemminki K, Dillner J. Editorial. *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125(8):vii. doi: 10.1002/ijc.24801. PMID: 19697308.
13. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Ano XXVI Nº 2. Disponível em <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/rbt-1sem-finalleitura.pdf>
14. Paula, Flávio J. de; Ianhez, Luiz E. Tumores malignos no pós-transplante renal. *J. Bras. nefrol* ;21(4):161-166, dez. 1999
15. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl*. 1998;147-158.
16. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1):E5. doi:10.1053/ajkd.2002.29926.
17. Elserwy NA, Lotfy EE, Fouda MA, et al. Postrenal transplant malignancy: Incidence, risk factors, and prognosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(3):579-588. doi:10.4103/1319-2442.206456.
18. Horie K, Tsuchiya T, Iinuma K, et al. Risk factors and incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation at a single institution in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(11):1323-1330. doi: 10.1007/s10157-019-01769-8.
19. Estimate/2020 – Cancer Incidence in Brazil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. Available in [\[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf \]](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf)

20. Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(1):86-92. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03303.x
21. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology.* 1995;195(3):667-671. doi:10.1148/radiology.195.3.7753991
22. Beladi Mousavi SS, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. Evaluation of acquired cystic kidney disease in patients on hemodialysis with ultrasonography. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):223-226.
23. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010;89(7):851-857. doi:10.1097/TP.0b013e3181caeead
24. Shapiro R, Kaplan B. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am. J. Transpl.* 2011;11:10. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03376.x
25. Kleine-Döpke D, Oelke M, Schwarz A, et al. Renal cell cancer after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(5):631-641. doi:10.1007/s00423-018-1694-x.
26. Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1):114-121. doi:10.1097/TP.0b013e31827743b4
27. Rousseau-Gazaniol C, Fraboulet S, Couderc LJ, et al. Lung cancer in renal transplant recipients: A case-control study. *Lung Cancer.* 2017;111:96-100. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.011.
28. Kiss G, Szalontai L, Wagner L, Máthé Z, Végső G. Survey About the Cancer Risk of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2196-2197. doi:10.1016/j.transproceed.2015.07.025
29. Busnach G, Minetti E, Colombo V, Sommaruga E, Muti G, Civati G. A single center analysis of malignancies in first kidney graft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1818-1819. doi:10.1016/s0041-1345(00)02695-6
30. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with

- normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant*. 1996;10(5):461-469.
31. Laftavi MR, Sharma R, Feng L, Said M, Pankewycz O. Induction therapy in renal transplant recipients: a review. *Immunol Invest*. 2014;43(8):790-806. doi:10.3109/08820139.2014.914326.
32. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation*. 2010;90(12):1511-1515. doi:10.1097/TP.0b013e3181fecfcb
33. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1051-7. doi: 10.1097/TP.0000000000000449.
34. Apel H, Walschburger-Zorn K, Häberle L, Wach S, Engehausen DG, Wullich B. De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin Transplant*. 2013;27(1):E30-6. doi: 10.1111/ctr.12050.
35. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1868-1875. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02728.x
36. Karim A, Farrugia D, Cheshire J, et al. Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation*. 2014;97(8):832-838. doi:10.1097/01.TP.0000438026.03958.7b
37. Jeong S, Lee HS, Kong SG, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep*. 2020;10(1):21398. Published 2020 Dec 8. doi:10.1038/s41598-020-78283-5
38. Hall EC, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(3):714-720. doi:10.1111/ajt.12066

## 5. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou os resultados de uma coorte retrospectiva de pacientes transplantados renais na Santa Casa de Porto Alegre, avaliando a partir de prontuários médicos e laudos anatomo patológicos, a incidência de PTM e características clínicas de receptores renais.

O estudo evidenciou uma incidência cumulativa de PTM de 5,5% em um período médio de 9 anos, corroborando a incidência descrita na literatura. As malignidades pós transplante mais frequentes ocorreram em órgãos sólidos, sendo o câncer renal o principal, em pacientes mais velhos recebendo terapia de indução. Em relação aos receptores renais que sem malignidades, os receptores com PTM apresentaram menor sobrevida e pior desfecho. Com isso, PTM foi um fator de risco determinante para óbito dos pacientes.

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE A OCORRÊNCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS PÓS TRANSPLANTE RENAL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLINICOPATOLÓGICOS E FATORES DE RISCO.

**Pesquisador:** ELIZETE KEITEL

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 58812716.1.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.738.218

**Apresentação do Projeto:**

Resumo:

A ocorrência de neoplasias malignas está entre as principais complicações no pós transplante renal e sua origem é multifatorial. Com maior incidência em relação à população não transplantada, geram uma série de implicações de ordem clínica. Estudos sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da doença, associam a exposição contínua aos fármacos imunossupressores à distúrbios da vigilância imunológica. Algumas

drogas imunossupressoras possuem propriedades pró-oncogênicas, desencadeando redução no reparo do DNA, estimulando a angiogênese e potencializando a capacidade de invasão de células, porém estas associações não estão claramente elucidadas. Neste contexto, a literatura é limitada no nosso meio o que justifica a necessidade de novos estudos sobre a doença. Objetivo: Realizar um estudo epidemiológico sobre a ocorrência de tumores, excluindo tumores de pele não melanoma, em pacientes submetidos ao transplante renal de doador vivo ou falecido.

Metodologia: Estudo de coorte retrospectivo realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes submetidos ao transplante renal no Complexo

Hospitalar Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil, entre o período de 2002 a 2012. Será realizada uma análise de parâmetros epidemiológicos, clinicopatológicos e dos fatores

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571

**Fax:** (51)3214-8571

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.738.218

de risco.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Identificar a incidência de tumores, excluindo os de pele não melanoma, em pacientes submetidos ao transplante renal de doador vivo ou falecido, além de estabelecer associação com o esquema imunossupressor e tempo de exposição.

Objetivo Secundário:

Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de neoplasias após o transplante renal; correlacionar doenças de etiologia viral com a ocorrência de tumores; avaliar a sobrevida global e livre de doença após o transplante.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos do estudo estão relacionados à confidencialidade dos dados.

Benefícios:

Gerar um estudo epidemiológico sobre a ocorrência de neoplasias pós transplante renal, tendo em vista a escassa literatura sobre o tema, além de contribuir para a elucidação da etiologia da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Utilizado o termo de confidencialidade dos dados por se tratar de análise de dados de prontuários.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Serão utilizados prontuários para coleta dos seguintes dados: idade, sexo, raça, comorbidades, drogas imunossupressoras utilizadas, tempo de imunossupressão, sobrevida global e livre de doença.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise do projeto acima descrito, recomenda-se aprovar.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571

**Fax:** (51)3214-8571

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.738.218

Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761004.pdf	15/08/2016 22:56:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_dout.pdf	15/08/2016 22:56:04	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	formulario.pdf	15/08/2016 22:54:45	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	conf_sujeito.pdf	15/08/2016 22:53:51	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	cronograma_projeto.pdf	15/08/2016 22:49:38	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/08/2016 22:42:54	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	isencao_onus.pdf	23/07/2016 01:35:06	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	23/07/2016 01:34:16	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	autorizacao_chefia.pdf	23/07/2016 01:33:25	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	orcamento_pesquisa.pdf	23/07/2016 01:32:17	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	publicacao_dados.pdf	23/07/2016 01:28:34	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	riscos_beneficios.pdf	23/07/2016 01:27:35	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito
Outros	dados_materiais.pdf	23/07/2016 01:26:49	Daniele Luzia dos Reis Schneider	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.738.218

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Setembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Carlos Henrique Munhoz Olea**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br