

Onco nefrologia nel paziente portatore di trapianto di rene: una sfida per il nefrologo trapiantologo

In depth review

Enrico Sanna¹, Ana Maria Manzione¹, Silvia Mingozzi¹, Luigi Biancone¹

1 SC Nefrologia, Dialisi, Trapianto di Rene, Città della Salute e della Scienza di Torino, sede Molinette, Torino, Italia

Corrispondenza a:

Luigi Biancone

SC Nefrologia, Dialisi, Trapianto di Rene, Città della Salute e della Scienza di Torino, sede Molinette, Torino, Italia

Corso Bramante, 88/90

10126 Torino – Italia

Tel. 011-6336150

email: luigi.biancone@unito.it

ABSTRACT

L'onco nefrologia, un ambito emergente nella medicina moderna, riveste crescente importanza grazie alla sua capacità di affrontare le intricate sfide che intersecano patologie tumorali e renali.

L'incidenza crescente di tumori nei pazienti trapiantati richiede strategie preventive e di monitoraggio accurato. Lo screening pre-trapianto si rivela cruciale, evidenziando la necessità di una valutazione ottimale prima di sottoporre al trapianto soggetti con precedenti oncologici. Il follow-up post-trapianto deve essere personalizzato, con piani di screening su misura che tengano conto della storia oncologica individuale.

La terapia immunosoppressiva, sebbene fondamentale per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, rappresenta un equilibrio delicato tra il controllo della risposta immunitaria al graft e la gestione del rischio oncologico. Gli inibitori dei checkpoint immunitari emergono come una prospettiva affascinante per la terapia oncologica, ma il loro utilizzo nei pazienti trapiantati richiede cautela ed ulteriori ricerche che ne valutino attentamente la sicurezza e l'efficacia, bilanciando i potenziali benefici con il reale rischio di rigetto.

In sintesi, l'onco nefrologia è un campo in crescita che richiede un approccio interdisciplinare e una costante ricerca, mirata ad affrontare con successo le complesse sfide connesse alle malattie oncologiche nei pazienti nefropatici e trapiantati.

PAROLE CHIAVE: Onco nefrologia, Trapianto di rene, Terapia immunodepressiva, Inibitori del checkpoint immunitario

Introduzione: l'onco nefrologia e le sue prospettive

L'onco nefrologia sta emergendo come una disciplina chiave nella medicina moderna, richiedendo specialisti in grado di gestire le complessità delle patologie tumorali e renali.

L'addestramento specifico è limitato, e c'è un'urgenza crescente di formare più onco nefrologi per far fronte alla domanda in crescita. L'integrazione di onco nefrologi in squadre multidisciplinari è fondamentale per affrontare le innumerevoli sfide legate ai pazienti oncologici con malattia renale, inclusi coloro che hanno ricevuto un trapianto di rene.

La precisione nell'applicazione delle terapie oncologiche richiede una formazione continua specifica, e l'onco nefrologia deve essere inclusa nei programmi di formazione specialistica, per mantenere aggiornati i professionisti sulle cure nei pazienti oncologici nel complicato setting della nefrologia.

L'onco nefrologia deve anche affrontare sfide come la mancanza di linee guida adeguate e lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici, inoltre la comunicazione tra oncologi e nefrologi risulta essenziale per migliorare i risultati dei pazienti e la gestione delle lesioni renali acute e croniche.

Le sfide poste da questa particolare categoria di pazienti possono essere superate attraverso la collaborazione interdisciplinare precoce e l'uso di criteri di classificazione universali. In definitiva, l'onco nefrologia rappresenta un campo in evoluzione che richiede attenzione, formazione e collaborazione per affrontare efficacemente le complessità della gestione delle malattie oncologiche nei pazienti nefropatici e portatori di trapianto di rene.

Epidemiologia, mortalità e fattori di rischio del tumore nel paziente portatore di trapianto di rene

Il tumore è una delle principali cause di morte nei pazienti sottoposti a trapianto di rene [1, 2].

Negli studi internazionali, la popolazione dei trapiantati mostra un tasso standardizzato di incidenza (SIR) di neoplasia di 2-4 volte in più rispetto alla popolazione generale, seppur con enormi variabilità in base alla neoplasia considerata [3-9].

L'incidenza all'interno della popolazione trapiantata mostra poi un prevedibile incremento con il passare degli anni, arrivando ad oscillare tra il 10% ed il 15% a circa 15 anni dal trapianto [3, 4].

Risultati simili sono stati riscontrati anche nella popolazione italiana [5, 6]. Questi numeri sono destinati a crescere, anche in considerazione dell'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti trapiantati e della maggiore efficacia delle terapie antirigetto, che permette un incremento della vita media del trapianto e quindi della durata totale di immunosoppressione.

Come è prevedibile, il rischio di mortalità in questi pazienti è più elevato rispetto alla popolazione generale. I dati osservazionali hanno difatti dimostrato che i tassi di mortalità standardizzati sono almeno 1,8-2,5 volte più elevati rispetto alla popolazione generale corrispondente per età e sesso [10, 11]. Questo vale soprattutto per quanto riguarda i linfomi non Hodgkin, i tumori urogenitali ed il melanoma, patologie che mostrano un rischio complessivo di morte che supera di cinque-dieci volte quello di coloro che non hanno ricevuto un trapianto di rene [10].

Diversi fattori di rischio per malattia oncologica sono stati identificati nel paziente trapiantato. Questi possono riguardare il paziente (età anagrafica, etnia, stile di vita e fumo, malattia renale di base, storia di neoplasia, storia di abuso di analgesici, suscettibilità alle infezioni virali, fattori genetici) o possono essere fattori più propriamente trapiantologici (grado di compatibilità immunologica, valore di vPRA, terapia immunosoppressiva) [12-24]. La trasmissione di malignità dal donatore è un evento raro, con un'incidenza stimata tra lo 0,01% e lo 0,05%. Questo rischio varia in base al tipo di neoplasia [25-27]. Tuttavia bisogna evidenziare come il rischio di mortalità sia, in caso

di trasmissione, particolarmente elevato, verificandosi in circa il 20% dei soggetti colpiti [26, 27], per cui una scrupolosa valutazione del potenziale donatore d'organo è essenziale per ridurre al minimo questo rischio.

Screening pre trapianto e timing di trapianto nel paziente con storia oncologica

Un accurato screening prima del trapianto è fortemente raccomandato dalle principali linee guida, considerando il maggior rischio oncologico evidenziato anche nei pazienti con ESRD, specialmente se sottoposti a terapia dialitica e per alcuni istotipi specifici [28-32].

In aggiunta, non è sempre del tutto chiaro quale sia il momento opportuno per sottoporre al trapianto renale coloro che hanno una storia oncologica, e questo è tuttora motivo di dibattito nella letteratura medica. Infatti, anche se il tumore è stato adeguatamente trattato, il beneficio di un trapianto deve essere bilanciato ad un rischio di una eventuale recidiva, da considerare specialmente in corso di immunodepressione. Diverse linee guida, come ad esempio quelle della KDIGO [28] o quelle di recente formulazione da parte di AI-Adra e colleghi [33], hanno cercato di mettere luce sulla questione.

Le linee guida di AI-Adra e colleghi sono state sviluppate attraverso un *consensus conference* nel 2019, che ha coinvolto specialisti trapiantologi ed oncologi.

La valutazione del rischio oncologico nel lavoro di AI-Adra si basa sulla stadiazione TNM (tumore, coinvolgimento dei linfonodi regionali, metastasi) unitamente a strumenti di recente sviluppo, come l'analisi dei marcatori tumorali e l'epigenetica.

In generale, i tempi di attesa dalla guarigione sono stati decisi in base alla stadiazione, alle caratteristiche biologiche del tumore e alla probabilità di recidiva. Di conseguenza, sono stati suggeriti tempi di attesa che variano dall'assenza di attesa a 2 anni per i tumori a basso grado, fino a 5 anni per quelli ad alto grado. Per procedere all'eventuale trapianto si è deciso di considerare come cut-off un tasso di sopravvivenza almeno del 80% a 5 anni. Benché non esaustive, queste raccomandazioni trattano le patologie tumorali più comuni, offrendo così un orientamento al trapiantologo clinico. È importante però ricordare che tali indicazioni si basano principalmente su dati provenienti dalla popolazione generale, vista la limitata disponibilità di evidenze sulle popolazioni trapiantate.

Screening nel paziente già sottoposto a trapianto di rene

Come già detto, dopo il trapianto di rene il rischio di tumore è come minimo raddoppiato rispetto alla popolazione generale. Per tale ragione, lo screening in senso oncologico è di vitale importanza. Le raccomandazioni [34, 35] variano tra diverse società, ma in generale lo screening dovrebbe almeno seguire le indicazioni già formulate per la popolazione generale, con alcune importanti eccezioni. Nello specifico, per i tumori della pelle e delle labbra (tumori cutanei non melanoma), il rischio è considerevolmente elevato [36-43], e la maggior parte degli autori consiglia una valutazione dermatologica annuale, in aggiunta ad un costante e scrupoloso automonitoraggio. Per quanto riguarda i tumori urologici, non esistono linee guida chiare per lo screening del carcinoma a cellule renali nei reni nativi dopo il trapianto. Tuttavia, si suggerisce di sottoporre i pazienti con malattia cistica acquisita, pregresso carcinoma a cellule renali o abuso di analgesici a controlli ecografici periodici ogni 1-3 anni dopo il trapianto. Inoltre, i pazienti con ematuria di recente insorgenza dovrebbero essere valutati per escludere una eventuale neoplasia urologica. Altri tumori che meritano un follow-up specifico rispetto alla popolazione generale sono i tumori associati alla relazione tra immunodepressione e virus oncogeni, specialmente HPV, EBV, HHV-8. Tra questi ricordiamo il carcinoma della cervice, il carcinoma anale, la sindrome linfoproliferativa post

trapianto (PTLD), il sarcoma di Kaposi ed il già menzionato tumore cutaneo non melanoma. Nella Tabella I è schematizzato il programma di monitoraggio oncologico del paziente adulto portatore di trapianto di rene adottato dalla Rete Nefrologica Piemonte – Valle d’Aosta e dal Centro trapianti di rene “A. Vercellone” della Città della salute e della scienza di Torino. Il rapporto costo-efficacia di queste raccomandazioni è comunque oggetto di discussione [8, 43], soprattutto in Paesi che adottano politiche sanitarie differenti dalle nostre. Infine, al di là delle raccomandazioni generali, è ruolo del nefrologo trapiantologo identificare i pazienti a maggior rischio, ed impostare uno screening oncologico adattato sul singolo paziente. Una rete integrata ed interdisciplinare è necessaria per assicurare una corretta gestione dei casi complessi, ed è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità in questi pazienti. Nella Figura 1 è schematizzata la rete interdisciplinare di assistenza al paziente adulto portatore di trapianto di rene della Città della Salute e della Scienza di Torino.

Tipo di Neoplasia	Accertamenti proposti
Mammella	Mammografia annuale/biennale.
Cervice	Citologico cervice ed esame pelvico annuale.
Prostata	Visita annuale (DRE) e PSA in >50 anni.
Stomaco/Colon-retto	SOF annuale; se positivo: colonscopia; se colonscopia negativa: EGDS.
Epatocellulare (Cirrosi HCV/HBV relata o da altra causa)	ETG semestrale; a-FP semestrale.
Cute	Autoesame mensile; visita dermatologica annuale.
Kaposi Sarcoma	Autoesame mensile; visita dermatologica annuale, HHV-8 DNA nei soggetti a rischio per regione geografica.
PTLD	EBV-DNA ogni 6-12 mesi, se viremia in incremento progressivo: valutazione ematologica (+ ETG stazioni linfonodali).
Renale (reni nativi)	ETG semestrale/annuale. Nei pazienti ADPKD: TC addome mdc biennale/RM senza mdc.
Polmone	Rx torace annuale.
Tiroide	ETG tiroide al II anno; successivamente triennale.

Tabella I. Programma di monitoraggio oncologico del paziente adulto portatore di trapianto di rene adottato dalla rete nefrologica Piemonte – Valle d’Aosta.

Rete interdisciplinare per il paziente trapiantato di rene della Città della Salute e della Scienza di Torino



Figura 1. Rete interdisciplinare adottata dalla Città della Salute e della Scienza di Torino per l’assistenza al paziente adulto portatore di trapianto di rene.

La terapia Immunosoppressiva

Il principale fattore oncogeno nel paziente portatore di trapianto è rappresentato dall'immunosoppressione [18], intesa come intensità, durata e carico cumulativo [19, 21, 44].

Questa aumenta il rischio tumorale riducendo la sorveglianza immunitaria, compromettendo i meccanismi di difesa contro virus oncogeni e cellule neoplastiche ed anche attraverso vie molecolari specifiche [20, 22-24].

L'importanza del carico totale di immunosoppressione nel rischio oncologico è stata inizialmente evidenziata da dati storici che hanno suggerito come i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco mostravano una maggiore incidenza di tumori rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di rene [21, 44]. Studi simili hanno suggerito un rischio maggiore di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi post-trapianto (PTLD), nei pazienti che hanno ricevuto terapia depletiva linfocitaria [45], ma non è chiaro se il rischio aumenti con l'aumentare delle dosi utilizzate all'induzione [46, 47].

Gli inibitori delle calcineurine, come il tacrolimus e la ciclosporina, sono associati a un aumento del rischio di malignità. Questi farmaci sembrano agire attraverso la produzione aumentata di citochine come il fattore di crescita trasformante (TGF)-beta, il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e IL-6 [20, 22, 23, 48]. Inoltre, questi inibitori riducono la capacità di riparare i danni al DNA indotti dalle radiazioni, evento importante soprattutto nella patogenesi dei tumori della pelle [49]. Alcuni studi evidenziano come dosi di farmaco maggiori siano direttamente correlati ad un maggior rischio di tumore [50, 51].

Gli antimetaboliti come l'azatioprina sono stati implicati nello sviluppo di malignità post-trapianto, in particolare dei tumori della pelle non melanoma [18]. Questo trova le sue motivazioni nella capacità mutagenica di questa molecola e soprattutto nella sua capacità di ridurre l'attività di riparazione delle mutazioni del DNA indotte dalle radiazioni contribuendo all'aumento dello sviluppo di instabilità del DNA microsatellite [52, 53]. A differenza dell'azatioprina, gli analoghi del micofenolato (Micofenolato Mofetile, MMF, e Acido Micofenolico, MPA) sembrano associarsi a un rischio di malignità post-trapianto inferiore, con possibili effetti antiproliferativi dovuti all'inibizione dell'enzima inosine monophosphate dehydrogenase [18, 54]. Tuttavia, studi di popolazione suggeriscono che la riduzione del rischio oncologico potrebbe ricondursi almeno in parte alla minor incidenza di rigetto acuto e alla conseguente minore necessità di aumentare le dosi di immunosoppressori [55].

L'utilizzo degli inibitori del mTOR sembra invece ridurre l'incidenza di malignità post-trapianto rispetto ad altri regimi immunosoppressori. Anche se è stato osservato un tasso di mortalità più elevato nei pazienti in trattamento con inibitori di mTOR (prevalentemente per infezioni ed eventi cardiovascolari [56, 57]), il rischio di malignità sembra diminuire con questi farmaci, probabilmente per la loro attività antiproliferativa ed anti-angiogenetica, attività particolarmente evidente contro i tumori cutanei non melanoma [5, 23, 56-65]. In effetti l'everolimus è utilizzato anche per trattare il tumore mammario recettore ormonale-positivo, i tumori neuroendocrini e il carcinoma a cellule renali. Tuttavia, è importante notare che tali farmaci sono associati a un aumento del rischio di rigetto rispetto agli inibitori delle calcineurine [65, 66].

Infine, il belatacept è stato associato a un rischio elevato di disturbi linfoproliferativi post-trapianto, specialmente con coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Molti di questi casi si sono verificati in pazienti che erano sieronegativi per il virus di Epstein-Barr, motivo per cui il suo utilizzo in tali individui è sconsigliato [67, 68]. Un piccolo studio monocentrico sembra suggerire una riduzione del rischio oncogeno per quanto riguarda i tumori cutanei [69]. In caso di elevato rischio neoplastico o di effettiva diagnosi oncologica la riduzione della terapia immunodepressiva è quindi una delle prime contromisure che possono essere adottate. La riduzione dei livelli ematici target degli inibitori delle

calcineurine, l'eventuale introduzione di un mTOR inibitore, la riduzione o la sospensione dei farmaci antimetaboliti (tra i quali bisognerebbe preferire il micofenolato mofetile o l'Acido micofenolico rispetto alla Azatioprina), la riduzione o la sospensione della terapia corticosteroidica, sono alcune delle contromisure che possono essere adottate. Casi particolarmente gravi potrebbero meritare riduzioni della terapia immunosoppressiva particolarmente aggressive, fino alla completa sospensione. Le principali linee guida internazionali rimangono tuttavia molto vaghe su come modificare la terapia immunodepressiva [34, 70], è ruolo del trapiantologo scegliere lo schema terapeutico ideale per il rischio oncologico del singolo paziente, sia in senso di prevenzione che in corso di terapia oncologica.

Inibitori del Checkpoint immunitario nel paziente portatore di trapianto di rene

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) hanno profondamente rivoluzionato l'approccio alla terapia oncologica, e le indicazioni per il loro utilizzo sono destinate ad estendersi ulteriormente [71]. Tuttavia, rimane ancora poco chiara la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.

Il meccanismo d'azione di questi anticorpi monoclonali prevede infatti una stimolazione dell'attività immunitaria cellulo-mediata, al fine di eliminare le cellule neoplastiche. L'utilizzo di inibitori dei checkpoint immunitari nei pazienti con tumori avanzati che hanno ricevuto un trapianto potrebbe portare a miglioramenti nei risultati terapeutici, ma questo è evidentemente correlato ad un elevato rischio di rigetto [72-74].

Per i pazienti che hanno necessitato di terapie immunosoppressive, alcuni studi suggeriscono che l'efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) non risulti eccessivamente influenzata [74-77]. Tuttavia, altri lavori indicano che l'uso precoce di corticosteroidi o l'adozione di terapie immunosoppressive insieme ai corticosteroidi siano associati ad esiti di sopravvivenza più sfavorevoli [78, 79]. Inoltre, nel valutare la possibilità di un nuovo trattamento con immunoterapia per pazienti che abbiano sperimentato eventi avversi immunomediati (irAE), l'uso simultaneo di terapie immunosoppressive è collegato a una ridotta efficacia dell'ICI. Per questo è comune pratica quella di ridurre o sospendere totalmente la terapia immunodepressiva in corso di terapia con questi farmaci, conferendo quindi un netto incremento del rischio di rigetto dell'allotrapianto.

Risultano in corso al momento attuale diversi trial clinici indirizzati proprio a chiarire la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci nei pazienti portatori di trapianto di organo solido, alcuni dei quali mirano a valutarne gli outcome in seguito al mantenimento della terapia ID invariata (*ACTRN12617000741381*, *NCT03816332*, *NCT04339062*, *NCT03966209*, *NCT04721132*).

Conclusione

Non è un compito semplice quello di trovare il giusto equilibrio tra grado efficace di immunosoppressione e basso rischio oncologico. Questa è una sfida quotidiana per il nefrologo trapiantologo, che spesso deve adottare delle scelte terapeutiche di grande peso clinico in assenza di chiare indicazioni da parte delle linee guida. Sono quindi indispensabili ulteriori studi specificatamente rivolti alla popolazione trapiantata, che permettano una migliore comprensione del problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Riella LV. Understanding the causes of mortality post-transplantation – there is more than meets the eye. *J Bras Nefrol.* 2018 Apr-Jun;40(2):102-104. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0002-0003>.
2. Ying T, Shi B, Kelly PJ, et al. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec;31(12):2887-2899. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050566>.
3. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013 Mar 15;132(6):1429-38. <https://doi.org/10.1002/ijc.27765>.
4. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):905-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x>.
5. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(2):336-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.013>.
6. Piselli P, Serraino D, Cimaglia C, et al. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Variation in Post-Transplant Cancer Incidence among Italian Kidney Transplant Recipients over a 25-Year Period. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 20;15(4):1347. <https://doi.org/10.3390/cancers15041347>.
7. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011 Nov 2;306(17):1891-901. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>.
8. 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. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.07.003>.
9. Dahle DO, Skauby M, Langberg CW, et al. Renal Cell Carcinoma and Kidney Transplantation: A Narrative Review. *Transplantation.* 2022 Jan 1;106(1):e52-e63. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003762>.
10. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Mar;30(3):471-480. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018090906>.
11. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol.* 2016 Apr;2(4):463-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5137>.
12. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2140-51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x>.
13. Kliem V, Thon W, Krautzig S, et al. High mortality from urothelial carcinoma despite regular tumor screening in patients with analgesic nephropathy after renal transplantation. *Transpl Int.* 1996;9(3):231-5. <https://doi.org/10.1007/BF00335391>.
14. Kanaan N, Hassoun Z, Raggi C, et al. Long-term Outcome of Kidney Recipients Transplanted for Aristolochic Acid Nephropathy. *Transplantation.* 2016 Feb;100(2):416-21. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000941>.
15. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998 Feb 28;351(9103):623-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08496-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08496-1).
16. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2015 May;99(5):1043-50. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000469>.
17. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ, et al. HLA and Risk of Diffuse Large B cell Lymphoma After Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2016 Nov;100(11):2453-2460. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001025>.
18. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-64. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba>.
19. Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III222-7. https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-222.
20. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999 Feb 11;397(6719):530-4. <https://doi.org/10.1038/17401>.
21. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet.* 1993 Dec 18-25;342(8886-8887):1514-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)80084-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80084-4).
22. Shihab FS, Bennett WM, Isaac J, et al. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth

- factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2003 Feb;63(2):522-33. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00757.x>.
23. Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004 Jun 27;77(12):1777-82. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000120181.89206.54>.
 24. Imao T, Ichimaru N, Takahara S, et al. Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients. *Cancer.* 2007 May 15;109(10):2109-15. <https://doi.org/10.1002/cncr.22636>.
 25. Myron Kauffman H, McBride MA, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation.* 2002 Aug 15;74(3):358-62. <https://doi.org/10.1097/00007890-200208150-00011>.
 26. Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation.* 2012 Dec 27;94(12):1200-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318272df41>.
 27. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, et al. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* 2013 Oct;13(10):2645-52. <https://doi.org/10.1111/ajt.12430>.
 28. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. <https://doi.org/10.1097/tp.00000000000003136>.
 29. Wong G, Staplin N, Emberson J, et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer.* 2016 Jul 16;16:488. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2532-6>.
 30. Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, et al. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: a population-based case-control study. *BMC Nephrol.* 2012 Jul 26;13:65. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-65>.
 31. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2823-31. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>.
 32. Inamoto H, Ozaki R, Matsuzaki T, et al. Incidence and mortality patterns of malignancy and factors affecting the risk of malignancy in dialysis patients. *Nephron.* 1991;59(4):611-7. <https://doi.org/10.1159/000186652>.
 33. Al-Adra DP, Hammel L, Roberts J, et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. *Am J Transplant.* 2021 Feb;21(2):460-474. <https://doi.org/10.1111/ajt.16318>.
 34. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010 Feb;77(4):299-311. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>.
 35. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11 Suppl 15:S1-86.
 36. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al. Skin cancer in organ transplant recipients—where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2192-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02386.x>.
 37. Park CK, Fung K, Austin PC, et al. Incidence and Risk Factors of Keratinocyte Carcinoma After First Solid Organ Transplant in Ontario, Canada. *JAMA Dermatol.* 2019 Sep 1;155(9):1041-1048. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0692>.
 38. Iannacone MR, Sinnya S, Pandeya N, et al; STAR Study. Prevalence of Skin Cancer and Related Skin Tumors in High-Risk Kidney and Liver Transplant Recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 2016 Jul;136(7):1382-1386. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.804>.
 39. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017 Mar 1;153(3):296-303. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4920>. Erratum in: *JAMA Dermatol.* 2017 Mar 1;153(3):357.
 40. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017 Oct;17(10):2509-2530. <https://doi.org/10.1111/ajt.14382>. Epub 2017 Sep 14.
 41. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1681-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022137>.
 42. Greenberg JN, Zwald FO. Management of Skin Cancer in Solid-organ Transplant Recipients: A Multidisciplinary Approach. *Dermatol Clin.* 2011 Apr;29(2):231-41, ix. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.02.004>.
 43. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;3 Suppl 2(Suppl 2):S87-S100. <https://doi.org/10.2215/CJN.03320807>.
 44. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al. Incidence of post-transplant malignancy among

- 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant*. 1996 Jun;10(3):248-55.
45. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B>.
 46. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Jan;4(1):87-93. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00274.x>.
 47. Marks WH, Ilsley JN, Dharnidharka VR. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in kidney and heart transplant recipients receiving thymoglobulin: a systematic review. *Transplant Proc*. 2011 Jun;43(5):1395-404. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.036>.
 48. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76(3):597-602. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B>.
 49. Herman M, Weinstein T, Korzets A, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med*. 2001 Jan;137(1):14-20. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.111469>.
 50. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):623-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08496-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08496-1).
 51. Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, et al. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):396-9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.00021.x>.
 52. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science*. 1996 Aug 23;273(5278):1109-11. <https://doi.org/10.1126/science.273.5278.1109>.
 53. Offman J, Opelz G, Doehler B, et al. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):822-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-3938>.
 54. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Oct;25(10):1186-91. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.06.010>.
 55. Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01125.x>.
 56. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, et al; TUMORAPA Study Group. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2612-2620. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6691>.
 57. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014 Nov 24;349:g6679. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6679>.
 58. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):128-35. <https://doi.org/10.1038/nm0202-128>.
 59. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):771-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002112>.
 60. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb;17(2):581-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090993>.
 61. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004 Mar 15;77(5):760-2. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b>.
 62. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(6):749-58. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000173770.42403.f7>.
 63. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*.

- 2015 Sep;4(9):1448-59.
<https://doi.org/10.1002/cam4.487>.
64. Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015 Jan;15(1):129-36.
<https://doi.org/10.1111/ajt.12969>.
 65. Lim WH, Eris J, Kanellis J, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014 Sep;14(9):2106-19.
<https://doi.org/10.1111/ajt.12795>.
 66. Lim LM, Kung LF, Kuo MC, Huang AM, Kuo HT. Timing of mTORI usage and outcomes in kidney transplant recipients. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 9;18(5):1179-1184.
<https://doi.org/10.7150/ijms.53655>.
 67. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010 Mar;10(3):535-46.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x>.
 68. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):333-43.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506027>.
 Erratum in: *N Engl J Med.* 2016 Feb 18;374(7):698.
 69. Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr;82(4):996-998.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.070>.
 70. Bia M, Adey DB, Bloom RD, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010 Aug;56(2):189-218.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.04.010>.
 71. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021 Jan 24;16:223-249.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>.
 72. Cui X, Yan C, Xu Y, et al. Allograft rejection following immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients: A safety analysis from a literature review and a pharmacovigilance system. *Cancer Med.* 2023 Mar;12(5):5181-5194.
<https://doi.org/10.1002/cam4.5394>.
 73. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Systematic Review of the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Among Kidney Transplant Patients. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 7;5(2):149-158.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.015>.
 74. Rüniger A, Schadendorf D, Hauschild A, et al. Immune checkpoint blockade for organ-transplant recipients with cancer: A review. *Eur J Cancer.* 2022 Nov;175:326-335.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.010>.
 75. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3193-8.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448>.
 76. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, et al; Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Organ Transplant Consortium. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int.* 2021 Jul;100(1):196-205.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015>.
 77. Carroll RP, Boyer M, GebSKI V, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1078-1086. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00368-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00368-0).
 78. Bai X, Hu J, Betof Warner A, et al. Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAE Is Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy. *Clin Cancer Res.* 2021 Nov 1;27(21):5993-6000.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1283>.
 79. van Not OJ, Verheijden RJ, van den Eertwegh AJM, et al. Association of Immune-Related Adverse Event Management With Survival in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol.* 2022 Dec 1;8(12):1794-1801.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5041>.