



HAL
open science

Le devenir des patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer solide en pré-greffe

Clémence Petit

► **To cite this version:**

Clémence Petit. Le devenir des patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer solide en pré-greffe. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03921082

HAL Id: dumas-03921082

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921082>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

NEPHROLOGIE

par

Clémence PETIT

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2022

**LE DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RENALUX AVEC UN
ANTECEDENT DE CANCER SOLIDE EN PRE-GREFFE**

Présidente : Professeur Magali GIRAL

Directeur de thèse : Professeur Jacques DANTAL

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jacques Dantal. Je le remercie de m'avoir encadré, orienté et conseillé dans ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail : Madame le Professeur Magali Giral, Monsieur le Professeur Georges Karam, Madame le Docteur Sabine Pattier, Madame le Docteur Marie Robert.

Je remercie les différents intervenants et toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse : Madame Clarisse Kerleau pour l'extraction des données, Madame Marine Lorent pour la réalisation des statistiques.

Merci à Yann, Camille et Sophie d'avoir relu ma thèse.

Merci à l'équipe médicale de Néphrologie pour leur présence, leur encadrement et leurs réponses à mes questions depuis le premier semestre.

Merci à ma famille d'être présente en ce jour spécial, merci de leur soutien pendant ces longues années d'études.

Merci à Yann, de m'avoir supporté pendant la dernière ligne droite avant cette thèse.

Merci à Aurélie, Pauline, Héloïse et Lise, la fine équipe depuis la primaire.

Merci à Alice, Rosine, Nicolas, bientôt le voyage de fin d'étude.

Merci à la Team HD et à leur +1 pour tous les moments partagés ensemble depuis le 1^{er} semestre. A la coloc Disney et à PA qui a résisté à 4 ans de colocation.

Merci à Thibault, le co-interne des premiers instants, hâte de se retrouver en stage.

Merci aux Baster 2, pour l'entraînement intense au babyfoot.

Table des matières

Introduction	3
1/ Généralités sur les cancers dans la population générale	3
2/ Généralités sur les cancers chez les patients avec une maladie rénale chronique	4
3/ Généralités sur les cancers chez les patients transplantés rénaux	5
4/ Généralités sur les cancers chez les patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer en pré transplantation (CPréTx)	11
Objectifs	12
Materials and Methods	12
1/ Study population	12
2/ Available data	12
3/ Post-transplantation outcomes	13
4/ Statistical analysis	13
Results	14
Discussion	24
Conclusion	27
Bibliography	28
SUPPLEMENTAL	34
ANNEXE	44

Introduction

1/ Généralités sur les cancers dans la population générale

En France, la prévalence des personnes vivant avec un cancer était de 3,8 millions en 2017. Grâce à une prise en charge précoce favorisée par le dépistage et au développement de nouveaux traitements individualisés, la mortalité liée au cancer, entre 1990 et 2018, a baissé de 0,8% chez la femme et de 1,8% chez l'homme. Les cancers du sein et des poumons sont les cancers dont la mortalité est la plus élevée, respectivement chez la femme et l'homme. Par ailleurs, l'incidence des cancers continue de croître chez la femme alors qu'elle reste relativement stable chez l'homme. Parmi les cancers les plus fréquents, nous observons le cancer pulmonaire et colorectal pour les deux sexes, le cancer du sein chez la femme et celui de la prostate chez l'homme (1,2).

L'incidence du cancer augmente avec l'âge et est plus importante chez les personnes de sexe masculin. L'alcool et le tabac, étaient responsables respectivement de 20 % et 8% des cancers incidents en 2015 (3). L'exposition tabagique est un facteur de risque connu pour les cancers bronchiques mais aussi ORL, des lèvres, du rein et des voies urinaires (4). Le diabète, le syndrome métabolique et l'alcool sont associés à un risque accru de développer un carcinome hépato-cellulaire (CHC) (5). L'exposition solaire et le phototype sont des facteurs de risque majeur de développement pour les cancers cutanées non mélaniques (NMSC) et les mélanomes (6). La présence d'antécédents familiaux (sein, colon...) doit être connue et permet d'orienter le suivi.

Avec le vieillissement de la population, le nombre de personne avec un antécédent de cancer augmente. Ces patients présentent fréquemment des comorbidités dont l'insuffisance rénale. En effet, une étude rapportait un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 90ml/min (MDRD) chez 53% des patients traités pour un cancer solide et même inférieur à 60ml/min chez 6% d'entre eux (7). Ainsi, certains patients évolueront vers l'insuffisance rénale terminale (DFG <15ml/min) et seront de futurs candidats à la transplantation.

2/ Généralités sur les cancers chez les patients avec une maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie soit par une baisse du DFG inférieur à 60ml/min/1.73m², soit par une anomalie rénale morphologique ou histologique cliniquement significative, soit par une anomalie de la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale. La MRC est un facteur de risque de cancer. En effet, il est estimé que le risque de développer un cancer est 1,2 fois supérieur à la population sans MRC (8). Ce risque se majore avec le déclin de la fonction rénale, ainsi à chaque baisse de 10ml/min du DFG, il augmente de 29% et devient maximal pour les DFG inférieurs à 40ml/min pour les patients de plus de 50 ans (9). Il concerne majoritairement les cancers du rein et des voies urinaires (10).

Chez les patients dialysés, l'incidence des cancers est également augmentée avec un risque global à 1,3 par rapport à la population générale et plus particulièrement pour les cancers de la langue, des lèvres, du col de l'utérus, du foie, du poumon, de la thyroïde, les lymphomes et le sarcome de Kaposi (11). Certains de ces cancers sont viro-induits et sont favorisés par l'immunodépression induite par le syndrome urémique et l'inflammation chronique (12,13). En France, le taux de cancer actif chez les patients dialysés est passé de 8% en 2006 à 11% en 2019 (14,15). Ainsi, 16% des patients contre-indiqués pour une greffe, le sont pour un cancer actif ou un cancer récent en rémission et dont le délai a été jugé insuffisant pour permettre une immunosuppression lors de la transplantation (16). La durée de dialyse avant la transplantation est également un facteur de risque de cancer en post transplantation (CPostTx) (17). Depuis plusieurs années, grâce à l'amélioration des thérapies anticancéreuses, le pronostic des cancers est meilleur. Le nombre de patients candidats à la transplantation avec un antécédent de cancer augmente comme observé dans les cohortes américaines, ces patients représentaient moins de 1% des transplantés rénaux en 1994 contre 8% en 2016 (18).

3/ Généralités sur les cancers chez les patients transplantés rénaux

Les patients transplantés d'organe solide ont un risque tumoral 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale de même sexe et âge, quel que soit l'origine géographique des données (Etats-Unis, Canada, Europe, Australie/Nouvelle-Zélande) en excluant les NMSC (19–22). Le rapport d'incidence standardisé (SIR) est d'autant plus important que les patients sont jeunes, ainsi la fréquence du cancer chez les enfants transplantés est 15 à 30 fois plus élevée comparée aux autres enfants (23,24). Chez les plus de 65 ans, le SIR se rapproche de la population générale, mais reste toujours de 2. Par exemple, l'incidence du cancer chez une femme transplantée de 25 ans équivaut à celui d'une femme de 55 ans dans la population générale (24). Le risque tumoral est variable en fonction du type de cancer. Il est proche de la population générale pour le cancer de la prostate, du sein, des ovaires et du col de l'utérus non invasif (Figure 1). Alors que, pour le sarcome de Kaposi, les lymphomes non Hodgkiniens (NHL), les cancers des lèvres, du rein, de l'anus et les NMSC, les SIR sont supérieurs à 5 (20). Le SIR est intermédiaire pour les mélanomes, les cancers de la thyroïde, des poumons, colorectaux, urothéliaux. (25,26).

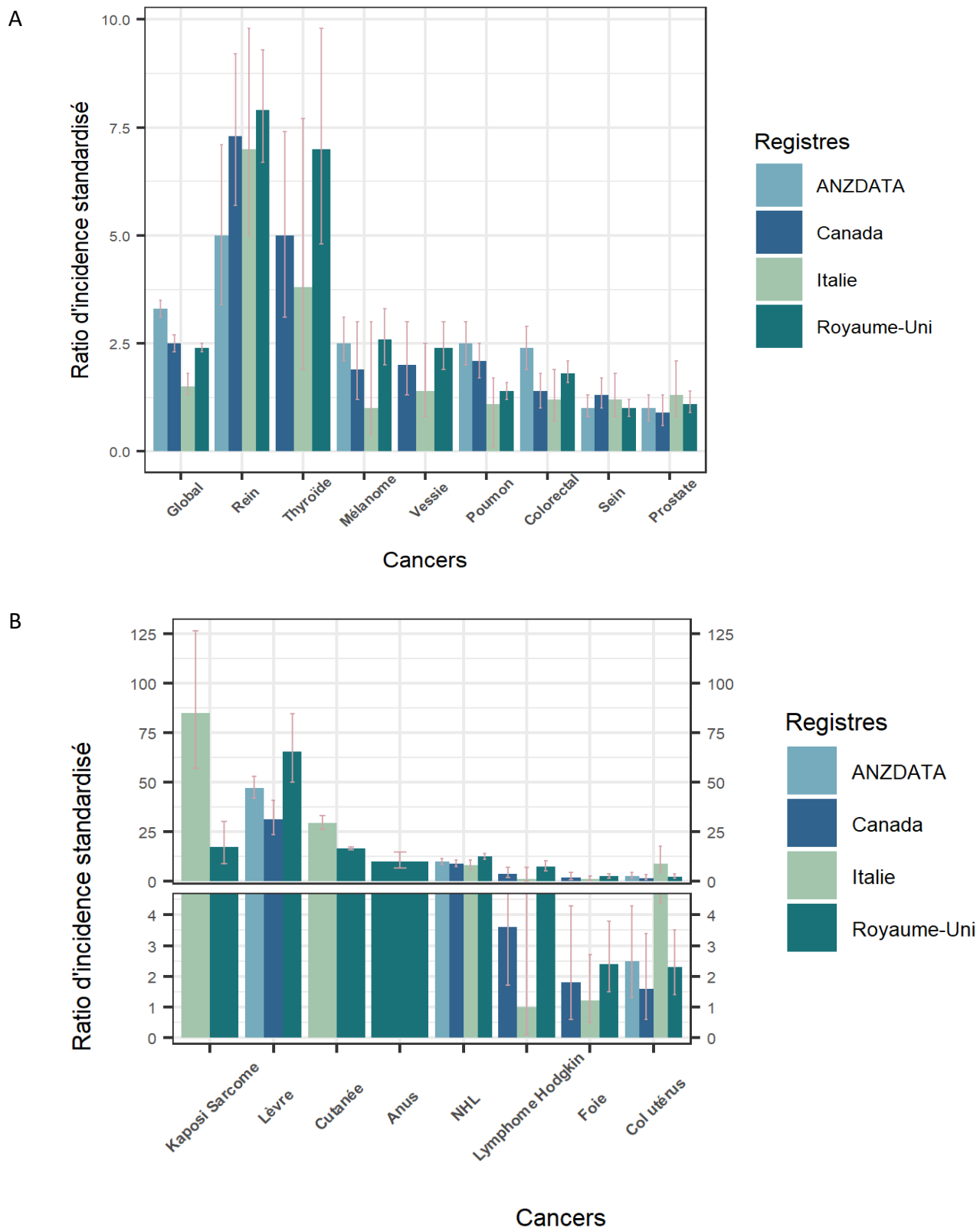


Figure 1 : Ratio d'incidence standardisé des cancers en post transplantation rénale en fonction des différents registres. A : Cancers non viro-induits, B : Cancers viro-induits/immunologiques (11,21,26,27)

ANZDATA : Australie/Nouvelle-Zélande, NHL: Lymphome non Hogklinien

Le pronostic des cancers en post transplantation (CPostTx) est plus péjoratif que dans la population générale (28). La prise en charge oncologique des patients avec un CPostTx devrait être la plus proche de celle effectuée dans la population générale, cependant il n'est parfois pas possible de proposer le traitement optimal en raison du niveau de fonctionnement du greffon (insuffisance rénale) ou du risque de perte du greffon (néphrotoxicité ou rejet). Par exemple, les immunothérapies par les inhibiteurs de check point (principalement les anticorps monoclonaux anti PD1, anti PDL1 et les anti CTLA4) sont associées à une stimulation de l'auto-immunité dans la population générale et à environ 40 % de rejet, d'apparition rapide après le début de l'immunothérapie, chez les receveurs d'organe solide (29). Les cancers sont ainsi devenus la seconde cause de mortalité après les causes cardio-vasculaires chez les patients transplantés rénaux (30). Avec l'âge, la mortalité liée au cancer augmente : 0,8 % avant 50 ans, 2,5 % entre 50 et 59 ans, 4,8 % entre 60 et 69 ans, 6,5 % entre 70 et 79 ans puis 9,1 % après 80 ans (31). Les causes principales de mortalité avant 50 ans sont le cancer rénal, pulmonaire et le lymphome, puis après 50 ans s'ajoute la mortalité liée aux cancers digestifs et après 70 ans, celle liée aux cancers du sein, de la prostate et de la peau. Le rapport de mortalité standardisé (SMR) est 2 à 3 fois plus élevé chez les patients transplantés comparé à la population générale, notamment chez les moins de 50 ans (32,33). Le lymphome non Hodgkinien, le cancer du rein, le mélanome et la thyroïde ont un taux de mortalité 5 à 10 fois plus important que dans la population générale (Figure 2) (32,34,35).

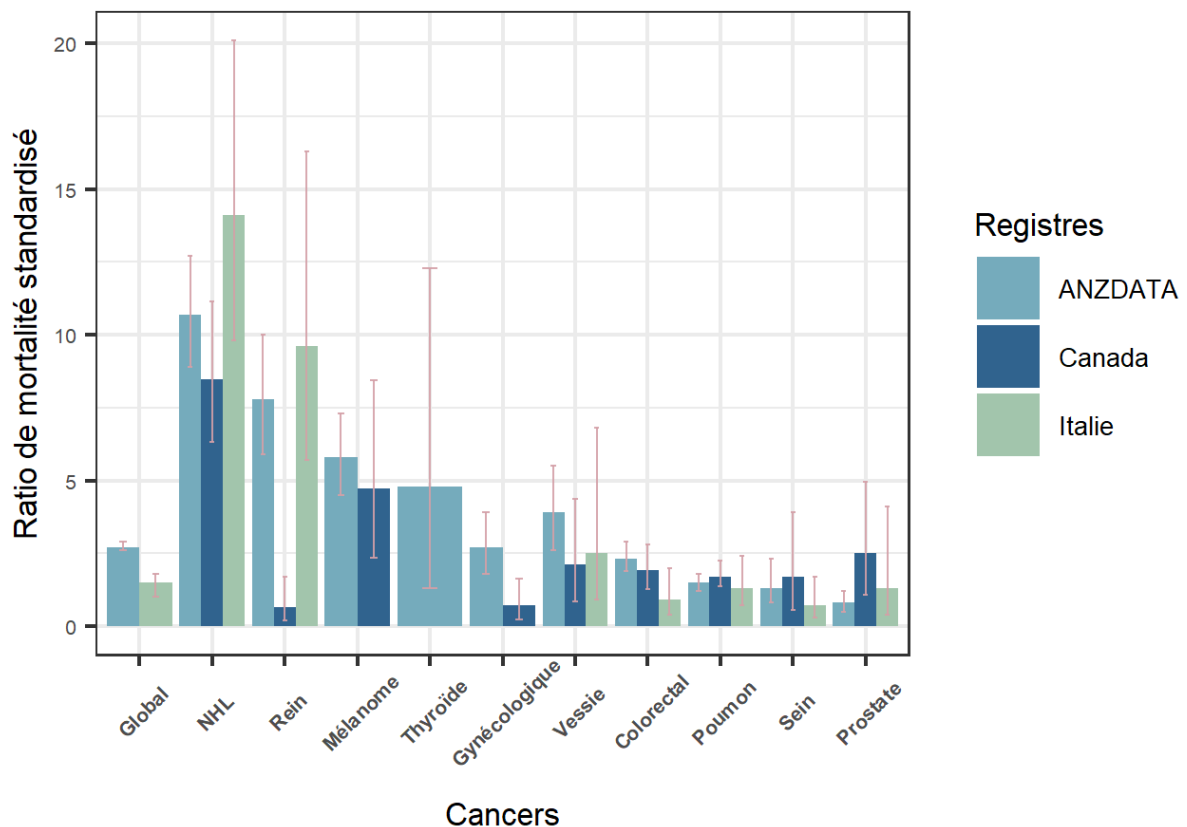


Figure 2 : Rapport de mortalité standardisé des cancers en post transplantation rénale en fonction des différents registres (32,34,35)

ANZDATA : Australie/Nouvelle-Zélande, NHL : Lymphome non Hogkinien

Les SIR et SMR élevés sont en parti liés aux traitements immunosuppresseurs. Certes, l'immunosuppression a permis d'améliorer la survie du greffon en post-transplantation (36), mais en parallèle, elle favorise le développement des CPostTx (37). En effet, l'une des caractéristiques principales du cancer est l'instabilité génétique des cellules tumorales, entraînant le développement de néo-antigène spécifique de la tumeur et pouvant déclencher la reconnaissance de la cellule tumorale par le lymphocyte T (38). Or, l'immunosuppression entraîne par définition une baisse de l'immunité, limitant le risque de rejet, mais diminue aussi les capacités d'immunosurveillance face aux cellules tumorales qui échappent ainsi au système immunitaire et progressent plus rapidement. L'implication du système immunitaire dans le développement tumoral est également retrouvée dans d'autres formes de déficit immunitaire : acquis avec le VIH/SIDA (39), primitif avec le déficit immunitaire humoral ou cellulaire. Cependant les types de cancers sont différents, avec moins de cancers cutanés observés par exemple (40,41).

En effet, le déficit immunitaire induit par l'immunosuppression augmente majoritairement le risque des cancers viro-induits (42). Les mécanismes des virus oncogéniques sont les mêmes que dans la population générale, ces virus ont la capacité de se disséminer de manière prolongée et d'échapper au système immunitaire pour entraîner une infection chronique. Ils permettent à la cellule infectée de proliférer et diminuent ses capacités d'apoptose, pouvant aboutir à une rupture de l'homéostasie. Le système immunitaire de l'hôte est alors dépassé et la cellule infectée devient une cellule tumorale (42). Les cancers viro-induits sont parmi les plus fréquents en post-transplantation, et sont associés à des infections chroniques ou des primo-infections par des virus oncogéniques tels que : l'Epstein-Barr Virus (EBV) et les pathologies lymphoprolifératives en post transplantation (PTLD) ; le papillomavirus humain (HPV) et les NMSC, les cancers de l'anus, du col utérin ; l'herpès virus humain 8 (HHV8) et le sarcome de Kaposi ; l'hépatite B et C et le carcinome hépatocellulaire ; le polyomavirus à cellules de Merkel et le carcinome de Merkel.

Le risque de CPostTx est variable en fonction du type, de la dose et de la durée de l'immunosuppression (43). Les traitements d'induction ou du rejet aigu par globulines antithymocyte (ATG) favorisent le développement des pathologies lymphoprolifératives (PTLD) en lien avec la déplétion des cellules lymphocytaires T, ce risque est réduit depuis la diminution des doses (44,45). A l'opposé, l'induction par inhibiteur du récepteur de l'interleukine 2 n'augmente pas le risque de CPostTx (46).

Il existe aussi un rôle direct des différents traitements immunosuppresseurs sur le développement d'un cancer en dehors de toute action sur le système immunitaire. Ainsi, la ciclosporine favorise directement la progression tumorale en raison d'altérations morphologiques, permettant une augmentation de la motilité cellulaire et une croissance indépendante de l'ancrage. In vivo, chez les souris déficiente en lymphocyte B, T et NK, la ciclosporine induit l'augmentation du nombre de métastases par la production de TGF- β (47) et ceci de manière indépendante de son effet sur les cellules immunitaires. Elle favorise, également, la croissance cellulaire via sa capacité à induire l'angiogenèse par l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et inhibe la capacité de réparation de l'ADN (48). Des effets similaires ont été mis en évidence avec le tacrolimus, un autre inhibiteur des calcineurines (CNI) (49).

L'azathioprine, moins utilisée depuis quelques années en post transplantation, est pourvoyeuse de cancers cutanés, en particulier lorsqu'elle est associée aux CNI, en raison de l'inhibition de la réparation de l'ADN. Cet effet est lié à l'accumulation de 6-thioguanine dans l'ADN des kératinocytes, qui associée à l'exposition aux ultraviolets, génèrent des dommages mutagènes de l'ADN (50,51).

A l'opposé, les inhibiteurs de mTOR semblent diminuer le risque de carcinome cutané non mélanique, aussi bien en prévention primaire que secondaire (52,53). L'introduction des inhibiteurs de mTOR en prévention secondaire chez des receveurs avec un cancer en post-transplantation permettrait d'augmenter leur survie, mais ces résultats restent à confirmer (54). La voie mTOR est essentielle dans la croissance et le métabolisme cellulaire à la fois dans les cellules normales et tumorales, elle est souvent hyperactivée dans les cellules tumorales. Ainsi, le blocage de cette voie, par des inhibiteurs de mTOR à fortes doses, a un effet anti-prolifératif et pro-apoptotique. A plus faible dose et aux concentrations utilisées en transplantation, les inhibiteurs de mTOR bloquent l'angiogenèse, en inhibant la synthèse et la réponse au VEGF en particulier, ce qui explique leur intérêt dans la prise en charge de la maladie de Kaposi à son stade initial (55).

Le mycophénolate mofétil, très utilisé en post transplantation, réduit le nombre de cellules tumorales in vitro en inhibant la croissance cellulaire et l'angiogenèse mais son action anti-tumorale in vivo est marginale (56). A forte dose, il favorise le développement de carcinome épidermoïde, particulièrement après une utilisation prolongée (supérieur à 5 ans) (57).

Le belatacept est un inhibiteur de l'activation des lymphocytes T via un blocage sélectif de sa co-stimulation, il empêche la formation de nouveau lymphocyte T allo-spécifique. Il est contre-indiqué chez les patients avec une sérologie EBV négative, suite à l'observation d'une augmentation du risque de développement de PTLD avec en particulier des formes touchant le système nerveux central chez ces patients (58). Le belatacept semble notamment réduire le risque de cancer cutané en prévention secondaire (59).

4/ Généralités sur les cancers chez les patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer en pré transplantation (CPréTx)

Les patients présentant un antécédent de cancer avant la transplantation ont un risque de récurrence évalué historiquement par Penn et al à 21% (registre déclaratif) et plus récemment entre 2 et 5% (registres nationaux) (18,60,61). Ainsi, le CPréTx a longtemps été considéré comme une contre-indication relative à la greffe, les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) recommandaient une période d'attente avant de proposer une éventuelle transplantation, allant de 2 à 5 ans après la rémission en fonction du type et du stade du cancer (62,63). En 2020, une conférence de consensus a tenté d'établir des recommandations plus détaillées pour aider à évaluer le temps d'attente le plus adapté avant la transplantation rénale (64) (tableau 1 en annexe).

En plus du risque de récurrence, les patients avec un CPréTx ont un risque accru de développer un CPostTx de novo (autre type de cancer), avec un hazard ratio entre 1,28 et 1,89 (65). Cependant, en fonction du type de CPréTx, les risques sont variables. L'étude de Linvingston-Rosanoff et al suggère un risque de CPostTx plus faible chez les patients avec un antécédent de cancer solide (HR à 1,41 [1,32-1,51]) par rapport aux autres types de CPréTx (cancers cutanés non mélaniques HR 2,53 [2,32-2,75], mélanome HR 2,02 [1,75-2,33], cancers hématologiques HR 2,62 [2,20-3,12]) (18).

Concernant la mortalité globale et spécifique aux cancers, elle est augmentée chez les transplantés d'organe solide avec un CpréTx (HR 1,51 [1,27-1,81] et HR 3,13 [2,29-4,27] respectivement) (19). Néanmoins, chez les transplantés rénaux avec un CpréTx, la mortalité globale est comparable à celle sans CpréTx, et la mortalité spécifique aux cancers reste plus élevée avec un HR à 1,97 [1,51-2,56] (66).

Malgré ces risques, la part des transplantés rénaux avec un antécédent de cancer a augmenté, elle était inférieure à 1% en 1994 aux Etats-Unis et est passée à 8% en 2016 (18). En effet, la transplantation est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale, avec une mortalité plus faible et une meilleure qualité de vie, comparée à la dialyse chronique (67,68).

Objectifs

La prise en charge en transplantation des patients avec un antécédent de cancer est en augmentation et constitue un véritable enjeu, néanmoins les recommandations sont basées sur des avis d'experts et s'appuient sur des études anciennes (37,62). Notre objectif était de réaliser la première étude française sur le devenir des patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer solide, en fonction du type de cancer et du délai entre le cancer et la transplantation.

Materials and Methods

1/ Study population

Our study was retrospective, multicentric, limited to transplantations performed from January 2000 to December 2019. The included patients were older than 18 years. Multi-organ transplants were not included. Our population of interest had an history of solid cancer prior to transplantation. Patients with an history of haemopathy or skin cancer, including melanoma, were not included. Patients whose pretransplant cancer status was unknown or date of pretransplant cancer diagnosis is unknown were excluded from the analysis.

Data were extracted from the French prospective DIVAT cohort (www.divat.fr, French Research Ministry: RC12_0452, last agreement No 13 334, No CNIL for the cohort: 891735) composed of kidney transplant recipients followed in Nantes, Montpellier, Nancy, Lyon, and Nice University Hospitals. The quality of the DIVAT data bank is validated by a center audit.

2/ Available data

Donor variables extracted from the database were age, sex and donor type (living or deceased including heart or non-heart beating donors). Recipient characteristics at baseline were age, sex, body mass index (BMI), blood group, initial renal disease, comorbidities prior to transplantation (diabetes, hypertension, dyslipidemia, neoplasia, cardiovascular, urologic history), history of smoking, duration on waiting list before transplantation, duration under dialysis before transplantation, pre-transplant immunization (anti-class I or class II Human

Leucocyte Antigen – HLA), pretransplant Donor Specific Antibody (DSA). Transplantation parameters were year, rank, cold ischemia time (CIT), number of HLA-A-B-DR incompatibilities, induction therapy (depleting or not) and initial maintenance therapy (Calcineurin inhibitors (CNI), mTOR inhibitors, antiproliferative drugs and corticosteroids). Any occurrence of cancer (including non-solid cancer, squamous cells and basal cells skin cancers) during the follow-up was also collected.

In case of cancer affecting the same organ as the pre-TM, we considered the cancer as a recurrence.

We divided our population into 4 groups, according to 1) time between the diagnosis of the last cancer and the date of transplantation, more or less 5 years and 2) risk of mortality, high and low-risk. The high-risk cancer group included digestive, lung, gynaecological, breast, neurological and urinary tract cancers. Kidney, male genitals organs, endocrine, ENT and bone cancers were in the low-risk group (64,69,70).

3/ Post-transplantation outcomes

The different outcomes were patient survival (return to dialysis and pre-emptive re-transplantation were right-censored), patient survival cancer-specific (others deaths were right-censored), graft survival (defined by the time between the transplantation and the first event between return to dialysis, pre-emptive re-transplantation or death), death-censored graft survival (deaths with a functioning graft were right-censored) and neoplastic complication free survival (return to dialysis, pre-emptive re-transplantation and death were right-censored).

4/ Statistical analysis

The characteristics between the groups of recipients with and without pre-transplant malignancy (pre-TM) were compared using Chi-square tests for categorical variables and Student t-tests for continuous variables. Survival curves were obtained by using the Kaplan-Meier estimator (71). To further compare the outcomes and to consider possible confounders, cause-specific Cox models (72) were used for times-to-event. Variables

significantly associated with both the outcome and the pretransplant cancer status in univariate regressions were retained ($p < 0.20$) in the multivariable models. The log-linearity assumption was automatically checked: rejection of this assumption occurred when the Bayesian Information Criterion decreased using natural spline transformation compared to the inclusion of the covariate in its natural scale. In cases of violation, variables were categorized. Hazard proportionality was checked by plotting log-minus-log survival curves according to the two groups of interest and studying the Schoenfeld residuals (73). All the models were also adjusted on center (baseline hazard stratification for the Cox regressions). All analyses were performed using the 4.0.3 version of the R software (74).

Results

Between January 2000 and December 2019, 9,276 kidney transplants were performed in the University Hospitals of Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes and Nice. Transplants with an history of haematological cancer ($n=56$), skin cancer ($n=295$) or both ($n=5$) were not included. A total of 616 transplants had an history of solid cancer for which the year of cancer diagnosis was known (80 transplants were excluded).

Table 1 : Population characteristics

	Whole sample (n=8836)			Recipients without pretransplant malignancy (n=8220)			Recipients with pretransplant malignancy (n=616)			p-value
	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	
Recipient age (years)	0	50.99	12.20	0	50.36	14.11	0	59.43	12.66	<0.0001
Recipient BMI (kg/m ²)	106	24.63	4.50	100	24.60	4.52	6	25.08	4.27	0.0083
Donor age (years)	64	51.44	16.29	61	50.87	16.19	3	59.01	15.66	<0.0001
Cold ischemia time (hours)	79	16.48	8.97	73	16.50	9.03	6	16.21	8.20	0.4102
Time between first dialysis and transplantation (years)	1215	3.26	3.35	1151	3.19	3.29	64	4.07	3.94	<0.0001
Time between waiting list registration and transplantation (years)	350	1.89	1.95	340	1.88	1.92	10	2.04	2.35	0.1046
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Transplantation year	0			0			0			<0.0001
2000-2005		1514	17.13		1453	17.68		61	9.90	
2005-2010		2028	22.95		1902	23.14		126	20.45	
2010-2015		2380	26.94		2198	26.74		182	29.55	
2015-2020		2914	32.98		2667	32.45		247	40.10	
Male recipient	0	5580	63.15	0	5197	63.22	0	383	62.18	0.6028
Retransplantation	1	1519	17.19	1	1392	16.94	0	127	20.62	0.0195
Potential recurrent initial disease	0	2550	28.86	0	2414	29.37	0	136	22.08	0.0001
History of diabetes	0	1434	16.23	0	1323	16.09	0	111	18.02	0.2115
History of dyslipidemia	0	3002	33.97	0	2744	33.38	0	258	41.88	<0.0001
History of HTA	0	7255	82.11	0	6739	81.98	0	516	83.77	0.2654
History of cardiovascular disease	0	3308	37.44	0	3010	36.62	0	298	48.38	<0.0001
History of uro-nephrologic	0	1147	12.98	0	955	11.62	0	192	31.17	<0.0001
History of smoking	3469			3231			238			0.0050
No		2123	39.56		1982	39.73		141	37.30	
Yes. deprived		1897	35.35		1736	34.80		161	42.59	
Yes. no deprived		1347	25.10		1271	25.48		76	20.11	
Male donor	30	5017	53.25	30	4689	57.25	0	328	53.25	0.0528
Deceased donor	0	7673	86.84	0	7126	86.69	0	547	88.80	0.1356
ABO mismatch	92	96	1.10	89	89	1.09	3	7	1.14	0.9136
Depleting induction	88	5123	58.56	80	4772	58.62	8	351	57.73	0.6661
Treatment at discharge										
Use of antiproliferative	0	8455	95.69	0	7863	95.66	0	592	96.10	0.5984
Use of CNI	88	8504	97.21	80	7910	97.17	8	594	97.70	0.4500
Use of mTOR	88	254	2.90	80	241	2.96	8	13	2.14	0.2439
Use of steroids	88	8231	94.09	80	7657	94.07	8	574	94.41	0.7305
Positive anticlass I immunization	1208	2233	29.27	1135	2063	29.12	73	170	31.31	0.2798
Positive anticlass II immunization	1769	1927	27.27	1677	1763	26.94	92	164	31.30	0.0313
HLA-A-B-DR mismatches > 4	216	1331	15.44	206	1205	15.04	10	126	20.79	0.0002
Positive DSA (day of transplantation)	3194	255	6.41	2999	228	4.37	195	27	6.41	0.0519

BMI: Body Mass Index, CNI: Calcineurin Inhibitors, DSA: Donor Specific Antibody

The average age at the time of transplant was 50.3 years (\pm 14.1) in the group without pre-TM and 59.4 years (\pm 12.7) in the group with pre-TM (Table 1). More than 60% of recipients were men. Between 2000 and 2005, only 4% of transplants recipients had an history of solid cancer, this percentage increases to 8.5% between 2015 and 2020.

It was a first transplant for 82.8% of the cohort. The pre-TM group had more cardiovascular and urological history ($p < 0.001$). The average dialysis time was longer in the pre-TM group (4.1 vs 3.2 years) while the average time on the transplant waiting list was comparable. The pre-TM group had higher immunization than the group without pre-TM, 31.3% patients had anti-class II antibodies ($p = 0.03$), 6.4% had pre-transplant DSA ($p = 0.05$) and HLA mismatch was more important ($p = 0.0002$). Treatment for induction and at discharge was comparable between the 2 groups.

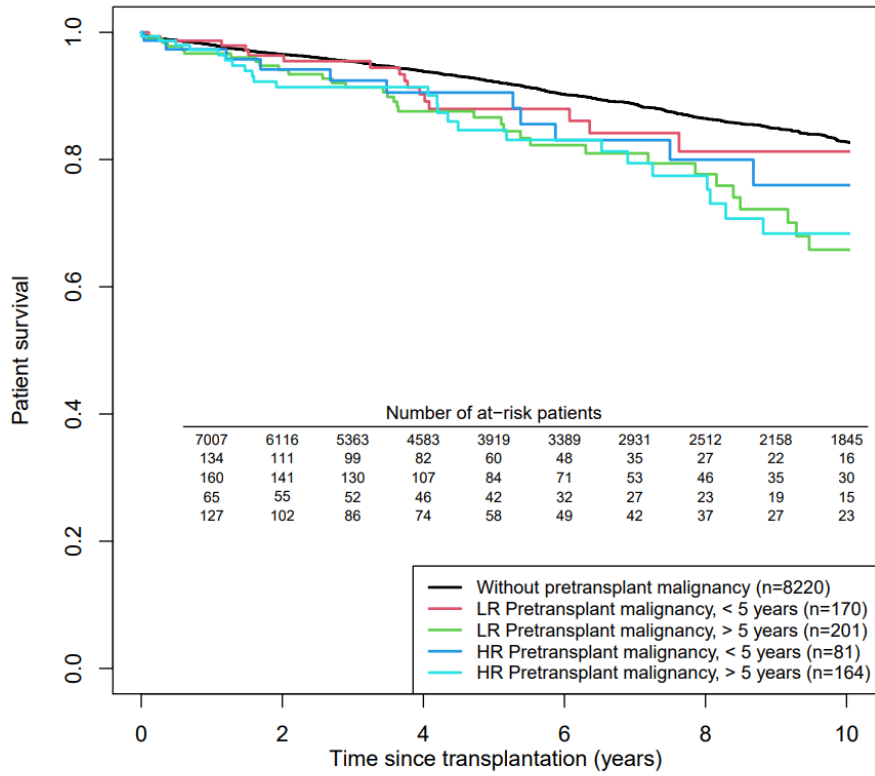
For 616 transplants, 664 pre-TM were reported, 42 transplants had more than one history of solid cancer. Kidney cancer ($n = 169$) and males genitals organs cancer ($n = 147$) were the most frequent, followed by breast cancer ($n = 78$) (Table 2). The time from pre-TM to transplant was less than 5 years for 41% of recipients with pre-TM (Table 1 supplemental).

Table 2 : Pre-tranplant malignancies characteristics

Cancer	n=664
Kidney	169
Male genitals organs	147
Breast	78
Endocrine	52
Gynaecological	52
Digestive	79
Urinary tract	39
ORL	16
Bones	15
Lung	8
Neurological	7
Other	2

Univariate analysis of all-cause and cancer-specific mortality found a significant difference between patients with pre-TM and those without (Figure 3). But after adjustment, survival of patients with a solid pre-TM was comparable between groups ($p = 0.87$), regardless of time (more or less 5 years) and risk cancer (high or low risk), as was cancer-specific mortality ($p = 0.46$) (Table 3, Table 2 and 3 in supplemental).

A.



B.

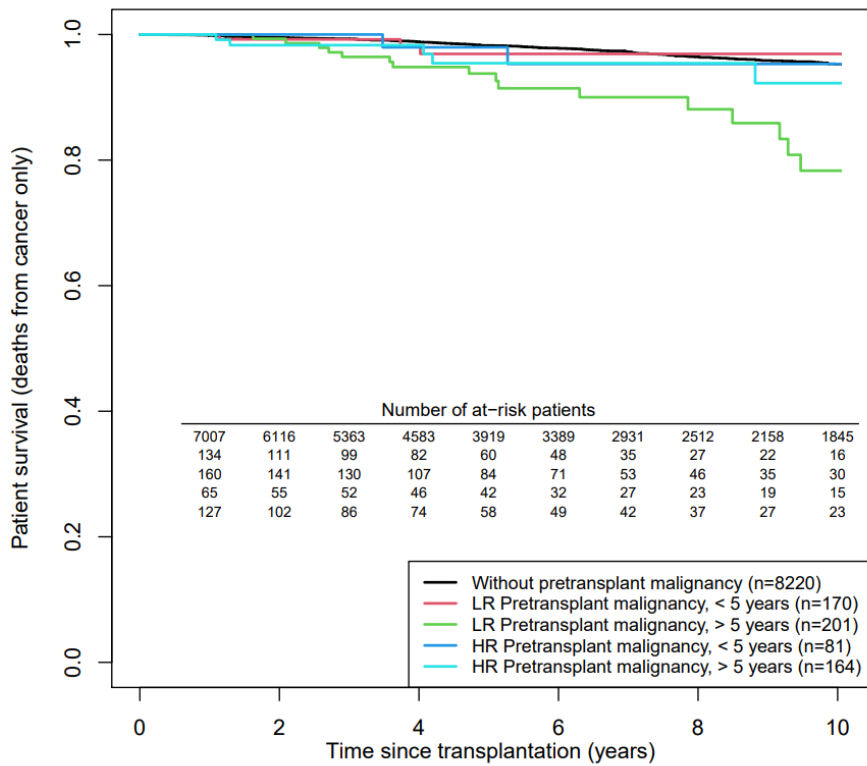


Figure 3: Patient survival in univariate analysis, A: All cause mortality, B: cancer-specific mortality

Table 3: Hazard ratios of multivariate Cox regression, with 95% CI and P value

	Patient survival \diamond		Patient survival cancer-specific \circ		Death-censored graft survival \square		Graft survival \bullet		Cancer complication free survival ∞	
Pre-TM		0.8658		0.4588		<0.0001		0.0106		0.0807
LR cancer, \leq 5 years	0.79	[0.47 ;1.33]	0.60	[0.19 ;1.88]	1.58	[1.10 ; 2.28]	1.24	[0.92 ; 1.68]	0.93	[0.64 ; 1.36]
LR cancer, $>$ 5 years	0.96	[0.66 ;1.41]	1.68	[0.92 ;3.06]	1.77	[1.31 ; 2.39]	1.42	[1.12 ; 1.80]	1.37	[1.03 ; 1.83]
HR cancer, \leq 5 years	1.02	[0.59 ;1.77]	0.98	[0.31 ;3.09]	0.76	[0.39 ; 1.47]	0.91	[0.60 ; 1.39]	1.02	[0.62 ; 1.68]
HR cancer, $>$ 5 years	0.86	[0.55 ;1.36]	1.06	[0.39 ;2.88]	1.81	[1.26 ; 2.59]	1.35	[1.02 ; 1.79]	1.48	[1.03 ; 2.12]

LR: low risk, HR: High risk. Patients without any pretransplant cancer served as reference served as reference

Adjustment variables:

\diamond Recipient's age, sex, and BMI, recipient's history (diabetes, cardiovascular disease), potential recurrent initial disease, transplantation year, time between first dialysis and transplantation, HLA mismatches, immunization anti HLA, donor type.

\circ Recipient's age, sex, and BMI, transplantation year, time between first dialysis and transplantation, HLA mismatches.

\square Recipient's age, sex, and BMI, recipient's history (diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease), potential recurrent initial disease, transplantation year, time between first dialysis and transplantation, HLA mismatches, immunization anti HLA, donor type, cold ischemia, initial maintenance treatment (calcineurin inhibitor).

\bullet Recipient's age, sex, and BMI, recipient's history (diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease), potential recurrent initial disease, transplantation year, time between first dialysis and transplantation, HLA mismatches, immunization anti HLA, donor type, cold ischemia, initial maintenance treatment (calcineurin inhibitor).

∞ Recipient's age, sex, and BMI, recipient's history (dyslipidemia, cardiovascular disease), recurrent initial disease, transplantation year, time between first dialysis and transplantation, HLA mismatches, donor type, induction treatment, initial maintenance treatment (calcineurin inhibitor, mycophenolic acid, mTOR inhibitor, corticosteroid therapy).

Death-censored graft survival was significantly lower in the pre-TM group but not in the high-risk group with a delay of less than 5 years (Table 3 and Table 4 supplemental). In patients with a pre-TM of more than 5 years, hazard ratio was 1.77 [1.31-2.39] for low-risk cancers, and 1.81 [1.26-2.59] for high-risk cancers. Difference was apparent in the first years after the transplant (Figure 4).

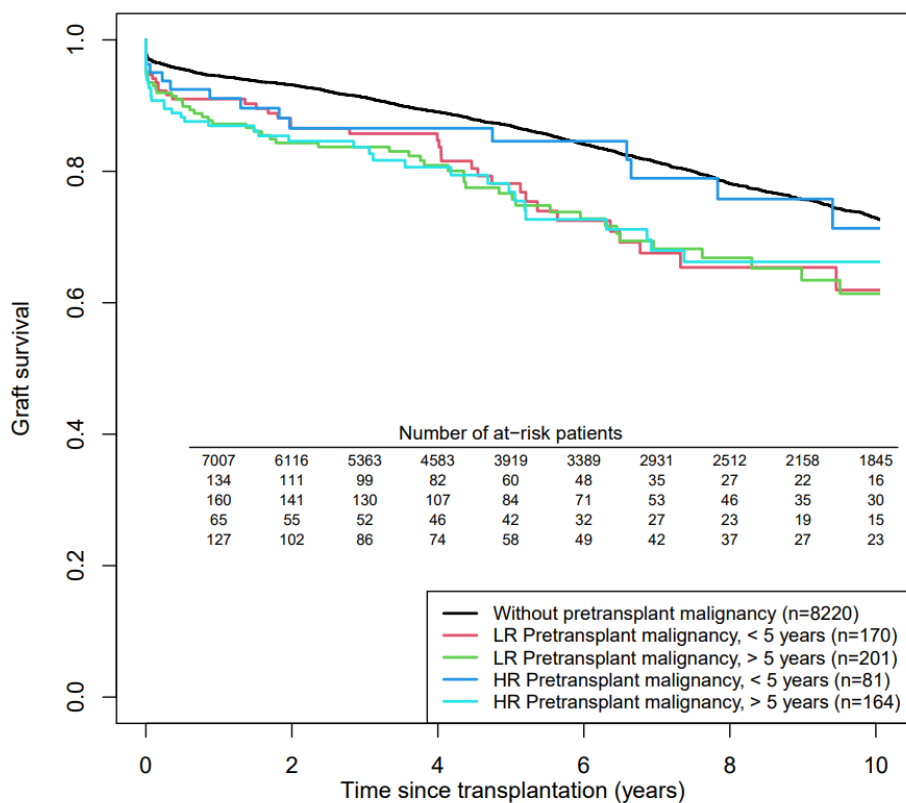


Figure 4: Death-censored graft survival in univariate analysis

Uncensored graft survival was significantly lower in pre-TM group with delay of more than 5 years, hazard ratio was 1.42 [1.12-1.80] for low-risk group and 1.35 [1.02-1.79] for high-risk group (Table 3 and Table 5 supplemental).

The groups with and without pre-TM had a similar rate of acute rejection, 24% and 21.8%, respectively. When graft biopsies were performed, they showed cellular and humoral rejection in equal measure between the 2 groups, and rejection treatments were performed in the same way (Table 6 supplemental). The occurrence of de novo DSA was 16.2% in the group without pre-TM and 14.8% in the group with. We also studied CNI residuals up to 3

years after transplantation and found that cyclosporine residuals were similar except at 3 months while tacrolimus residuals tended to be, between 0.5 and 1 ng/ml, lower in the pre-TM group (Table 4). The use of mTOR inhibitors was poorly reported in the database and we focused on Nantes cohort during the first year after transplantation (n=2703). At 6 months, 11% of recipients in the pre-TM group had mTOR inhibitors versus 3.6% in the group without pre-TM. Similarly, at 1 year, the rate of recipients with pre-TM under mTOR inhibitors was 19.3% versus 3.8% (Table 5). CMV and BK virus infections were higher in the pre-TM group but not significant.

Table 4: Mean of residuals of CNI after transplantation

	Mean of residuals (ng/ml)			
	Recipients without pretransplant malignancy		Recipients with pretransplant malignancy	
	cyclosporine	tacrolimus	cyclosporine	tacrolimus
3 months	201.64	9.31	157.24	7.48
6 months	166.59	8.49	141.58	7.84
1 year	143.25	7.82	142.28	7.17
2 years	127.02	7.47	133.31	7.08
3 years	120.14	7.40	130.92	6.74

Table 5: Use of mTOR inhibitors on the first year after transplantation

	Nantes sample (n=2703)			Recipients without pretransplant malignancy (n=2485)			Recipients with pretransplant malignancy (n=218)		
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%
mTOR at 3 months	259	77	2.8	240	61	2.5	19	16	7.3
mTOR at 6 months	295	114	4.2	270	90	3.6	25	24	11
mTOR at 12 months	267	137	5.1	236	95	3.8	31	42	19.3

Post-transplant malignancy (post-TM) was more common in groups with a delay between cancer diagnosis and transplantation of more than 5 years for both low-risk cancers and high-risk cancers groups (HR 1.37 [1.03-1.83] and 1.48 [1.03-2.12] respectively) (Table 3 and table 7 supplemental). The average occurrence of post-TM was 5 years (Figure 5).

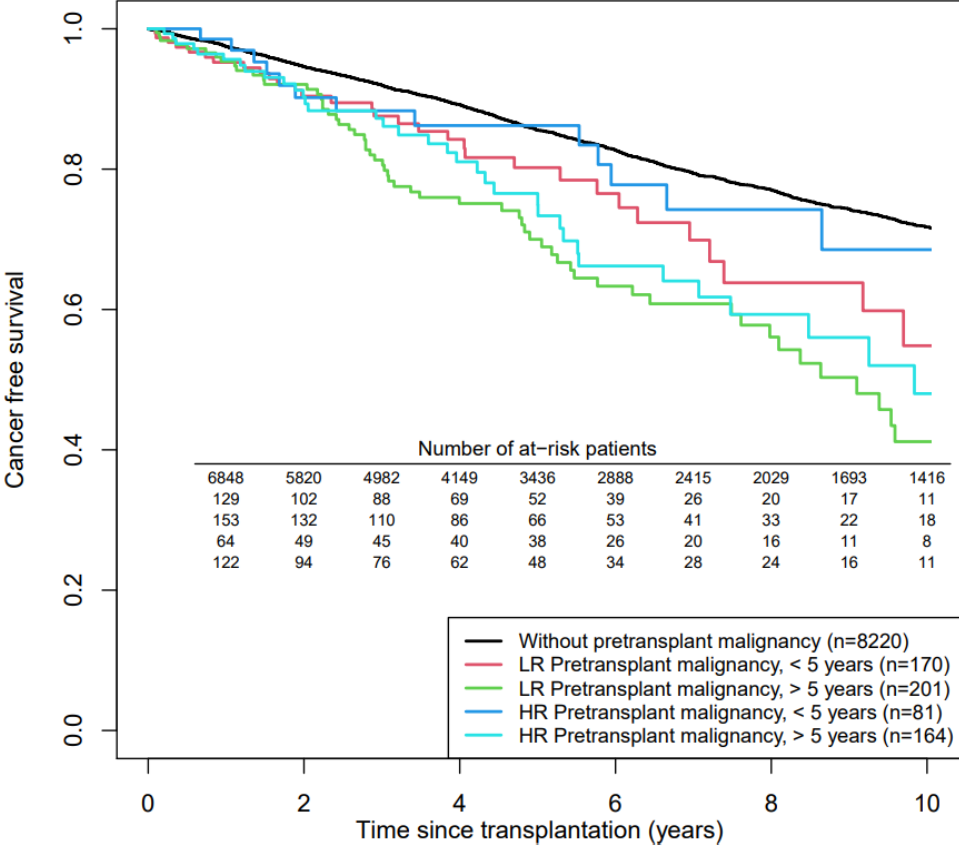


Figure 5: Cancer complication free survival in univariate analysis

Among post-TM, 1.5% (n=23) were considered as recurrences (i.e: same type of cancer before and after transplantation), the mean of delay between pre-TM and transplantation was 7.3 years for recurrences. Risk of developing urinary cancer was significantly higher in case of a previous history of urinary cancer (HR 2.73 [1.44-5.25], p=0.002), with a mean delay of 5 years. For the cancers group, which included lung, neurological, endocrine, ENT and bone cancers, risk of developing the same type of cancer was 4.64 [1.88-11.45]) with a mean delay of 2.4 years (table 6). Overall recurrences rate was 3.7% (8 kidney cancers, 3 male genitals cancers, 6 breast cancers, 3 urinary tracts, 1 lung cancer, 1 endocrine cancer and 1 digestive cancer). Of these recurrences, 5 patients died from their cancer.

At 10 years after transplantation, NMSC were the most frequent post-TM, particularly in recipients with a pre-TM, with 66.8% of recipients free from NMSC ($p < 0.001$) (Table 7). These were followed by genital and reproductive organs cancers, urinary cancers and digestive cancers. The difference was significant between the groups with and without pre-TM for urinary ($p = 0.008$) and digestive cancers ($p = 0.003$).

Table 7: Cancer free survival by cancers at 10 years post-transplantation

	Whole sample (n=8836) Surv [95% CI]	Recipients without pretransplant malignancy (n=8220) Surv [95% CI]	Recipients with pretransplant malignancy (n=616) Surv [95% CI]	P-value
10-years cancer free survival				
Urinary	96.5 [95.9 ; 97.1]	96.8 [96.2 ; 97.4]	92.3 [88.3 ; 96.5]	0.008
Digestive	98.0 [97.5 ; 98.4]	98.1 [97.7 ; 98.6]	95.2 [91.9 ; 98.5]	0.003
Genital and reproductive organs	96.0 [95.3 ; 96.6]	96.0 [95.4 ; 96.7]	94.4 [91.3 ; 97.6]	0.138
Skin	81.6 [80.4 ; 82.9]	82.5 [81.2 ; 83.8]	66.8 [60.1 ; 74.3]	<0.001
Hematologic	97.7 [97.2 ; 98.2]	97.8 [97.3 ; 98.2]	96.6 [94.5 ; 98.8]	0.136
Other cancers	96.5 [95.9 ; 97.1]	96.7 [96.0 ; 97.3]	93.7 [90.5 ; 97.0]	0.002

Table 6: Hazard ratios of multivariate Cox regression cancer incidence on site specific cancers, with 95% CI and P value

	Digestive	Genital and reproductive organs	Urinary	Other	Skin	Hematologic
Pre-transplant malignancy						
Digestive	1.62 [0.39 - 6.74]. p=0.511	1.14 [0.28 - 4.68]. p=0.860	NA	1.24 [0.30 - 5.12]. p=0.769	1.54 [0.84 - 2.83]. p=0.160	1.29 [1.18 - 9.46]. p=0.803
Genital and reproductive organs	1.27 [0.51 - 3.19]. p=0.609	1.44 [0.72 - 2.84]. p=0.301	0.85 [0.31 - 2.31]. p=0.743	1.01 [0.41 - 2.51]. p=0.980	1.26 [0.91 - 1.75]. p=0.161	0.64 [0.16 - 2.61]. p=0.531
Urinary	0.73 [0.18 - 3.00]. p=0.661	0.99 [0.36 - 2.70]. p=0.983	2.73 [1.44 - 5.15]. p=0.002	1.37 [0.55 - 3.38]. p=0.499	0.84 [0.54 - 1.32]. p=0.455	2.20 [0.88 - 5.49]. p=0.091
Other*	1.12 [0.16 - 8.14]. p=0.908	NA	0.98 [0.14 - 7.07]. p=0.986	4.64 [1.88 - 11.45]. p=0.001	0.79 [0.35 - 1.78]. p=0.575	0.98 [0.14 - 7.10]. p=0.987

*Other included lung, neurological, endocrine, ENT and bone cancers.

Patients without any pretransplant cancer served as reference served as reference.

Discussion

Our study is based on kidney recipients recently transplanted, between 2000 and 2019. We found no increased risk of all-cause or cancer-specific mortality in either the low or high-risk group compared to recipients without pre-TM, regardless of the time between cancer diagnosis and transplant. Acuna and al found increased all-cause and cancer-specific mortality, but they included all solid organ transplants, and their cohort was obtained on a former period from 1991 to 2010 (19). Other studies, on cohorts of kidney transplant recipients with pre-TM, found only an increase in cancer-specific mortality, but they included patients transplanted on broad period, for example from 1963 to 2010 for the Danish cohort. Yet, cancer management has evolved rapidly and the mortality rate has fallen in recent decades (65,66).

The survival of kidney transplant recipients with a pre-TM seems to be correct and encourages us to continue with the current practices of selecting recipients, and even expand indications by reducing waiting times. However, we must remain cautious as the risk of recurrence and de novo cancer is not negligible.

Interestingly, in our cohort, risk of post-TM was higher in the pre-TM groups with a delay of more than 5 years for both the high and low-risk groups, whereas it was similar to recipients without a pre-TM for delays of less than 5 years. An increase risk of post-TM have been reported in the literature (18,65), without detail on the waiting time. But, this period did not specifically correspond to the waiting time imposed by the cancer pathology, sometimes it is simply related to a former cancer without terminal chronic kidney disease at that time. In addition, we noted in Table 1, a higher dialysis time in the pre-TM group, potentially linked to a longer waiting time before registration on the transplant waiting list. At the same time, the waiting time on the transplant list between the two populations was similar. Visit to a transplant specialist appeared to be delayed in patients with pre-TM, probably in relation to the risk of recurrence. Thus, the risk of recurrence is low, 3.7% in our study, in line with the literature (18,61), with a mean time to recurrence of 4.8 years. This risk mainly concerned urinary cancers, with similar results reported by unterrainer et al. It seems important to inform, about the risk of recurrence, the referring doctors in dialysis in order to facilitate the discussion with the doctors of the transplantation centers, to avoid unnecessary delays for

the recipients. Risk of recurrence and de novo cancer is not marginal, so an adapted follow-up with strict screening is recommended (Table 8 supplemental) (75,76). Despite a higher number of cancers in patients with pre-TM, overall and cancer-specific mortality is not increased. Indeed, post-TM included NMSC, for which the mortality risk is low. Post-TM included also urinary cancers which are often recurrent but not fatal if properly monitored. Beside, Viecelli and al, showed that risks of overall and cancer-specific mortality (NMSC not included) were comparable between recipients who developed their first cancer after transplant, those who experienced a cancer recurrence and recipients who developed a second primary cancer after transplant (77).

Although the benefit-risk balance appears to be positive for transplantation of patients with a pre-TM, we found that death-censored graft survival was lower in this group. In the literature, the results on death-censored graft survival in recipients with a pre-TM are heterogeneous. Some studies, including patients on a broad periods from 1984 to 2016, reported a better death-censored graft survival and explained that by a decrease in immunological surveillance after a first cancer (65,66). But, in a recent population of transplants recipients with a pre-TM (inclusion between 1994 and 2014) a decrease in graft survival was found (18). Moreover, the characteristics of kidney recipients have changed over the last 50 years, with recipients over 70 years of age currently representing 17% of cadaveric donor kidney transplants (78). The evolution also concerns donors, with the possibility of donors with extended criteria (donors aged over 60 or 50 to 59 with at least two of the following risk factors: cause of vascular death, history of arterial hypertension, creatinine level above 130 $\mu\text{mol/l}$) (79). However, the lower death-censored graft survival in recipients with pre-TM is unclear, the criteria for graft allocation in France are the same and do not take into account history of malignancy, so patients with a pre-TM are expected to receive grafts of the same quality as others. Graft allocation score progressively evolves with age, so for older patients, HLA matching is less important than for younger patients, although the age of the recipients was higher in the pre-TM group, that is why there was more HLA mismatch in this group. Immunization was also more important in pre-transplant patients, they had more frequently anti-HLA class II as well as pre-transplantation DSA, but we did not notice more de novo DSA nor acute rejection in post-transplant. There was any significant difference in the immunosuppressive therapies at induction and at discharge. Interestingly, in post transplantation, the management of immunosuppressive treatments

was different, we observed lower residuals of anti-calcineurins in kidney recipients with a pre-TM. Furthermore, patients with a pre-TM were placed on mTOR inhibitors more frequently from the 3rd month in Nantes cohort for example (DIVAT database did not allow us to have complete information on the implementation of this therapy in the other centers). Treatment with an mTOR inhibitor is theoretically attractive, analysis of clinical studies shows that the use of mTOR inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo cancers, but this difference is only significant for NMSC (53). The conversion of the basic treatment with a CNI to an mTOR inhibitor or the introduction of this inhibitor in association with a CNI (both drugs in low doses) are attitudes that are commonly proposed but which depend on the immunological risk of the recipient and which remain discussed in multidisciplinary consultation.

Thus, low death-censored graft survival could be in relation to a different management between patients with or without pre-TM, and less exposure to immunosuppressive drugs to limit the risk of recurrence and de novo cancer. Cause of graft failure was not always fairly identified, we could hypothesized a lower graft survival due to chronic allograft rejection (80). Death-censored graft failure is more important for delays of more than 5 years probably related to a longer dialysis time, which is known to increase transplant failure (81).

The delay between cancer diagnosis and transplant seems to be a major factor in the outcome of patients with pre-TM, regardless of the cancer risk level. These results encourage us to try to reduce the waiting time between cancer remission and transplantation. This is especially important as the duration of dialysis is associated with increased cardiovascular mortality and an increased risk of transplant failure (82). Beside, a recent study in the dialysis population with an history of cancer found a risk of recurrence or de novo cancer of 14%, with a 3-year survival of less than 50% (83). Determining the minimum time between cancer remission and transplant is challenged and is based primarily on the cancer stage, rarely found in studies of organ transplant recipients, and the cancer prognosis observed in the general population (by definition not immunosuppressed) (63,64).

Our study was limited by the lack of information about pre-TM stages, treatments received. Beside, oncological treatments progress rapidly and make it difficult to compare cancers at

different periods (84). Survival analysis were not adjusted for long term immunosuppressive treatments, although it would have been interesting to adjust for the introduction of mTOR inhibitor. In addition, there is an enrolment bias, referring nephrologist and transplant physician have registered on the transplant list only transplant candidate with a lowest risk of recurrence and mortality. We must remain cautious about our results.

Our study is the first to investigate the outcome of patients with an history of solid cancer in a French population. Our cohort was recent, multicentric, and had a large number of patients.

Conclusion

With the ageing of kidney transplant candidates, presence of an history of malignancy is increasing, and the development of individualised recommendations associated with the current selection criteria, is becoming a challenge in transplant. Our study shows that overall mortality and cancer-specific mortality are not increased in those patients. A waiting period of more than 5 years before transplant seems to have a negative impact on death-censored graft survival but also on the occurrence of neoplastic complications. Thus, early evaluation by experienced transplant physicians and oncologists is essential to limit the loss of patient chance. But we must remain cautious as death-censored graft survival is worse than in patients without pre-TM, especially in times of organ shortage. It would be interesting to investigate death-censored graft survival with the use of mTOR inhibitors in a case-control study.

Larges studies, including more precise data on the stage and treatment of the cancer, seem necessary to be able to individualize the management of patients with a pre-TM and thereby reduce the transplantation delay.

Bibliography

1. Document-de-référence-pour-la-survie-des-patients.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://canceropole-paca.com/wp-content/uploads/2021/10/Document-de-re%CC%81fe%CC%81rence-pour-la-survie-des-patients.pdf>
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. Marant Micallef C, Shield K, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, et al. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux. *Bull Epidemiol Hebd.* 26 juin 2018;
4. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation - PubMed [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102616/>
5. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol Consumption and the Risk of Cancer. *Alcohol Res Health.* 2001;25(4):263-70.
6. Fears TR, Scotto J, Schneiderman MA. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Am J Epidemiol.* mai 1977;105(5):420-7.
7. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 15 sept 2007;110(6):1376-84.
8. Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mai 2011;6(5):1121-8.
9. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2009;20(6):1341-50.
10. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol JASN.* oct 2014;25(10):2327-34.
11. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2823-31.
12. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* févr 2001;78:S206-211.
13. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial-. *Am J Nephrol.* 1998;18(2):89-95.
14. rapport-annuel-rein-2006.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-annuel-rein-2006.pdf>
15. rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf

16. Vabret E, Vigneau C, Bayat S, Frimat L, Monnet É, Hannedouche T, et al. [Who are these patients on dialysis and not on the kidney transplant waiting list?]. *Nephrol Ther.* mai 2020;16(3):139-46.
17. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 15 janv 2013;95(1):114-21.
18. Livingston-Rosanoff D, Foley DP, Levenson G, Wilke LG. Impact of Pre-Transplant Malignancy on Outcomes After Kidney Transplantation: United Network for Organ Sharing Database Analysis. *J Am Coll Surg.* déc 2019;229(6):568-79.
19. Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* mars 2017;101(3):471-81.
20. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2 nov 2011;306(17):1891-901.
21. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2010;10(8):1889-96.
22. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer.* 15 oct 2009;125(8):1747-54.
23. Smith JM, Martz K, McDonald RA, Harmon WE. Solid tumors following kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2013;17(8):726-30.
24. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2007;7(9):2140-51.
25. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2004;4(6):905-13.
26. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):941-8.
27. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2013;13(1):214-21.
28. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 15 mai 2009;87(9):1347-59.
29. Portuguese AJ, Tykodi SS, Blosser CD, Gooley TA, Thompson JA, Hall ET. Immune Checkpoint Inhibitor Use in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* avr 2022;20(4):406-416.e11.
30. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 15 avr 2010;89(7):851-7.
31. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.* juin 2014;85(6):1395-403.

32. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol.* avr 2016;2(4):463-9.
33. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2009;9(8):1868-75.
34. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2013;13(1):214-21.
35. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol JASN.* 14 févr 2019;ASN.2018090906.
36. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med.* 23 déc 2004;351(26):2678-80.
37. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 1998;147-58.
38. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* févr 2014;14(2):135-46.
39. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 7 juill 2007;370(9581):59-67.
40. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood.* 26 août 2010;116(8):1228-34.
41. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* avr 2008;28(2B):1263-9.
42. Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe.* 12 mars 2014;15(3):266-82.
43. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet Lond Engl.* 28 févr 1998;351(9103):623-8.
44. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation.* 15 mai 2006;81(9):1227-33.
45. Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Ma MKM, Webster AC, Craig JC, et al. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation.* 27 avr 2014;97(8):817-25.
46. Lim W, Chadban S, Campbell S, Dent H, Russ G, McDonald S. Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long-term renal function, infection and malignancy-related mortality in renal transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* déc 2010;23(12):1207-15.

47. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 11 févr 1999;397(6719):530-4.
48. Basu A, Contreras AG, Datta D, Flynn E, Zeng L, Cohen HT, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor and the development of post-transplantation cancer. *Cancer Res*. 15 juill 2008;68(14):5689-98.
49. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 15 août 2003;76(3):597-602.
50. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*. 16 sept 2005;309(5742):1871-4.
51. Ingvar A, Smedby KE, Lindelöf B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. août 2010;25(8):2764-71.
52. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 26 juill 2012;367(4):329-39.
53. Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, Pfeiffer RM, Engels EA. Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2016;27(5):1495-504.
54. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer*. 15 févr 2019;144(4):886-96.
55. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2008;8(11):2212-8.
56. Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, Lang SA, Steinbauer M, Schlitt HJ, et al. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation*. 15 mars 2007;83(5):607-14.
57. Shao EX, Betz-Stablein B, Marquat L, Campbell S, Isbel N, Green AC, et al. Higher mycophenolate dosage is associated with an increased risk of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol*. 19 août 2022;75:101698.
58. Kühne JF, Neudörfl C, Beushausen K, Keil J, Malysheva S, Wandrer F, et al. Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney transplant recipients and healthy donors. *Transpl Immunol*. août 2020;61:101291.
59. Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. avr 2020;82(4):996-8.
60. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. avr 1993;55(4):742-7.
61. Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc*. mars 2001;33(1-2):1830-1.

62. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation*. 15 oct 2012;94(7):703-13.
63. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. avr 2020;104(4S1):S11.
64. Al-Adra DP, Hammel L, Roberts J, Woodle ES, Levine D, Mandelbrot D, et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. *Am J Transplant*. 2021;21(2):460-74.
65. Unterrainer C, Opelz G, Döhler B, Süsal C, Collaborative Transplant Study. Pretransplant Cancer in Kidney Recipients in Relation to Recurrent and De Novo Cancer Incidence Posttransplantation and Implications for Graft and Patient Survival. *Transplantation*. 2019;103(3):581-7.
66. Dahle DO, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisæter AV, et al. Association Between Pretransplant Cancer and Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(10):2599-605.
67. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2011;11(10):2093-109.
68. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
69. Acuna SA, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Solid Organ Transplantation in Patients With Preexisting Malignancies in Remission: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Transplantation*. 2018;102(7):1156-64.
70. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng YA, Delmonico FL, Hanto DW. Transplant recipients with a history of a malignancy: risk of recurrent and de novo cancers. *Transplant Rev*. janv 2005;19(1):55-64.
71. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1 juin 1958;53(282):457-81.
72. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1972;34(2):187-220.
73. GRAMBSCH PM, THERNEAU TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1 sept 1994;81(3):515-26.
74. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
75. Kaplan B, Barr ML, O'Grady J, Berezan D, Hughes G, Becker B, et al. EDITOR-IN-CHIEF Philip F. Halloran, Canada DEPUTY EDITORS Jonathan S. Bromberg, USA Robert L. Fairchild, USA Sandy Feng, USA. :168.
76. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, Wong G. De Novo Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mars 2022;17(3):434-43.

77. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, Chapman JR, Craig JC, Clayton P, et al. Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients With and Without Previous Cancer. *Transplantation*. déc 2015;99(12):2586-92.
78. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
79. Expanded criteria donors for kidney transplantation - Metzger - 2003 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x>
80. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 11 déc 2003;349(24):2326-33.
81. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 mars 2019;34(3):538-45.
82. Keith DS, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J. Duration of dialysis pretransplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. févr 2008;21(2):126-32.
83. Lim WH, Ooi E, Pankaj A, Teixeira-Pinto A, Lin Y, Johnson DW, et al. The incidence of cancer recurrence and new cancer following commencement of dialysis. *Clin Kidney J*. sept 2022;15(9):1770-81.
84. de Pinho Pessoa FMC, Machado CB, da Silva EL, da Costa Pantoja L, Ribeiro RM, de Moraes MEA, et al. Solid Tumors and Kinase Inhibition: Management and Therapy Efficacy Evolution. *Int J Mol Sci*. 30 mars 2022;23(7):3830.
85. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(3):184-210.

SUPPLEMENTAL

Table 1: Characteristics of population

	Whole sample (n=8836)			Recipients without pretransplant malignancy (n=8220)			Recipients with pretransplant malignancy (n=616)											
							Low-risk group - less than 5 years (n=170)			Low-risk group - more than 5 years (n=201)			high-risk group - less than 5 years (n=81)			High-risk group - more than 5 years (n=164)		
	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD
Recipient age (years)	0	50.99	12.20	0	50.36	14.11	0	58.08	13.44	0	59.47	14.02	0	57.96	11.04	0	61.50	10.45
Recipient BMI (kg/m ²)	106	24.63	4.50	100	24.60	4.52	1	24.90	3.60	3	25.40	4.24	1	24.88	4.75	1	24.97	4.70
Donor age (years)	64	51.44	16.29	61	50.87	16.19	0	57.76	15.88	2	59.46	16.21	0	55.85	15.25	1	61.35	14.64
Cold ischemia time (hours)	79	16.48	8.97	73	16.50	9.03	1	15.45	7.77	2	16.25	7.71	0	15.78	8.76	3	17.19	8.89
Time between first dialysis and transplantation (years)	1215	3.26	3.35	1151	3.19	3.29	11	4.25	3.67	26	4.22	4.49	1	3.56	2.93	26	3.98	4.02
Time between waiting list registration and transplantation (years)	350	1.89	1.95	340	1.88	1.92	0	2.05	2.09	6	1.97	2.71	1	2.00	1.91	3	2.11	2.36
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%
Transplantation year	0			0			0			0			0			0		
2000-2005		1514	17.13		1453	17.68		11	6.47		23	11.44		13	16.05		14	8.54
2005-2010		2028	22.95		1902	23.14		42	24.71		39	19.40		15	18.52		30	18.29
2010-2015		2380	26.94		2198	26.74		49	28.82		64	31.84		22	27.16		47	28.66
2015-2020		2914	32.98		2667	32.45		68	40.00		75	37.31		31	38.27		73	44.51
Male recipient	0	5580	63.15	0	5197	63.22	0	139	81.76	0	151	75.12	0	33	40.74	0	60	36.59
Retransplantation	1	1519	17.19	1	1392	16.94	0	31	18.24	0	47	23.38	0	15	18.52	0	34	20.73
Potential recurrent initial disease	0	2550	28.86	0	2414	29.37	0	52	30.59	0	36	17.91	0	16	19.75	0	32	19.51
History of diabetes	0	1434	16.23	0	1323	16.09	0	26	15.29	0	37	18.41	0	15	18.52	0	33	20.12
History of dyslipidemia	0	3002	33.97	0	2744	33.38	0	85	50.00	0	90	44.78	0	25	30.86	0	58	35.37
History of HTA	0	7255	82.11	0	6739	81.98	0	143	84.12	0	169	84.08	0	70	86.42	0	134	81.71
History of cardiovascular disease	0	3308	37.44	0	3010	36.62	0	85	50.00	0	103	51.24	0	40	49.38	0	70	42.68
History of uro-nephrologic	0	1147	12.98	0	955	11.62	0	68	40.00	0	78	38.81	0	16	19.75	0	30	18.29
History of smoking	3469			3231			59			79			34			66		
Yes. deprived		1897	35.35		1736	34.80		51	45.95		49	40.16		19	40.43		42	42.86

Yes. no deprived	1347	25.10	1271	25.48	22	19.82	34	27.87	9	19.15	11	11.22						
Male donor	30	5017	53.25	30	4689	57.25	0	92	54.12	0	105	52.24	0	44	54.32	0	87	53.05
Deceased donor	0	7673	86.84	0	7126	86.69	0	151	88.82	0	182	90.55	0	70	86.42	0	144	87.80
ABO mismatch	92	96	1.10	89	89	1.09	0	0	0.00	1	1	0.50	0	1	1.23	2	5	3.09
Depleting induction	88	5123	58.56	80	4772	58.62	2	102	60.71	2	111	55.78	0	50	61.73	4	88	55.00
Treatment at discharge																		
Use of antiproliferative	0	8455	95.69	0	7863	95.66	0	167	98.24	0	194	96.52	0	79	97.53	0	152	92.68
Use of CNI	88	8504	97.21	80	7910	97.17	2	166	98.81	2	193	96.98	0	80	98.77	4	155	96.88
Use of mTOR	88	254	2.90	80	241	2.96	2	0	0.00	2	7	3.52	0	1	1.23	4	5	3.12
Use of Steroids	88	8231	94.09	80	7657	94.07	2	163	97.02	2	185	92.96	0	74	91.36	4	152	95.00
Positive anticlass I immunization	1208	2233	29.27	1135	2063	29.12	23	37	25.17	22	59	32.96	13	23	33.82	15	51	34.23
Positive anticlass II immunization	1769	1927	27.27	1677	1763	26.94	26	36	25.00	31	49	28.82	16	21	32.31	19	58	40.00
Positive DSA (day of transplantation)	3194	255	6.41	2999	228	4.37	135	3	8.57	159	4	9.52	73	0	0.00	141	2	8.70
HLA-A-B-DR mismatches > 4	216	1331	15.44	206	1205	15.04	2	36	21.43	3	46	23.23	3	10	12.82	2	34	20.99

BMI: Body Mass Index, CNI: Calcineurin Inhibitors, DSA: Donor Specific Antibody

Table 2: Patient survival, multivariate Cox model (n= 6405) studying the risk of deaths (808 observed during the follow-up) and stratified on center.

	HR	95% CI	p-value
Pretransplant cancer			0.8658
Low-Risk cancer, ≤ 5 years	0.79	[0.47 ; 1.33]	
Low-Risk cancer, > 5 years	0.96	[0.66 ; 1.41]	
High-Risk cancer, ≤ 5 years	1.02	[0.59 ; 1.77]	
High-Risk cancer, > 5 years	0.86	[0.55 ; 1.36]	
Male recipient	1.22	[1.04 ; 1.43]	0.0128
Recipient age (years)	1.07	[1.06 ; 1.08]	<0.0001
Time between first dialysis and transplantation (years)	1.05	[1.04 ; 1.07]	<0.0001
Transplantation year (ref: 2000-2005)			0.0294
2005-2010	1.32	[1.08 ; 1.62]	
2010-2015	1.27	[1.00 ; 1.62]	
2015-2020	1.44	[1.07 ; 1.93]	
Deceased donor	1.11	[0.82 ; 1.50]	0.4832
HLA-A-B-DR mismatches > 4	0.98	[0.81 ; 1.19]	0.8338
Recipient BMI (kg/m², ref: [18.5; 25])			<0.0001
≤ 18.5	2.26	[1.68 ; 3.03]	
≥ 25	1.00	[0.86 ; 1.16]	
History of diabetes	1.60	[1.35 ; 1.89]	<0.0001
History of cardiovascular disease	1.51	[1.30 ; 1.76]	<0.0001
Potential recurrent initial disease	0.88	[0.74 ; 1.05]	0.1602
Positive anticlass I immunization	1.16	[0.97 ; 1.38]	0.0981

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Table 3: Patient survival cancer-specific, multivariable Cox model (n=7440) studying the risk of deaths from cancer (222 observed during the follow-up) and stratified on center.

	HR	95% CI	p-value
Pretransplant cancer			0.4588
Low-Risk cancer, ≤ 5 years	0.60	[0.19 ; 1.88]	
Low-Risk cancer, > 5 years	1.68	[0.92 ; 3.06]	
High-Risk cancer, ≤ 5 years	0.98	[0.31 ; 3.09]	
High-Risk cancer, > 5 years	1.06	[0.39 ; 2.88]	
Male recipient	2.03	[1.48 ; 2.80]	<0.0001
Recipient age (years)	1.06	[1.05 ; 1.08]	<0.0001
Time between first dialysis and transplantation (years)	1.01	0.97 ; 1.05]	0.7540
Transplantation year (ref: 2000-2005)			0.0060
2005-2010	1.62	[1.15 ; 2.28]	
2010-2015	0.93	[0.60 ; 1.45]	
2015-2020	1.40	[0.80 ; 2.46]	
Deceased donor	0.74	[0.47 ; 1.16]	0.1864
HLA-A-B-DR mismatches > 4	0.73	[0.48 ; 1.10]	0.1275

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Table 4: Death-censored graft survival, multivariable Cox model (n=6292) studying the risk of graft failure (1273 observed during follow-up) and stratified on center.

	HR	95% CI	p-value
Pretransplant cancer			<0.0001
Low-Risk cancer, ≤ 5 years	1.58	[1.10 ; 2.28]	
Low-Risk cancer, > 5 years	1.77	[1.31 ; 2.39]	
High-Risk cancer, ≤ 5 years	0.76	[0.39 ; 1.47]	
High-Risk cancer, > 5 years	1.81	[1.26 ; 2.59]	
Male recipient	0.96	[0.85 ; 1.08]	0.5079
Recipient age (years)	1.00	[0.99 ; 1.00]	0.7658
Time between first dialysis and transplantation (years)	1.00	[0.99 ; 1.02]	0.7808
Transplantation year (ref: 2000-2005)			0.4278
2005-2010	0.98	[0.84 ; 1.14]	
2010-2015	0.90	[0.74 ; 1.08]	
2015-2020	0.84	[0.67 ; 1.06]	
Deceased donor	1.73	[1.29 ; 2.31]	0.0002
HLA-A-B-DR mismatches > 4	1.35	[1.16 ; 1.57]	<0.0001
Recipient BMI (kg/m², ref: [18.5; 25])			0.0006
≤ 18.5	1.31	[1.04 ; 1.65]	
≥ 25	1.24	[1.10 ; 1.40]	
History of diabetes	1.23	[1.05 ; 1.44]	0.0095
History of cardiovascular disease	1.38	[1.22 ; 1.55]	<0.0001
History of dyslipidemia	1.13	[1.00 ; 1.28]	0.0536
Potential recurrent initial disease	1.17	[1.03 ; 1.32]	0.0120
Positive anticlass I immunization	1.36	[1.19 ; 1.56]	<0.0001
Cold ischemia time (hours)	1.01	[1.00 ; 1.02]	0.0252
CNI	0.38	[0.30 ; 0.49]	<0.0001

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Table 5: Graft survival, multivariable Cox model (n=6292) studying the risk of death or graft failure (2067 observed during the follow-up) and stratified on center.

	HR	95% CI	p-value
Pretransplant cancer			0.0106
Low-Risk cancer, ≤ 5 years	1.24	[0.92 ; 1.68]	
Low-Risk cancer, > 5 years	1.42	[1.12 ; 1.80]	
High-Risk cancer, ≤ 5 years	0.91	[0.60 ; 1.39]	
High-Risk cancer, > 5 years	1.35	[1.02 ; 1.79]	
Male recipient	1.06	[0.96 ; 1.16]	0.2470
Recipient age (years)	1.02	[1.02 ; 1.03]	<0.0001
Time between first dialysis and transplantation (years)	1.02	[1.01; 1.03]	0.0013
Transplantation year (ref: 2000-2005)			0.4257
2005-2010	1.10	[0.97 ; 1.24]	
2010-2015	1.02	[0.88 ; 1.19]	
2015-2020	1.03	[0.86 ; 1.24]	
Deceased donor	1.50	[1.20 ; 1.88]	0.0003
HLA-A-B-DR mismatches > 4	1.23	[1.10 ; 1.39]	0.0005
Recipient BMI (kg/m², ref: [18.5; 25])			<0.0001
≤ 18.5	1.58	[1.32 ; 1.90]	
≥ 25	1.13	[1.03 ; 1.24]	
History of diabetes	1.37	[1.23 ; 1.54]	<0.0001
History of cardiovascular disease	1.41	[1.29 ; 1.55]	<0.0001
History of dyslipidemia	1.07	[0.97 ; 1.18]	0.1614
Positive anticlass I immunization	1.30	[1.17 ; 1.45]	<0.0001
Cold ischemia time (hours)	1.00	[1.00 ; 1.01]	0.1431
Use of CNI	0.47	[0.38 ; 0.57]	<0.0001

CI : confidence interval; HR: hazard ratio.

Table 6: Characteristics of recipients after transplantation

	Whole sample (n=8836)			Recipients without pretransplant malignancy (n=8220)			Recipients with pretransplant malignancy (n=616)		
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%
Acute rejection	0	2110	23.9	0	1976	24	0	134	21.8
Diagnosis on graft biopsy	7214			6711			503		
Borderline		675	7.6		634	7.7		41	6.7
Cellular		588	6.7		541	6.6		47	7.6
Humoral		258	2.9		237	2.9		4	0.6
Mixt		76	0.9		72	0.9		4	0.6
DSA de novo	2024	1417	16	1886	1329	16.2	138	88	14.3
BK virus infection	0	666	7.5	0	615	7.5	0	51	8.3
CMV infection	0	1140	12.9	0	1049	12.8	0	91	14.8

Table 7: Cancer complication free survival, multivariable Cox model (n=7338) studying the risk of neoplastic complication (1498 observed during the follow-up) and stratified on center.

	HR	95% CI	p-value
Pretransplant cancer			0.0807
Low-Risk cancer, ≤ 5 years	0.93	[0.64 ; 1.36]	
Low-Risk cancer, > 5 years	1.37	[1.03 ; 1.83]	
High-Risk cancer, ≤ 5 years	1.02	[0.62 ; 1.68]	
High-Risk cancer, > 5 years	1.48	[1.03 ; 2.12]	
Male recipient	1.65	[1.45 ; 1.86]	<0.0001
Recipient age (years)	1.06	[1.05 ; 1.06]	<0.0001
Time between first dialysis and transplantation (years)	0.99	[0.97 ; 1.01]	0.2597
Transplantation year (ref: 2000-2005)			0.9377
2005-2010	1.04	[0.89 ; 1.21]	
2010-2015	1.03	[0.87 ; 1.22]	
2015-2020	1.07	[0.86 ; 1.32]	
Deceased donor	0.95	[0.77 ; 1.16]	0.5912
HLA-A-B-DR mismatches > 4	0.92	[0.78 ; 1.07]	0.2685
Treatment at discharge			
Use of CNI	1.14	[0.76 ; 1.73]	0.5241
Use of mTOR	0.70	[0.48 ; 1.03]	0.0708
Use of antiproliferative	0.82	[0.60 ; 1.12]	0.2123
Use of steroids	1.17	[0.94 ; 1.45]	0.1547
Depleting induction	1.14	[1.01 ; 1.28]	0.0368
Recipient BMI (kg/m², ref: [18.5; 25])			0.0003
≤ 18.5	1.44	[1.13 ; 1.84]	
≥ 25	0.86	[0.77 ; 0.97]	
History of cardiovascular disease	0.88	[0.78 ; 0.99]	0.0340
History of dyslipidemia	1.13	[1.01 ; 1.28]	0.0402

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Table 8: Screening recommendations (76,85)

	Recommending screening in the general population (ACS 2019)	Recommended screening in transplant recipient by Al hadra and al (2022)
Skin and lips		
Self-skin examination		Every month
Expert physicians		Every 6 months-1 y
Cervix		
21-29 y	Pap test every 3 y	Annual Pap test or HPV testing every 3-5 y between 25-74 y
30-65 y	Pap test and HPV DNA test every 5 y, every 3 y if Pap test alone	
> 65 y	≥ 3 consecutive negative Pap tests or ≥ 2 consecutive negative HPV and Pap tests within the last 10 y, with the most recent test occurring in the last 5 y, should stop cervical cancer scree	
Breast		
Mammography	Annual between 40-54 y Every 2 y > 55 y	Individualized < 50 y Every 2 y > 50 y
Prostate	PSA +/- digital rectal examination in men > 50 y with at least 10 y life expectancy	Individualized between 55-69 y
Lung	Annual low-dose computed tomography scans	Annual low-dose computed tomography scans
Current or former smokers aged 55-74 y in good health with at least a 30-pack-y history of smoking		
Kidney	No recommended	US for high-risk individuals
Liver		US with or without alfa-fetoprotein, every 6 months in patients with cirrhosis
Colorectal (45-75 y)		
Fecal immunochemical testing	Annual	Every 2 y
OR sigmoidoscopy	Every 5 y	Every 5 y
OR colonoscopy	Every 10 y, or CT colonography every 5 y	Every 5-10 y
PTLD		Monitoring of patients at high risk (EBV D+/ R-) for EBV, the 1st y

US : Ultrasonography, EBV : Epstein-Barr Virus, PTLD : post-transplant lymphoproliferative disease, y : year

ANNEXE

Table 1 : Recommandations sur la durée d'attente entre la rémission d'un cancer solide et la transplantation selon les KDIGO et Al-Hadra and al (63,64)

Type de cancer	Stade du cancer	Temps d'attente recommandé Al Hadra	Temps d'attente recommandé KIDGO
Sein	Bas risque : Carcinome in situ intraductal, Stade I	Pas d'attente	>2 ans
	Risque intermédiaire : Stade II	1-2 ans	
	Haut risque : Stade III	3-5 ans	>5 ans
	Très haut risque : Stade IV	Contre-indiqué	
Colon	Bas risque : Stade I (T1 ou T2, N0, M0)	1 an	>2 ans
	Risque intermédiaire bas : Stade II (T3, N0, M0)	2 ans	
	Risque intermédiaire haut : Stade II (T4, N0, M0), Stade III (tout T, N+, M0)	3 à 5 ans	2-5 ans
	Haut risque : Stade IV (tout T, tout N, M+)	5 ans, sans signe de maladie	>5 ans
Rectum	Bas risque : Stade I (T1 ou T2, N0, M0), résection totale	1-2 ans	>2 ans
	Risque intermédiaire bas : Stade I (T1, N0, M0) résection locale	2 ans	
	Risque intermédiaire haut : Stade II (T3 ou T4, N0, M0) ou Stade III (tout T, N+, M0)	3 ans	2-5 ans
	Haut risque : Stade IV (tout T, tout N, M+)	5 ans, sans signe de maladie	>5 ans
Prostate	Bas risque : PSA < 10 ng/ml, Gleason 6, T1c-T2a	Pas d'attente	Pas d'attente
	Risque intermédiaire bas-volume : PSA > 10 ng/ml ou Gleason 7 (grade groupe 2 ou 3) ou T2b	Pas d'attente si surveillance active ou traitement	>2 ans
	Risque intermédiaire haut-volume, Haut risque ou Très haut risque : PSA > 20 ng/ml ou haut-volume Gleason 7 ou tout Gleason 8-10, T3	Pas d'attente en cas de traitement initié	>5 ans
	Métastatique sensible à la castration	Considérer la transplantation si maladie stable depuis 2 ans	Non proposé
	Métastatique résistant à la castration	Pas de transplantation	Non proposé
Carcinome rénal à cellules claires	T1a (≤ 4cm), N0, M0	Pas d'attente	Pas d'attente
	T1b (4-7cm), N0, M0	Grade Fuhrman 1-2 : pas d'attente, Grade Fuhrman 3-4 : 1-2 ans	>2 ans
	T2 (7-10cm), N0, M0	2 ans	>5 ans
	T3 ou T4, N0, M0	Minimum de 2 ans	
	Tout T, N+, M+	Contre-indiqué	Non proposé


Gynécologique	Stade IA/IB, Cancer de l'endomètre de grade 1-2 sans invasion de l'espace lymphatique-vasculaire	Pas d'attente après traitement initial complet	>2 ans
	Stade IA/IB/IC Cancer épithélial de l'ovaire de grade 1-2		
	Stade IA1, IA2 Carcinome épidermoïde/adénocarcinome du col de l'utérus		
	Stade I/II Cancer de l'endomètre	2-3 ans après la fin du traitement	>2 ans
	Stade IB Carcinome épidermoïde/adénocarcinome du col de l'utérus		
	Cancer séreux, à cellules claires ou carcinosarcome de l'utérus (tous les stades)	5 ans après traitement complet	> 5 ans
	Stade III, grade 1-3 Cancer endométrioïde de l'utérus		
	Stade II/II Cancer épithélial de l'ovaire		
Stade II/III Carcinome épidermoïde/adénocarcinome du col de l'utérus			
Poumon	I : T1, N0	≥3 ans	
	IB/IIA/IIB : T2a ou T2b ou T3, N0	5 ans	2-5 ans
	IIIA		
	> IIIA	Contre-indiqué	Non proposé
Vessie	TVNIM à risque bas ou intermédiaire	6 mois	Non proposé
	TVNIM à haut risque	2 ans	
	TVIM, après cystectomie radicale		>2 ans
	TVIM, post chimio-radiothérapie	Contre-indiqué	
Testicule	Localisé	Non proposé	>2 ans
	Invasive		2- 5 ans
Thyroïde (papillaire, folliculaire, médullaire)	Stade 1	Non proposé	Pas d'attente
	Stade 2		>2 ans
	Stade 3		>5 ans
	Stade 4 ou anaplasique		Contre-indiqué

Vu, le Président du Jury,



Professeur Magalie GIRAL

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Jacques DANTAL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PETIT

PRENOM : Clémence

Titre de Thèse : OUTCOME OF KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS WITH SOLID PRE-TRANSPLANT MALIGNANCY

SUMMARY

Background: Solid organ transplant recipients with an history of pre-transplant malignancy (pre-TM) have an increased all cause and cancer-specific mortality rate, as well as an elevated risk of developing post-transplant malignancy (post-TM), compared to recipients with no history of cancer.

Objective: To study on the outcome of kidney transplant recipients with an history of solid cancer, according to the cancer and the time between the cancer and the transplant.

Methods: We conducted a multicentric, retrospective study using the French DIVAT cohort. We included, between January 2000 and December 2019, 8,836 kidney transplant recipients, 616 had an history of pre-TM. Statistical analyses were performed using the Cox model.

Results: There was no significant difference in all cause or cancer-specific mortality between recipients without and with pre-TM, regardless of the delay or type of pre-TM. The risk of post-TM was increased only in the groups with a delay of more than 5 years, HR 1.37 [1.03-1.83] for the low-risk group and 1.48 [1.03-2.12] for the high-risk group. The recurrence rate was 3.7% and mainly concerned urinary cancers. Death-censored graft survival was lower in the groups with a delay of more than 5 years, HR 1.77 [1.31-2.39] for the low-risk group, HR 1.81 [1.26-2.59] for the high-risk group.

Conclusion: As the population is ageing, the number of kidney transplant candidates with an history of solid cancer is increasing. The risk of all cause and cancer-specific mortality is not different compared to recipients without history of cancer. A waiting time of more than 5 years seems to increase the risk of post-TM and graft loss.

Key words

Death-censored graft survival, Kidney Transplantation, Patient survival, Pre-transplant malignancy, Post-transplant malignancy

NOM : PETIT

PRENOM : Clémence

Titre de Thèse : LE DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX AVEC UN ANTECEDENT DE CANCER SOLIDE EN PRE-GREFFE

RESUME

Introduction : Les receveurs transplantés d'organe solide avec un antécédent de cancer en pré-transplantation (pre-TM), ont un taux de mortalité toutes causes et spécifique au cancer augmenté, ainsi qu'un risque élevé de développer un cancer en post transplantation, comparé aux receveurs sans antécédent de cancer.

Objectif : Réaliser la première étude française sur le devenir des patients transplantés rénaux avec un antécédent de cancer solide, en fonction du type de cancer et du délai entre le celui-ci et la transplantation.

Méthodes : Nous avons menés une étude multicentrique, rétrospective à partir de la cohorte française DIVAT. Nous avons inclus 8 836 transplantés rénaux, entre janvier 2000 et décembre 2019, 616 avaient un antécédent de pre-TM. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le modèle de Cox.

Résultats : Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité toutes causes et spécifique au cancer chez les receveurs avec un pre-TM, quel que soit le délai ou le type de pre-TM. Le risque de post-TM était augmenté seulement dans les groupes où le délai était supérieur à 5 ans, HR 1,37 [1,03-1,83] pour le groupe bas-risque et 1,48 [1,03-2,12] pour le groupe haut-risque. Le taux de récurrence était de 3,7% et concernait principalement les cancers urinaires. La survie du greffon censurée par le décès était diminuée dans les groupes dont le délai était supérieur à 5 ans, HR 1,77 [1,31-2,39] pour le groupe bas-risque, HR 1,81 [1,26-2,59] pour celui à haut-risque.

Conclusion : Avec le vieillissement de la population, le nombre de candidat à la transplantation rénale avec un antécédent de cancer solide augmente. Le risque de mortalité toutes causes et spécifique au cancer n'est pas différent, comparé aux receveurs sans antécédent de cancer. Un délai d'attente supérieur à 5 ans semble augmenter le risque de post-TM et de perte du greffon.

MOTS-CLES

Cancer post-transplantation, Cancer pré-transplantation, Survie greffon, Survie patient, Transplantation rénale