

## Tumores de novo en el paciente con trasplante hepático: experiencia en 20 años

Itxarone Bilbao<sup>a,b,\*</sup>, Gonzalo Sapisochin<sup>a</sup>, José Luis Lázaro<sup>a</sup> y Ramón Charco<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD or Ciberehd) (Centre for Biomedical Research at the Hepatic and Digestive Diseases Network)

Se denominan "tumores de novo" postrasplante los tumores que aparecen por primera vez después de un trasplante de órgano sólido. Desde que Starzl<sup>1</sup> describiera por primera vez en 1968 el mayor riesgo o susceptibilidad de la población trasplantada a los tumores de novo postrasplante, muchos trabajos han confirmado esta sospecha.

La finalidad de este artículo es analizar la incidencia, etiopatogenia y tratamiento de los tumores de novo postrasplante hepático en el hospital Vall d'Hebrón a lo largo de 20 años de actividad trasplantadora y comparar con otros trabajos publicados en la bibliografía.

### Material y métodos

Desde octubre de 1988 a diciembre de 2007, un total de 800 trasplantes hepáticos (TH) fueron realizados a 742 pacientes. La base de datos de todos los pacientes fue recogida de forma prospectiva y analizada retrospectivamente, buscando los pacientes que desarrollaron un tumor de novo hasta abril de 2008. En este grupo de pacientes se analizaron de forma específica las características demográficas pretrasplante, las características de los donantes, las incidencias durante la cirugía, la inmunodepresión recibida, los episodios postoperatorios, el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición del tumor, el tipo de tumor que desarrollaron, la localización anatómica, el tratamiento recibido, la supervivencia tras el diagnóstico y los factores de riesgo de mala evolución. Para el estudio de factores de mal pronóstico se compararon los pacientes que murieron como consecuencia del tumor con los pacientes vivos hasta el momento de la revisión.

El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables continuas se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney y las variables categóricas mediante el  $\chi^2$ . El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y comparadas entre sí mediante el test log-rank. Se consideró p como estadísticamente significativa si presentaba un valor < 0,05.

### Resultados

Un total de 66 pacientes (9,5%) desarrollaron 72 tumores de novo a lo largo de los 20 años. La distribución por sexos fue: 46 varones (70%) y 20 mujeres (30%). La edad media en el momento del TH fue de  $59 \pm 8$  (rango [r]: 25-70). La edad media en el momento del diag-

nóstico del tumor fue de  $63 \pm 8$  (r: 28-75). La indicación de trasplante en este grupo de pacientes fue la cirrosis posnecrótica de etiología viral o alcohólica en el 61% de los casos, el hepatocarcinoma sobre cirrosis en el 32%, la cirrosis criptogénica en el 4% y la cirrosis colostática en el 3%. En cuanto a la severidad de la hepatopatía en el momento del trasplante el 7,5% fueron Child A, el 44% Child B y el 48,5% Child C. El 54% de los pacientes tenía el antecedente de ser fumador previo o activo y el 59% tenía antecedentes de enolismo antiguo. En cuanto a los donantes, la edad media fue de  $39 \pm 20$  años y la distribución por sexos fue del 58% varones y el 42% mujeres. Un 13% de los mismos tenía una esteatosis > 20%. El tiempo medio de isquemia fría fue de  $479 \pm 134$  min. La transfusión media de hemoderivados durante la cirugía del trasplante fue de  $7,8 \pm 12$  concentrados de hematíes,  $10 \pm 12$  de plasma y  $7,7 \pm 10$  de plaquetas. Hasta un 21% de estos pacientes presentaba trombosis total o parcial en el momento de la cirugía. La inmunodepresión consistió en pautas de tacrolimus y esteroides en el 49% de los pacientes, ciclosporina y esteroides en el 33% y otras combinaciones en el 18%. Un 4,5% de los pacientes requirió un retrasplante a lo largo del seguimiento. El 47% presentó rechazo agudo y el 11% rechazo crónico. Las infecciones postrasplante más frecuentes fueron: un 56% de infecciones bacterianas, un 46,5% de infecciones fúngicas y un 7% de infecciones por citomegalovirus (CMV). El tiempo medio entre el TH y el desarrollo del tumor de novo fue de  $56 \pm 35$  meses (r: 4-147). El 25% fue de aparición precoz (antes de los 24 meses postrasplante), el 32% fue de aparición intermedia (entre los 24 y 60 meses postrasplante) y 42% de aparición tardía (después de los 60 meses postrasplante). El tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de tumor de novo y la última visita o muerte fue de  $34 \pm 39$  meses (r: 0,3-175).

En cuanto al tipo de tumores (tabla 1), los más frecuentes fueron los tumores cutáneos, 25 (34,7%), seguidos de los tumores linfoproliferativos, 3 (4,2%), y de una miscelánea de tumores sólidos, 44 (61,1%). En cuanto a los órganos de aparición fueron: 25 en piel, 9 en pulmón, 5 en colon, 4 en vejiga urinaria, 3 en estómago, 3 en esófago, 3 en laringe, 3 linfomas, 2 en próstata, 2 en cérvix uterino, 2 en mama, 2 en riñón, 2 pancreáticos, 1 tumor glómico, 1 carcinoma hepatocelular de novo, 1 cáncer anal, 1 sarcoma de Kaposi, 1 carcinoma de suelo de boca y 1 carcinoma faríngeo. A efectos estadísticos, se agruparon los tumores por grandes áreas: cabeza y cuello, 8 (11,3%); digestivo, 12 (17%); pulmón, 9 (13%); genitourinario, 10 (14%); linfomas, 3 (4,2%), y otros 4 (5,8%). En cuanto a la histología, el 44% fue epidermoide, el 22,5% adenocarcinoma, el 20% carcinoma basocelular, el 4,5% linfoma, el 1,5% melanoma y el 7,5% miscelánea.

Todos los pacientes excepto 3 (4,5%), fueron tratados oncológicamente. El tratamiento consistió en cirugía aislada en el 53,5%, cirugía

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ibilbao@vhebron.net (I. Bilbao).

**Tabla 1**

Tipos y frecuencia (porcentaje) de los diferentes tumores de novo aparecidos tras el trasplante hepático, según diferentes autores

Tipo	Sheil et al <sup>5</sup>	Berenger et al <sup>13</sup>	Sven et al <sup>14</sup>	Fung et al <sup>11</sup>	Galve et al <sup>6</sup>	Yao et al <sup>15</sup>	Oo et al <sup>8</sup>	Bilbao
Piel	75	12,5	27	28	24,3	32	36	34,7
Hematológico	10	25	21	35	24,3	17	12,7	4,2
Pulmón			10	6	5,7	9		12,5
Colon	6	12,5		9	5,7	21	9,9	8,4
Esófago					2,8		14,8	4,2
Estómago					2,8			4,2
Laringe		12,5	6	6	8,6		1,4	4,2
Próstata					1,4		1,4	3
Cérvix		6	14		4,3	4	2,1	3
Mama		12,5	8			8	2,1	3
Riñón					2,8	4	2,8	3
Vejiga urinaria	3	12,5		7	2,8			5,6
Páncreas							1,4	3
Endocrino	2,7						0,7	
Otros	3,8	6	13	2,4	10		1,4	7

mas radioterapia en el 12%, quimioterapia en el 9%, quimioterapia y radioterapia en el 9% y otros tratamientos combinados en el 12%. En cuanto a la inmunodepresión, sólo los casos más recientes, 17 (27,6%), presentaron modificaciones de la inmunodepresión. La inmunodepresión fue reducida en 12 y totalmente eliminada en 1 (total, 20%) y combinada con un inhibidor de los mTOR (*mammalian target of rapamycin*) en el resto, 5 (7,6%).

Se observó una recurrencia tumoral en el 16,6% de los casos en un tiempo medio de  $12 \pm 9$  meses (r: 2-30). Recidivaron 3 tumores pulmonares, 3 cutáneos, 2 vesicales, 1 colónico, 1 anal y 1 cervical. La recurrencia fue local en el 64% de los casos y sistémica en el 36%.

La supervivencia media desde el TH para este grupo de pacientes que han desarrollado un tumor de novo, fue de  $90 \pm 46$  meses (r: 12-196). La supervivencia actuarial post-TH a 1, 3 y 5 años fue del 96, 90 y 80%, respectivamente. La supervivencia tras el diagnóstico del tumor fue de  $34 \pm 39$  meses (r: 0,3-175). La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años tras la aparición del tumor fue del 74, 59 y 52%, respectivamente. Analizada la supervivencia según los 3 grandes tipos de tumores, se observó una peor supervivencia para los tumores sólidos y linfoproliferativos en relación con los tumores cutáneos ( $p = 0,000$ ). El de peor pronóstico fue el linfoproliferativo, cuya supervivencia al año fue nula (0%). Cuando los tumores fueron analizados por subgrupos (fig. 1), se observó que los tumores linfoproliferativos, los de pulmón y los digestivos fueron los de peor pronóstico en orden decreciente, en relación con los demás ( $p = 0,000$ ).

En el análisis univariable, los factores de riesgo de mala evolución (tabla 2) postumor de novo que condujeron a la muerte del paciente fueron: la presencia de infección por CMV postrasplante y la aparición de un tumor linfoproliferativo y sólido. Dentro de los sólidos destacó la influencia de los tumores pulmonar y digestivo. Por el contrario, el diagnóstico de tumor cutáneo y la posibilidad de realizar tratamiento quirúrgico fueron factores protectores de supervivencia prolongada. En el análisis multivariable (tabla 2) quedaron como variable significativas la infección por CMV, y la aparición de tumores linfoproliferativo y sólido.

## Discusión

### Incidencia y tipo de tumores

La incidencia de tumores de novo post-TH es variable<sup>2</sup> (tabla 3), entre un 3,8 y un 13%, representando la segunda causa de mortalidad después del primer año del trasplante. En una serie antigua de nuestro hospital, Dopazo et al<sup>3</sup> demostraron que los tumores de novo representaban la tercera causa de mortalidad a partir del primer año post-TH, después de la recurrencia de la enfermedad primaria y las causas médicas. Además, observaron que la incidencia de aparición

tenía 2 picos máximos, uno durante el segundo año, con una incidencia del 2,8%, y otro alrededor del quinto año, con una incidencia de nuevos casos del 2,9%. A partir de este momento, la incidencia descendía por debajo del 1%. En esta revisión, la incidencia que presentamos es de 9,5%, una incidencia acorde con la bibliografía y con un seguimiento de 20 años postrasplante.

La información que hay acerca del desarrollo de tumores tras el TH proviene de los registros de malignidad existentes para esta finalidad. Los registros mas conocidos son el Israel Penn International Transplant Tumour Registry (IPITTR)<sup>4</sup> y el Australian Combined Liver Transplant Registry<sup>5</sup>. En el ámbito nacional está el Registro Nacional de Tumores de novo<sup>6</sup>, dirigido por V. Cuervas-Mons. El principal inconveniente de estos grandes registros es su carácter voluntario en la comunicación de casos. Por ello, para el estudio exhaustivo de la incidencia real y los factores de riesgo, tiene mayor peso las publicaciones de grandes series monocentros.

Muchos autores<sup>7-9</sup> han estudiado la incidencia de los tumores malignos tras el TH comparándola a la población general no trasplantada. En general, los pacientes trasplantados tienen una probabilidad entre 2,1 y 3,4 veces superior de tener un cáncer que la población general no trasplantada de igual edad, sexo y factor de riesgo. La probabilidad es diferente para cada tipo de tumor. Así, según Kelly et al<sup>10</sup>, el riesgo de presentar un tumor cutáneo fue de 3,14 veces superior a la población general y el de presentar un tumor sólido o linfoproliferativo de 3,94. En la experiencia de Fung et al<sup>11</sup> y Mells y Neuberger<sup>2</sup>, el riesgo de desarrollar un cáncer orofaríngeo fue 7,6 veces superior comparado con la población general y el de cáncer pulmonar 1,7 veces. Sin embargo, encontraron que el riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer genitourinario fue 1,9 y 1,5 veces menor, respectivamente, y el de los tumores gastrointestinales mostraron similar incidencia a la población general. En este mismo sentido, Nishihori et al<sup>12</sup>, en una revisión sobre el cáncer colorrectal, llegaron a la conclusión de que la incidencia parecía ser similar a la población no trasplantada.

En cuanto al tipo de tumores<sup>5,6,13,14</sup>, la población trasplantada hepática parece tener mayor riesgo que la población general de desarrollar tumores como cáncer de piel no melanótico, sarcoma de Kaposi y trastornos linfoproliferativos, tumores en los que están involucrados virus oncogénicos. También en nuestra serie el cáncer cutáneo fue el más frecuente. En cambio, llama la atención la menor incidencia de tumores linfoproliferativos y cáncer anogenital. Este fenómeno puede estar en relación con el tipo de pauta inmunodepresora utilizada en nuestro centro, a propósito de la estrecha relación entre estos tumores, los virus oncogénicos y la inmunodepresión. La pauta estandarizada en nuestro hospital ha consistido en doble terapia con un anticalcineurínico y esteroides o mofetilmicofenolato. El alto porcentaje de pacientes positivos al virus C (más de

la mitad de nuestra serie) obliga a dejar al paciente en monoterapia y a dosis mínimas con el anticalcineurínico lo antes posible. Según el IPITTR<sup>4</sup>, el tipo de trasplante influye en la frecuencia relativa de un tumor respecto a otro y en su forma de presentación. Así, mientras los linfomas son los tumores más frecuentes en el TH, los tumores cutáneos, el cáncer renal, el de cuello uterino y los de vulva son más frecuentes en el trasplante renal. Además, el tiempo de presentación postrasplante para cualquier tipo de tumor sería mucho más corto en el TH que en el trasplante renal.

La historia natural de los tumores malignos en el paciente trasplantado es diferente a la de esos mismos tumores en la población general<sup>6</sup>. En general, el tumor en el paciente trasplantado se presenta a una edad más temprana, suele estar en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y es más agresivo y rápido en su evolución que en la población general, originando una alta mortalidad directamente relacionada con la neoplasia. Según Yao et al<sup>15</sup> el tiempo mediano de aparición tras el TH es de 6 años (r: 1-12 años) para el cáncer cutáneo; 5,8 años (r: 1,3 meses-9,7 años) para la enfermedad linfoproliferativa; 5,6 años (9 meses-5,8 años) para el cáncer pulmonar; 3,5 años (r: 2,3-5,7 años) para el de mama, y 2,3 años (r: 2 meses-6,1 años) para el cáncer gastrointestinal.

### Etiopatogenia

El principal factor diferencial entre los pacientes trasplantados y la población general es la toma crónica de inmunodepresión. Por este motivo, la mayoría de trabajos involucran la inmunodepresión como principal factor etiológico. La inmunodepresión tiene su efecto a través de diversos mecanismos: a) efecto oncogénico directo; b) efecto indirecto reactivando virus prooncogénicos; c) efecto indirecto disminuyendo los mecanismos de vigilancia inmunitaria.

En cuanto al primero, los trabajos de Hojo et al<sup>16</sup> mostraron que la ciclosporina induce, por sí misma, cambios fenotípicos en las células, produciendo un aumento de las rugosidades de la membrana, aumento de la motilidad celular, y aumento de la matriz extracelular. Probablemente, todos estos efectos están mediados por la TGF-B (*transforming growth factor-B*), ya que, en un modelo experimental, la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TGF-B fue útil en la prevención de las metástasis. Aunque los 2 anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) aumentan el TGF-B, es más prevalente con ciclosporina. También la azatioprina se ha asociado con la capacidad de causar rotura cromosómica y anomalías nucleares, como efecto directo.

En cuanto al segundo factor, sabemos que la población trasplantada tiene tendencia a presentar infecciones por virus llamados oncogénicos. Los más frecuentes son: el virus de Epstein-Barr, que se asocia de forma estrecha con el linfoma de Burkitt y la enfermedad linfoproliferativa; el virus del papiloma, que está íntimamente asociado con la aparición de verrugas cutáneas y cáncer de cérvix uterino, vulva y ano, y el virus herpes, que está relacionado con el sarcoma de Kaposi.

En cuanto al tercer factor, es de todos conocido que la inmunodepresión provoca una disminución de las defensas inmunológicas del individuo, defensas que, por otra parte, son necesarias para eliminar las potenciales células neoplásicas que se generan en nuestro organismo. Además, parece que la inmunodepresión influye sobre la mayor agresividad del tumor maligno tras su diagnóstico, comparado con el comportamiento del mismo tumor en la población general.

En la etiopatogenia también se han involucrado factores ambientales como: el riesgo a la exposición solar; la incidencia local de cáncer en la comunidad en la que vive el paciente; la existencia de otros cofactores procancerígenos, como tabaco y alcohol, etc. Todo ello, junto a la mayor supervivencia post-TH, que implica una mayor intensidad y duración de la inmunodepresión utilizada<sup>17</sup>, y la tendencia a trasplantar pacientes de mayor edad y con ciertas enfermeda-

**Tabla 2**

Factores de riesgo de mortalidad por tumor de novo. Análisis univariable y multivariable

Análisis univariable (modelo de proporcionalidad de Cox)		
Factor	Hazard ratio (IC del 95%)	p
<i>Demografía receptor</i>		
Edad > 60 años en momento de TH	1 (0,5-2,2)	0,8
Sexo	1 (0,5-2,1)	0,9
VHC+	0,7 (0,4-1,4)	0,3
VHB+	1,7 (0,4-7,3)	0,5
Fumador o ex fumador	1,5 (0,7-3,1)	0,3
Bebedor o ex bebedor	1,2 (0,6-2,6)	0,5
Trombosis portal	1,6 (0,7-3,6)	0,3
<i>Donante</i>		
Sexo	1,3 (0,6-2,6)	0,5
Edad > 65 años	0,8 (0,2-3,5)	0,8
Esteatosis > 20%	1,4 (0,5-3,5)	0,5
<i>Factores intraoperatorios</i>		
Tiempo isquemia > 8 h	1,6 (0,8-3,2)	0,2
Concentrados hematíes > 5 UI	0,8 (0,4-1,7)	0,6
Concentrados plasma > 8 UI	1,1 (0,6-2,4)	0,6
Transfusión plaquetas	0,6 (0,3-1,3)	0,2
<i>Postoperatorio</i>		
Inmunodepresión inducción CyA	1,4 (0,7-2,9)	0,3
Inmunodepresión inducción Tac	0,7 (0,3-1,4)	0,3
Rechazo agudo	1,1 (0,6-2,2)	0,7
Administración de bolos esteroides	0,8 (0,4-1,7)	0,6
Rechazo crónico	1,3 (0,6-3,1)	0,6
Infección bacteriana	1 (0,5-2)	0,9
Infección fúngica	0,5 (0,2-1,7)	0,3
Infección CMV	6,2 (2-19)	0,001
Recurrencia VHC	0,9 (0,3-1,5)	0,4
<i>Características tumorales</i>		
Intervalo TH y tumor < 24 meses	0,9 (0,4-1,9)	0,7
Intervalo TH y tumor 24-60 meses	1,3 (0,6-2,6)	0,5
Intervalo TH y tumor > 60 meses	0,9 (0,4-1,9)	0,8
Edad al diagnóstico > 65 años	1,3 (0,7-2,7)	0,4
Cáncer sólido	3 (1,4-6,6)	0,008
Cáncer cutáneo	0,2 (0,08-0,5)	< 0,001
Linfoma	23 (5,2-99,3)	< 0,001
Carcinoma epidermoide	1,1 (0,6-2,3)	0,7
Adenocarcinoma	2,1 (0,9-5,2)	0,09
Localización cabeza y cuello	0,7 (0,2-2,5)	0,6
Localización genitourinaria	1,3 (0,4-3,6)	0,7
Localización pulmonar	3,9 (1,6-9,5)	< 0,004
Miscelánea	0,8 (0,1-5,9)	0,8
Tratamiento quirúrgico del tumor	0,1 (0,06-0,3)	< 0,001
<i>Análisis multivariable (modelo de proporcionalidad de Cox)</i>		
Factor	Hazard ratio (IC del 95%)	p
Cáncer sólido	5,2 (2-13)	< 0,001
Tumor linfoproliferativo	139 (23-846)	< 0,001
Infección por CMV	12 (3-41)	< 0,001

CMV: citomegalovirus; IC: intervalo de confianza; TH: trasplante hepático; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

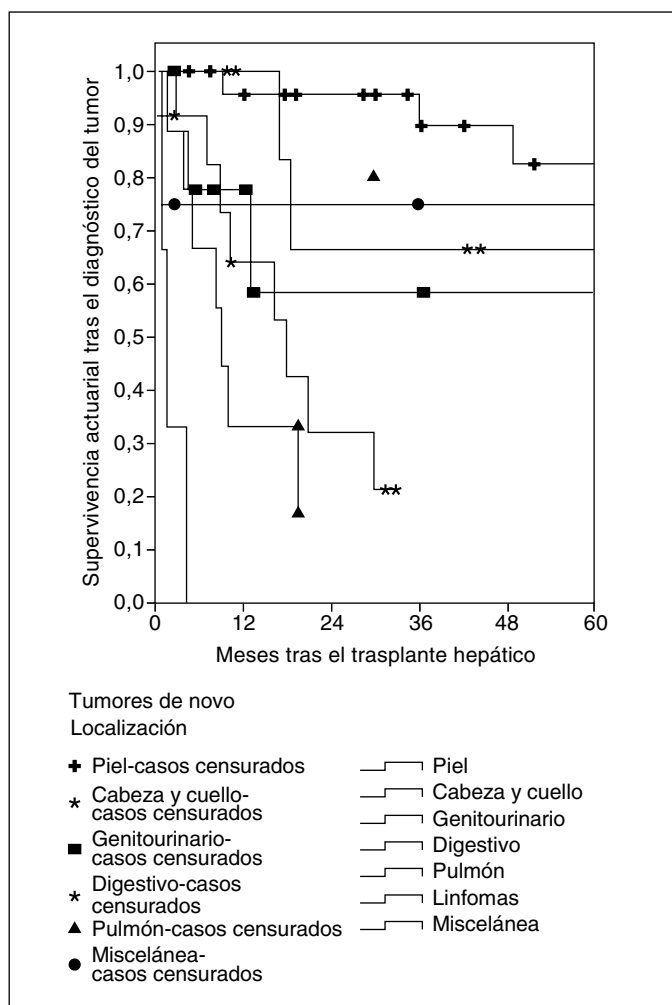
des subyacentes, constituyen los elementos principales para la mayor incidencia de los tumores de novo tras el TH<sup>11</sup>.

En nuestra serie, la edad media de los pacientes en el momento del TH fue de casi 60 años, 5 años más de media con respecto a países de nuestro entorno<sup>6,8,15</sup>. Ello podría explicar también la escasa incidencia de tumores linfoproliferativos a favor de los tumores sólidos. Como hemos dicho al mencionar los tipos de tumores, la enfermedad linfoproliferativa es más frecuente en gente joven. También hemos mencionado que nuestros resultados mostraban 2 picos máximos de incidencia. El segundo pico de incidencia máxima tendría relación con la inmunodepresión y los factores etiopatogénicos descritos como el tiempo de supervivencia post-TH. En cambio, el primer pico de incidencia máxima durante el segundo año post-TH, podría estar en relación con tumores ocultos y en estadios muy precoces no diagnosticados antes del trasplante y que se han desarrollado después del TH.

**Tabla 3**  
Incidencia de tumores de novo tras el trasplante hepático, según diferentes autores

Autor/año	n	Incidencia (%)	Tipo piel/hematológico /sólido (%)	Tiempo TH-Tm (años)	Seguimiento tras Tm (meses)
Sheil 2001	1.540	11,9	75/10/15		24
IPITTR 1996					
Yao 2006	1.043	4,8	32/17/51	3,8	3-27
Kelly 1998	888	12,9	33/22/45		65
Berenguer 1998	340	4,7	12,5/25/62,5	2,3	
Sven 2001	1.007	6	27/21/48	5	
Fung 2001	1.000	12,5	28/35/37	8	36
Galve 1999	1.827	3,8	24/24/42	3,5	20
Oo 2005	1.178	7,9	36/12,7/51,3	5,5	
Bilbao	742	9,5	36,6/4,2/59,2	4,6	34

IPITTR: Israel Penn International Trasplant Tumour Registry; TH: trasplante hepático; Tm: tumor de novo.



**Figura 1.** Supervivencia actuarial a 5 años tras el diagnóstico del tumor y supervivencia mediana, según grupos de tumores. Supervivencia mediana según tipo de tumor: cáncer cutáneo 49 meses (r: 4,6-174); cabeza y cuello 30,6 meses (r: 9,7-72,6); digestivo 13,4 meses (r: 0,3-33,1); genitourinario 10,2 meses (r: 2,6-88); pulmón 9 meses (r: 2-20); linfoma 2 meses (r: 1,2-4,4), y miscelánea 19 meses (r: 0,9-61,7).

## Tratamiento

Todos los autores coinciden en que hay que tratar los tumores con los mismos criterios que en la población no trasplantada y aplicar las mismas pautas oncológicas. Además, la sospecha de un comporta-

miento más agresivo tras su diagnóstico, obliga a ser agresivos en el tratamiento. En nuestra experiencia, el poder someterse a tratamiento quirúrgico fue un factor de buen pronóstico. Ninguno de nuestros pacientes presentó efectos adversos o interferencias graves de los quimioterápicos diferentes a los habituales en la población no trasplantada.

En cuanto a la inmunodepresión, la tendencia actual es disminuir el número y niveles de los fármacos hasta el mínimo necesario para impedir el rechazo. Hasta la fecha, no se ha demostrado en la práctica clínica que una pauta inmunodepresora vaya mejor que otra en reducir la incidencia de cáncer. En la experiencia de Galve et al<sup>6</sup>, parece que los pacientes que utilizaron micofenolato mofetilo presentaron menor incidencia de tumores. No obstante, todos los trabajos realizados y publicados en este sentido hacen un análisis cualitativo de los inmunodepresores. Probablemente, es más importante la cantidad de los fármacos utilizados que el tipo de inmunodepresor utilizado. Nuestra serie, por tratarse de una serie histórica que comienza su actividad en 1988, no ha tenido un patrón de conducta similar a lo largo del tiempo. Los primeros casos no presentaron modificación de la inmunodepresión. La experiencia acumulada y el descubrimiento de la implicación de la inmunodepresión en la etiopatogenia del tumor, hizo cambiar nuestra estrategia, de forma que en una etapa intermedia la única arma terapéutica utilizada fue reducir la inmunodepresión lo máximo posible. Desde el descubrimiento de los inhibidores del m-TOR como antiproliferativos y antitumorales, la conversión total o parcial a los mismos fue una opción más a tener en cuenta entre las posibilidades terapéuticas<sup>18,19</sup>.

## Prevención

Para tratar de limitar este riesgo, se aconseja seguir en estos pacientes las recomendaciones generales que se hacen para la prevención del cáncer en la población general (como el código europeo contra el cáncer). Además, en un país como el nuestro, con alto riesgo de exposición solar, es preciso insistir en una adecuada fotoprotección. Puesto que la inmunodepresión es un factor patogénico importante en los tumores de novo, hay que intentar mantener el nivel de inmunodepresión lo más bajo posible y compatible con la normofunción del injerto. También se debe intentar evitar en lo posible la infección por virus oncogénicos (CMV, virus de Epstein-Barr, virus herpes humano 8). Se ha sugerido que la prevención de la infección por estos virus puede reducir la incidencia de las neoplasias.

## Supervivencia y pronóstico

Según el registro australiano<sup>5</sup>, la supervivencia general de todos los tumores de novo a los 10 años es tan sólo de 27%. Nuestra supervivencia global del 52% a los 5 años está acorde con la bibliografía. Los buenos resultados aparentes están basados en la excelente su-

pervivencia de los tumores cutáneos (el 84% a los 5 años). Cuando desglosamos nuestra supervivencia por tipos de tumores, vemos que, en contra de la bibliografía<sup>20</sup>, los tumores linfoproliferativos tuvieron la peor supervivencia sin sobrepasar ninguno de ellos el año de vida. Una explicación a este hecho podría ser una mayor agresividad del tumor en la edades avanzadas o una peor respuesta al tratamiento y a la reconstitución del sistema inmune del paciente añoso una vez disminuida la inmunodepresión. Le siguieron en gravedad el cáncer pulmonar (el 34% al año y el 0% a los 2 años) y los digestivos (el 64% al año y el 20% a los 3 años).

En la experiencia de Fung et al<sup>11</sup>, con un seguimiento a 3 años, la mejor supervivencia la presentaron el cáncer genitourinario y gastrointestinal, el 100% al año, pero el 60 y el 40% a los 2 años. Presentaron una supervivencia intermedia a 1 año el cáncer cutáneo (91%), el cáncer orofaríngeo (34%) y el cáncer pulmonar (37%). Los de peor supervivencia sin sobrepasar el año de vida fueron el cáncer metastásico de origen desconocido, sarcoma de kaposi, tumor cerebral y tumor de conjuntiva.

En la experiencia de Yao et al<sup>15</sup>, la mejor supervivencia tras el diagnóstico del tumor fue para el tumor cutáneo con un 60% de supervivencia a 5 y 8 años, seguida de lejos por el tumor gastrointestinal el 20% a los 5 años y el 0% a los 8 años. Los de peor pronóstico fueron el linfoproliferativo el 60% a 1 año y el 0% a 5 años y el de pulmón el 0% al año.

#### Factores de riesgo

Los diferentes estudios de factores de riesgo han puesto de manifiesto las siguientes asociaciones: a) los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tienen mayor incidencia de presentar cáncer orofaríngeo y pulmonar, sobre todo cuando también se correlaciona con el hábito tabáquico; b) la edad avanzada se correlaciona con la mayor incidencia de todo tipo de tumores de novo, excepto los tumores linfoproliferativos; c) uno de los factores de riesgo mas importantes<sup>12</sup> en la aparición de cáncer colorrectal es la colangitis esclerosante primaria como indicación de trasplante con enfermedad inflamatoria asociada de larga evolución, la existencia de pólipos colónicos y la edad avanzada; d) muchos autores han fracasado en el intento de relacionar algún tipo de pauta inmunodepresora o la presencia de rechazos con la aparición de tumores. Probablemente no hay una relación cualitativa sino cuantitativa de la cantidad total de inmunodepresores recibidos. Este fenómeno explicaría que en nuestra serie la infección por CVM aparezca como un factor de riesgo de desarrollo tumoral. La infección por CMV es un parámetro indirecto de inmunodepresión excesiva del paciente.

#### Conclusión

Nuestro país, con una alta exposición solar, con una media de pacientes trasplantados superior en 5 años a la de otros países del entorno, una alta ingesta enólica, una alta incidencia de virus C y una esperanza de vida muy alargada, posee todos los ingredientes para presentar una alta incidencia de tumores de novo. Será importante establecer en nuestros centros protocolos de prevención del cáncer a medida que va aumentando la supervivencia post-TH.

Las recomendaciones se resumen en las siguientes: a) en el candidato a TH es aconsejable una búsqueda minuciosa de tumores ocultos. El estudio debería incluir un examen exhaustivo del área

orofaríngeo y pulmonar en los trasplantados por cirrosis enólica y hábito fumador, y una colonoscopia en los candidatos por colangitis esclerosante primaria o colitis ulcerosa; b) en el postrasplante es importante la educación sanitaria respecto a la protección solar, el examen de lesiones cutáneas y el abandono del tabaquismo. La colonoscopia regular y la prescripción de ácido ursodeoxicólico sólo estarían indicadas en pacientes con colitis ulcerosa asociada. La minimización de la inmunodepresión sería de obligado cumplimiento en la prevención del tumor de novo.

#### Bibliografía

1. Starzl TE, discusión de Murria JE, Wilson RE, Tilney NL, Merrill JP, Cooper WC, Birtch, et al. Five years experience in renal transplantation with immunosuppressive drugs: survival, function, complications, and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg.* 1968;168:416-35.
2. Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft. *Seminars in Liver Disease.* 2009;29:102-20.
3. Dopazo C, Bilbao I, Escarpín A, Lázaro JL, Sapisochin G, Caralt M, et al. Risk factors of late mortality following liver transplantation. En: Knudsen KH, editor. *Liver transplantation: rejection, therapy and post-operative complications.* New York: Nova Science Publishers Inc.; 2009.
4. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:52-9.
5. Sheil AG. Malignancy following liver transplantation: a report from the Australian Combined Liver Transplant Registry. Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society. Berlin, Germany, July 12, 2001. Abstract 146. *Transplant Proc.* 1995;27:1247.
6. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G, et al. Incidence and outcome of denovo malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:1275-7. Disponible en: <http://www.acceso.com>
7. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, Van den Berg AP, De Vries EG, Klompmaaker IJ, et al. Increased risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* 2001;34:84-91.
8. Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation.* 2005;80:759-64.
9. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 1999. Disponible en: <http://www.ine.es>
10. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for non-lymphoid solid organ tumors. *Cancer.* 1998;83:1237-43.
11. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation. A major cause of late death. *Liver Transplantation.* 2001;7:S109-18.
12. Nishihori T, Strazzabosco M, Mamad WS. Incidence and management of colorectal cancer in liver transplant recipients. *Clinical Colorectal Cancer.* 2008;7:260-6.
13. Berenguer M, Prieto M, Bustamante M, Carrasco D, López-Andujar R, Mir J, et al. Incidence of de novo malignancies after liver transplantation. *Med Clin (Barc).* 1998;111:481-4.
14. Sven J, Steinmüller T, Neuhaus R, Rayes N, Klupp J, Guckelberg O, et al. De novo tumors after liver transplantation. Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society. Berlin, Germany, July 12, 2001. Abstract 154.
15. Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP, et al. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant.* 2006;20:617-23.
16. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;405:93-9.
17. Herrero JL, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005;11:89-97.
18. Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lázaro JL, Pou L, Castells L, et al. Indications and management of m-TOR inhibitors after liver transplantation. En: Taylor CB, editor. *Immunosuppression: New Research.* New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009.
19. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation.* 2009;87:157-63.
20. Glez-Chamorro A, Jiménez C, Moreno-Glez E, Glez-Pinto I, Loinaz C, Gómez R, et al. Management and outcome of liver recipients with post-transplant lymphoproliferative disease. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:211-9.