

Original

Cáncer broncogénico en pacientes con trasplante de órgano sólido. Papel de la cirugía

José Padilla^{a,*}, José Cerón^b, Juan Carlos Peñalver^a, Carlos Jordá^b, Enrique Pastor^b y Karol de Aguiar^b

^aServicio de Cirugía Torácica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^bServicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de noviembre de 2008

Aceptado el 25 de febrero de 2009

On-line el 23 de mayo de 2009

Palabras clave:

Cáncer broncogénico

Trasplante de órgano sólido

Cirugía

R E S U M E N

Introducción: La incidencia de neoplasias es mayor en la población sometida a un trasplante de órgano sólido; sin embargo, la de cáncer broncogénico (CB) es controvertida. Nuestro objetivo es comprobar la incidencia de CB en pacientes trasplantados y el papel de la cirugía.

Material y métodos: Hasta diciembre de 2006, en el Hospital Universitario La Fe, 3.596 pacientes recibieron un trasplante de órgano sólido; 24 (0,7%) pacientes desarrollaron un CB, de los que 6 fueron operados. La supervivencia se estimó mediante la prueba de Kaplan-Meier.

Resultados: Tres pacientes habían recibido trasplante hepático; 2, renal y 1, cardíaco. Todos eran varones y tenían historia previa de tabaquismo. La media de edad fue 58,6 años. El intervalo entre trasplante y diagnóstico de CB fue 38,1 meses. El carcinoma epidermoide fue el más frecuente. El tamaño tumoral medio fue de 3,6 cm. Un tumor fue clasificado en estadio IA patológico; cuatro, en IB y uno, en IIB. Ningún paciente falleció en el perioperatorio y sólo uno presentó un hemotórax. La media de estancia fue 8,5 días. Un paciente falleció por metástasis de CB, otro por sepsis, otro por insuficiencia renal y 3 permanecían vivos. La supervivencia a los 5 años fue del 40%.

Conclusiones: La incidencia de CB y la tasa de diagnósticos en estadios precoces no difieren de las observadas en pacientes no sometidos a trasplante, lo que cuestionaría el papel de la inmunosupresión en la génesis y la agresividad del CB en pacientes trasplantados. La cirugía puede ofrecer resultados aceptables en estadios precoces, con una morbimortalidad perioperatoria asumible.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bronchogenic carcinoma in patients undergoing solid organ transplant. The role of surgery

A B S T R A C T

Keywords:

Bronchogenic carcinoma

Background: The incidence of neoplastic diseases is higher in patients undergoing solid organ transplant. However, the incidence of bronchogenic carcinoma (BC) is controversial.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpadilla@comv.es (J. Padilla).

Solid organ transplant Surgery

The objective of our study was to determine the incidence of BC in a large cohort of transplant patients and the role of surgery.

Material and methods: Until December 2006, 3596 patients underwent solid organ transplant at our institution; 24 (0.7%) patients subsequently developed BC, of which 6 (24%) were classified as clinical stage I and submitted to surgical treatment. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method.

Results: Three patients received a liver transplant, two a kidney transplant and one a heart transplant. All were male and all had a smoking history. Mean age was 58.6 years. Two patients had cough, one accompanied by bloody expectoration, and BC was an incidental finding in the remaining cases. The interval between transplant and diagnosis of BC was 38.1 months. Epidermoid carcinoma was the most frequent histological type. Mean tumour size was 3.6 cm (range, 1.3–6). One tumour was classified as pathological stage IA, four as stage IB and one as IIB due to parietal pleural invasion. No patient died during the perioperative period and only one had a haemothorax which resolved with chest tube drainage. Mean hospital stay was 8.5 days (range, 7–11). The immunosuppression regimen was maintained continuously. In subsequent follow-up, one patient died from BC metastasis, one from sepsis, one from chronic renal failure, and three remained alive. The probability of survival at 5 years was 40%, and median survival was established at 5 years.

Conclusions: The incidence of BC in patients undergoing solid organ transplant and the proportion of patients diagnosed in early stages does not differ from non-transplant patients diagnosed with BC, which questions the role of immunosuppression in the genesis and aggressiveness of BC in transplant patients. Surgery may offer acceptable results in early stages, with acceptable rates of perioperative morbidity and mortality.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Es conocido que los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido tienen un riesgo mayor de presentar un proceso neoplásico que la población general, el cual aumenta con el tiempo de supervivencia tras el trasplante y sería consecuencia de la terapia inmunosupresora¹. Sin embargo, la incidencia de carcinoma broncogénico (CB) en pacientes con trasplante de órgano sólido es controvertida². En la pasada década, determinados trabajos pusieron de manifiesto una elevada tasa de CB en pacientes sometidos previamente a trasplante cardíaco^{3,4}. Por el contrario, estudios más recientes han mostrado una incidencia similar a la acontecida en pacientes no transplantados^{2,5,6}. El pronóstico de estos pacientes es muy desfavorable debido, fundamentalmente, a que el diagnóstico se establece en un estadio avanzado de la enfermedad^{2,6}.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la incidencia de CB en los pacientes transplantados en nuestro hospital y el papel de la cirugía en estos pacientes.

Pacientes y método

Hasta diciembre de 2006, en el Hospital Universitario La Fe, 3.596 pacientes han sido sometidos a un trasplante de órgano sólido; 24 (0,7%) pacientes desarrollaron posteriormente un CB. La incidencia, según tipo de trasplante, fue de 10 entre 1.539 (0,6%) sometidos a trasplante renal, 9 de 1.249 (0,7%) trasplantes hepáticos, 4 entre 498 (0,8%) trasplantes cardíacos y 1 de 311 (0,3%) trasplantes pulmonares. Se clasificó en

estadio clínico I a 6 (24%) pacientes, y se sometieron a tratamiento quirúrgico. Se desestimó a 4 pacientes para cirugía por criterio funcional y 14, por criterio oncológico (4 con carcinoma microcítico, 5 en estadio IIIB y 7 en estadio IV).

La valoración preoperatoria incluyó: estado clínico general—Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)—, hemograma, bioquímica básica, coagulación, electrocardiograma (ECG), espirometría, tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y cerebral y tomografía por emisión de positrones (PET). El diagnóstico de CB se estableció antes de la cirugía mediante fibrobroncoscopia o punción transparietal. El fallecimiento por CB o por otra causa fue el evento terminal para el cálculo de la supervivencia, que fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier. La fecha de observación quedó establecida el 1 de mayo de 2008.

Resultados

Las características clínicas, quirúrgicas, histológicas y de evolución quedan recogidas en las tablas 1 y 2. Todos eran varones, con una media de edad de 58,6 (intervalo, 47–66) años. En todos ellos se comprobó una historia de tabaquismo de más de 30 años/paquete. Había 3 pacientes ex fumadores y 3 fumadores activos en el momento en que fueron diagnosticados de CB; 2 pacientes presentaron tos, en uno, acompañada de expectoración hemoptoica y en los demás fue un hallazgo casual; 3 habían sido sometidos a trasplante hepático; 2, renal y 1, cardíaco. El intervalo entre trasplante y diagnóstico de CB fue de 38,2 (intervalo, 13–61) meses. Se realizó una neumonectomía, tres lobectomías y dos resecciones en cuña. El carcinoma epidermoide fue la estirpe

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas

Caso	Edad	Tabaquismo	Síntomas	Trasplante	Intervalo* (meses)
1	52	Ex fumador	Tos	Corazón	61
2	47	Ex fumador	Expectoración hemoptoica	Hígado	44
3	60	Fumador	Asintomático	Hígado	13
4	62	Ex fumador	Asintomático	Riñón	32
5	65	Fumador	Asintomático	Hígado	31
6	66	Fumador	Asintomático	Riñón	48

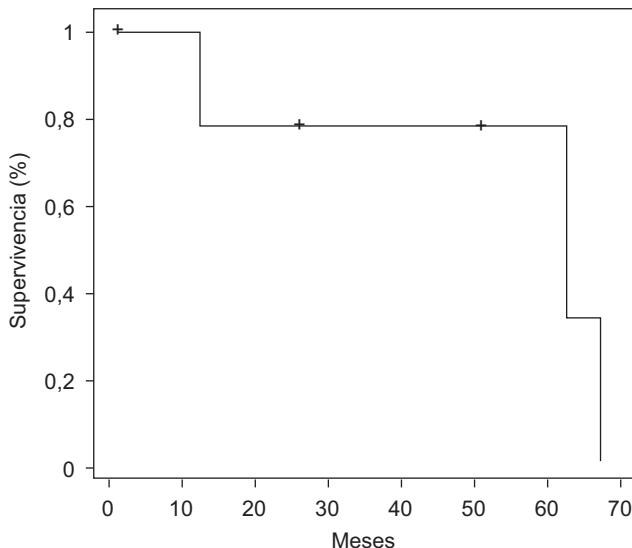
Todos los pacientes eran varones.

* Intervalo entre el trasplante y el desarrollo de carcinoma broncogénico.

Tabla 2 – Intervención, estirpe tumoral, tamaño, TNM y supervivencia

Caso	Intervención	Estirpe	Tamaño (cm)	TNM patológico	Estado	Supervivencia (meses)
1	Lobectomía	Carcinoma epidermoide	6	T2N0M0	Fallecido	65
2	Neumonectomía	Carcinoma epidermoide	4,5	T2N0M0	Fallecido	61
3	Cuña	Adenocarcinoma	4	T2N0M0	Vivo	50
4	Lobectomía	Carcinoma epidermoide	1,5	T1N0M0	Fallecido	15
5	Lobectomía	Carcinoma epidermoide	4,5	T3N0M0	Vivo	27
6	Cuña	CBA	1,3	T2N0M0	Vivo	5

CBA: carcinoma bronquioloalveolar.

**Figura 1 – Supervivencia general de los pacientes.**

histológica más frecuente. La media del tamaño tumoral fue 3,6 (intervalo, 1,3–6) cm. Un tumor fue clasificado en estadio IA patológico; cuatro, en IB y uno, en IIB por invasión de la pleura parietal.

Ningún paciente falleció durante el periodo perioperatorio y sólo uno presentó hemotórax que se resolvió mediante drenaje endotorácico. La media de estancia fue 8,5 (intervalo, 7–11) días. El régimen de inmunosupresión fue mantenido continuamente. En el seguimiento posterior, 1 paciente falleció por metástasis de CB, otro por sepsis, otro por insuficiencia renal crónica y 3 permanecían vivos. La proba-

bilidad de supervivencia a los 5 años fue del 40%; la mediana quedó establecida en 5 años (fig. 1).

Discusión

Determinados carcinomas observados frecuentemente en la población, como el carcinoma escamoso de piel o el carcinoma in situ de cérvix uterino, presentan una incidencia significativamente mayor en la población trasplantada. Por el contrario, en otros carcinomas, incluido el CB, no parece objetivarse este hecho¹. Determinados autores no han comprobado una mayor incidencia de CB en pacientes trasplantados con respecto a la población general^{2,5,6}. En nuestra experiencia, aunque la tasa de CB fue relativamente baja (0,7%), fue mayor que la observada en nuestro medio en pacientes no trasplantados (0,05%–0,1%)⁷. En la pasada década, algunos autores observaron una elevada tasa de CB en pacientes sometidos a trasplante cardíaco^{3,4}. Sin embargo, coincidimos con otros autores en que no hay una relación entre el hecho de padecer un CB y el tipo de trasplante realizado, y sí con la historia previa de tabaquismo².

En revisiones anteriores, se ha constatado que, aproximadamente, el 90% de los pacientes trasplantados que luego presentaron un CB eran o habían sido fumadores, la mayoría eran varones y la media de edad era 50–60 años^{2,5,6}. Estas observaciones, que coinciden con nuestra experiencia, ponen de manifiesto que no hay diferencias en la aparición de un CB en la población trasplantada con respecto a la población general, lo que podría cuestionar el papel del tratamiento inmunosupresor como principal factor etiológico, máxime si se tiene en cuenta que cuando se ha observado un CB en pacientes con trasplante pulmonar, se trataba de trasplante

unipulmonar y el tumor, como sucedió en nuestro caso, se manifestó en el pulmón nativo. Ahmed et al⁸, en una serie de pacientes sometidos a cirugía cuyo resultado, en términos de supervivencia, se asemeja al de nuestra serie, consideran que si bien el tabaquismo es el principal factor de riesgo, la inmunosupresión parece tener un papel importante, sobre todo en pacientes trasplantados y seguidos a largo plazo, es el caso de los pacientes con trasplantes renales, en los que también parece aumentar la incidencia de CB aun sin antecedentes de tabaquismo. En este sentido Bellil et al⁹, en una reciente revisión, también comentan el aumento de incidencia de CB en pacientes trasplantados, en que el tabaco vuelve a ser el principal factor de riesgo, si bien la inmunosupresión podría condicionar tanto el aumento en la incidencia como la agresividad tumoral en el momento del diagnóstico.

Cuando se establece el diagnóstico de CB, aproximadamente en dos tercios de los pacientes el tumor está en un estadio avanzado, por lo que son pocos los pacientes tratados con cirugía². Esta observación podría ser consecuencia del efecto del tratamiento inmunosupresor en el crecimiento y la diseminación tumoral, como se ha demostrado experimentalmente¹⁰. Por otro lado, no es infrecuente la confusión diagnóstica al etiquetar un CB como un proceso infeccioso^{11,12}. En una reciente revisión, Bagan et al⁶ han comprobado que el 38% de los pacientes con trasplante cardíaco que luego desarrollaron CB fueron sometidos a cirugía completa. En nuestra experiencia, la tasa de pacientes clasificados en estadio I clínico (25%) no es significativamente menor que la apuntada en nuestro medio⁷, lo que también cuestionaría el papel de la inmunosupresión en la agresividad tumoral.

La mediana de supervivencia en pacientes sometidos a cirugía curativa está en torno a los 23 meses, condicionada por el estadio patológico y la comorbilidad del paciente trasplantado, y también condiciona la morbilidad perioperatoria⁶. La mediana de supervivencia en nuestra serie fue 60 meses, con una morbilidad asumible y sin mortalidad perioperatoria.

A modo de conclusión, y en nuestra experiencia, la incidencia del CB en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido es algo mayor que en la población no trasplantada. Sin embargo, la tasa de los pacientes diagnosticados en estadios precoces y que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico no difiere de la de los pacientes no

sometidos a trasplante. Por último, la cirugía puede ofrecer resultados aceptables en estadios precoces, con una morbilidad perioperatoria asumible.

B I B L I O G R A F Í A

- Penn I. Malignant neoplasia in the immunocompromised patients. En: Cooper DK, Miller LW, Patterson GA, editores. *The transplantation and replacement of thoracic organs*. 2.^a ed. London: Kluwer; 1996. p. 111-8.
- De Perrot M, Wigle DA, Pierre AF, Tsao MS, Waddell TK, Todd TR, et al. Bronchogenic carcinoma after solid organ transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:367-71.
- Goldstein DJ, Austin HJ, Zuech N, Williams DL, Stoopler MB, Michler RE, et al. Carcinoma of the lung after heart transplantation. *Transplantation*. 1996;62:772-5.
- Curtil A, Robin J, Tronc F, Ninet F, Boissonnat P, Champsaur G. Malignant neoplasm following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 1997;12:101-6.
- Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR, Burke M, Khaghani A, Yacoub MH. Primary lung cancer after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2002;124:1190-7.
- Bagan P, Assouad J, Berna P, Souilamas R, Le Pimpec Barthes F, Riquet M. Immediate and long-term survival after surgery for lung cancer in heart transplant recipients. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:438-42.
- Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañer Jover AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;49:446-52.
- Ahmed Z, Marshall MB, Kucharczuk JC, Kaiser LR, Shager JB. Lung cancer in transplant recipients. A single-institution experience. *Arch Surg*. 2004;139:902-6.
- Bellil Y, Edelman MJ. Bronchogenic carcinoma in solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7:77-81.
- 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*. 2003;76:597-602.
- Choi YH, Leung AN, Miro S, Poirier C, Hunt S, Theodore J. Primary bronchogenic carcinoma after heart or lung transplantation: radiologic and clinical findings. *J Thoracic Imaging*. 2000;15:36-40.
- Arcasoy SM, Hersh C, Christie JD, Zisman D, Pochettino A, Rosengard B, et al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1044-53.