

Neoplasias postrasplante: estrategias de vigilancia y diagnóstico temprano

J.I. Herrero

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

El trasplante de órganos sólidos aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias *de novo*. La interrelación de distintos factores contribuye al desarrollo de estas neoplasias. Por un lado, la pérdida de la inmunovigilancia causada por la medicación inmunosupresora puede permitir la proliferación de las células tumorales. Por otro, la inmunosupresión puede permitir la proliferación de ciertos virus con capacidad oncogénica (como el virus de Epstein-Barr, asociado al desarrollo de linfomas o el virus herpes humano tipo 8, asociado al desarrollo de sarcoma de Kaposi). Por último, algunos agentes inmunosupresores, como la azatioprina, pueden causar daños en el ADN del paciente y favorecer el desarrollo de tumores malignos.

Al igual que los receptores de otros trasplantes de órganos sólidos, los pacientes receptores de trasplante hepático tienen un importante incremento del riesgo de desarrollo de neoplasias. En 2 estudios, uno holandés y otro español, el riesgo de desarrollo de neoplasia de los receptores de trasplante hepático fue 3-4 veces mayor que el riesgo de la población de referencia^{1,2}. En la figura 1 se muestra el riesgo acumulativo de desarrollo de neoplasia tras el trasplante en la Clínica Universitaria de Navarra. Puede comprobarse un riesgo anual de neoplasia del 3-4%.

Además, las neoplasias de los pacientes trasplantados tienen frecuentemente un curso agresivo, sobre todo cuando excluimos las neoplasias cutáneas³. Por ello, la mortalidad por neoplasia *de novo* de los pacientes trasplantados triplica la de la población general². En las figuras 2 y 3 se muestra la supervivencia tras el desarrollo de una neoplasia cutánea no melanótica u otro tipo de neoplasia y se comprueba que, tras el desarrollo de una neoplasia no cutánea, la supervivencia a medio plazo es muy baja. Por ello, en nuestro centro, el desarrollo de neoplasia es la

principal causa de mortalidad tras el primer año postrasplante.

El desarrollo de estrategias de seguimiento para el diagnóstico precoz de neoplasia se lleva a cabo en poblaciones concretas, con un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasia, cuando el diagnóstico precoz puede conducir a un aumento de la supervivencia. En este sentido, los receptores de trasplante hepático son una población con un riesgo importante de desarrollo de neoplasia, pero no hay estudios que hayan comprobado que el diagnóstico precoz produzca un aumento de la supervivencia de los pacientes. Por ello, no es de extrañar que no existan protocolos de vigilancia postrasplante uniformes en los distintos centros. Algunas de las recomendaciones se basan en la experiencia del trasplante renal⁴, aunque el espectro de tumores que afectan a los receptores de trasplante hepático y a los receptores de trasplante renal es diferente. Las estrategias de diagnóstico precoz deberán centrarse en las neoplasias cuya incidencia se encuentre claramente au-

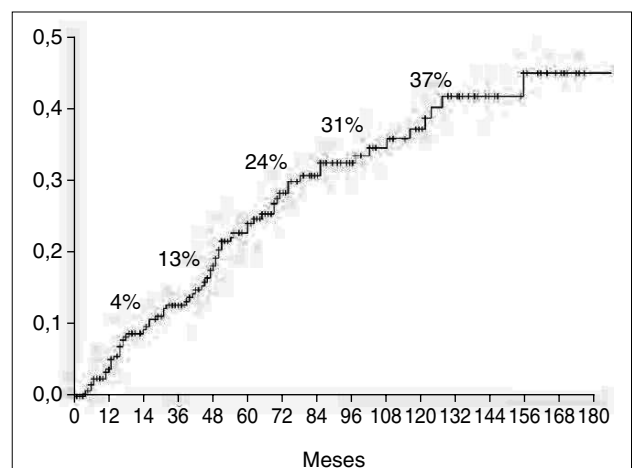


Fig. 1. Riesgo actuarial de desarrollo de neoplasia tras el trasplante hepático en la Clínica Universitaria de Navarra. Durante el período de seguimiento, 67/270 pacientes desarrollaron 103 tumores. Se indican los riesgos actuariales de neoplasia 1, 3, 5, 7 y 10 años tras el trasplante.

Financiado en parte con becas del Instituto de Salud Carlos III (C02/03 y C03/03).

Correspondencia: Dr. J.I. Herrero.
Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra.
Av. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: iherrero@unav.es

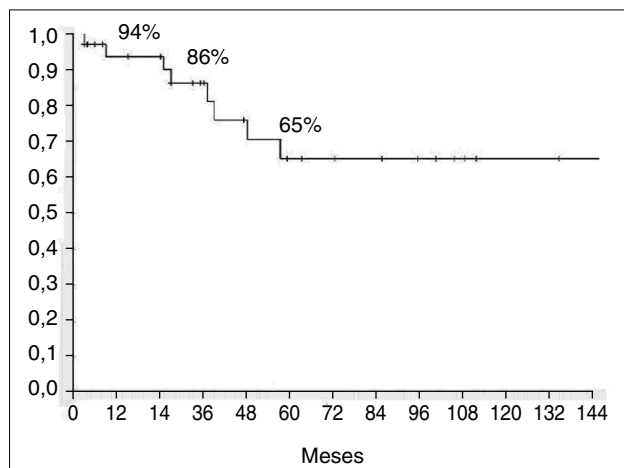


Fig. 2. Supervivencia actuarial de 35 pacientes a partir del momento del diagnóstico de neoplasia cutánea (excluyendo melanomas o sarcomas de Kaposi). La supervivencia fue similar a la de los pacientes que no desarrollaron neoplasias tras el trasplante. Se indica la supervivencia 1, 3 y 5 años después del diagnóstico de neoplasia cutánea.

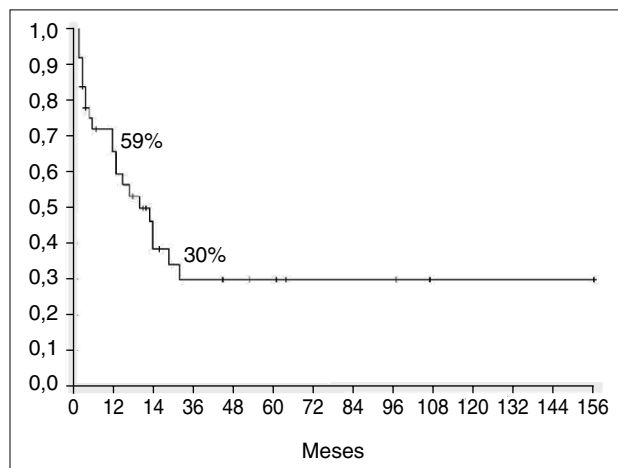


Fig. 3. Supervivencia actuarial de 37 pacientes a partir del momento del diagnóstico de neoplasia no cutánea (incluidos 1 paciente con un melanoma y 2 pacientes con sarcoma de Kaposi). La supervivencia de este grupo de pacientes fue menos del 60% a 1 año del diagnóstico del tumor y únicamente del 30% a los 3 años.

mentada en los pacientes trasplantados. En una serie multicéntrica española de más de 450 pacientes con tumores postrasplante hepático (Dr. V. Cuervas-Mons, comunicación personal), los tumores más frecuentes fueron los cutáneos no melanóticos, los linfomas y los carcinomas de pulmón, del tracto aerodigestivo superior y del tracto urológico. Como vemos, a excepción de los linfomas y los tumores cutáneos, la mayoría de los tumores diagnosticados en los pacientes trasplantados tiene relación con el consumo de tabaco y alcohol. Como consecuencia de ello, en un estudio reciente, los factores de riesgo para el desarrollo de tumores no cutáneos fueron el consumo de tabaco y alcohol y una edad avanzada². Hay consenso general en que los pacientes trasplantados tienen un aumento del riesgo de tumores cutáneos no melanóticos, linfomas, sarcomas de Kaposi y, posiblemente, también de tumores de cabeza y cuello/tracto aerodigestivo superior. No parece haber un aumento de la incidencia de los tumores que son más frecuentes en la población general, como los de pulmón, colon, mama o próstata, aunque algunos estudios encuentran, de forma aislada, un aumento significativo de la incidencia de alguno de esos tumores³.

NEOPLASIAS CUTÁNEAS Y DE LABIOS

Los tumores cutáneos no melanóticos son los más frecuentemente diagnosticados en los pacientes trasplantados. En un estudio prospectivo llevado a cabo en nuestro centro, los receptores de trasplante hepático tuvieron una incidencia de este tipo de tumores 20 veces la de la población general⁵. Afortunadamente, este tipo de tumores suele diagnosticarse de forma precoz, por lo que no tiene una influencia negativa en la supervivencia postrasplante². Sin embargo, en los pacientes trasplantados, estos tumores pueden recidivar, metastatizar o causar la muerte. Estos tumores son más frecuentes en personas con elevada exposición a la radiación solar y en personas que tie-

nen piel clara. Por ello, la primera medida de profilaxis debe ser recomendar a los pacientes que eviten la exposición solar intensa y que usen cremas fotoprotectoras. En cuanto al diagnóstico precoz, la recomendación habitual es una revisión dermatológica anual a todos los pacientes y tratar las lesiones premalignas (queratosis actínicas y verrugas). Con esta estrategia, en nuestro centro, todos los tumores cutáneos diagnosticados han sido resecaos de forma curativa. No obstante, otros autores recomiendan que el paciente se autoexamine y realizar una biopsia de las lesiones sospechosas⁶. Una posibilidad intermedia basada en el riesgo individual (es decir, en la carga solar recibida por el paciente y en su tipo de piel)⁵ limitaría el autoexamen a los pacientes con riesgo bajo (baja carga solar o carga solar intermedia en fototipo III-IV) e indicaría revisión dermatológica anual a los pacientes con riesgo intermedio (fototipo I-II con carga solar intermedia o fototipo III-IV con carga solar elevada) o revisión dermatológica con mayor frecuencia en los casos de alto riesgo (fototipo I-II con carga solar alta).

El riesgo del sarcoma de Kaposi es mucho mayor en los pacientes trasplantados que en la población general, ya que es muy poco frecuente en ésta y no es excepcional en los receptores de un trasplante de órganos. Tiene una clara asociación con la infección por el virus herpes humano 8. Puede producir afección cutánea o visceral. Los pacientes procedentes de África y Oriente Medio tienen un riesgo mucho mayor que el de otros trasplantados. El diagnóstico precoz de este tipo de lesiones se basa en las revisiones dermatológicas anuales y la biopsia de las lesiones sospechosas.

El melanoma es un tumor cuyo control depende claramente de la respuesta inmunitaria, por lo que su curso en los pacientes trasplantados es agresivo. Afortunadamente, es un tumor infrecuente. Las recomendaciones de seguimiento son las mismas que se han indicado antes para el seguimiento de otras lesiones cutáneas.

LINFOMAS

Los linfomas son tumores característicamente asociados a los trasplantes de órganos. Su incidencia está claramente aumentada en todos los pacientes trasplantados, los receptores de trasplante hepático tienen una incidencia 30 veces la de la población general⁷. Su incidencia es del 2-3% en adultos y mayor del 10% en niños⁸.

La mayoría de los linfomas postrasplante se asocian a una proliferación incontrolada de linfocitos B infectados por el virus de Epstein-Barr. La medición secuencial de la carga viral del virus de Epstein-Barr ha permitido comprobar un aumento de la carga viral que precede al desarrollo del linfoma, por lo que se ha indicado el control periódico de la carga viral y, en caso de que se detecte un aumento, prescribir un tratamiento antiviral y reducir la inmunosupresión. Esta estrategia tiene algunos inconvenientes: falsos negativos (es decir, pacientes en que se desarrolla linfoma postrasplante sin que se produzca aumento previo de la carga viral), falsos positivos (sólo en una pequeña proporción de pacientes con elevada carga viral se desarrolla linfoma) y, sobre todo, que no se ha demostrado que esta estrategia disminuya el riesgo de linfoma⁸.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO/TRACTO AERODIGESTIVO SUPERIOR

Los tumores de cabeza y cuello y de esófago, ambos relacionados con el consumo de tabaco y de alcohol, son frecuentes en los receptores de trasplante hepático, sobre todo en los trasplantados por cirrosis etílica. Algunos estudios han comprobado un aumento de la incidencia de estos tumores respecto a la población general^{9,10}, aunque no todos los estudios coinciden en esta conclusión.

Como consecuencia de la asociación de estos tumores con el tabaco y el alcohol, la primera medida preventiva consiste en fomentar la abstinencia de tabaco y alcohol después del trasplante. Esta medida puede contribuir a reducir el riesgo de desarrollo de neoplasia¹¹, aunque no todos los autores coinciden en ello¹⁰. No existe consenso acerca de qué medios se debe utilizar para el diagnóstico precoz de estos tumores: algunos autores no recomiendan ninguna medida de vigilancia especial para este tipo de tumores⁶ y otros recomiendan hacer cada año un examen de la orofaringe, una laringoscopia y una esofagoscopia a los pacientes trasplantados por cirrosis etílica¹².

CÁNCER DE PULMÓN

No existen datos concluyentes acerca de que los pacientes trasplantados tengan un riesgo de desarrollar un carcinoma pulmonar mayor que el de la población general. Por tanto, las medidas de profilaxis y diagnóstico precoz no deben diferir de las recomendaciones dadas a la población general. El abandono del tabaquismo debe ser la principal medida de prevención. En cuanto al diagnóstico precoz, no existen datos sobre el aumento de la supervivencia en la población general utilizando ningún medio

diagnóstico como cribado del cáncer de pulmón. Estudios recientes muestran que el uso de la tomografía computarizada de baja irradiación puede detectar de forma precoz lesiones curables en los pacientes con un mayor riesgo de desarrollo de estos tumores (pacientes de más de 40 años con un mínimo de consumo de tabaco de 10 paquetes-año)¹³. Estos estudios, realizados en la población general, deben ser validados antes de poder recomendarlos para los pacientes trasplantados.

CÁNCER COLORRECTAL

La incidencia de cáncer colorrectal no es mayor que la de la población general en los pacientes sometidos a trasplante hepático —en alguna serie llega a ser inferior¹⁰—. La excepción a esta regla la constituyen los pacientes trasplantados por una colangitis esclerosante primaria, con colitis ulcerosa¹⁴. Incluso en los pacientes con colitis ulcerosa, la mayor incidencia de cáncer colorrectal no parece relacionada con el tratamiento inmunosupresor, sino con un aumento del seguimiento.

Por tanto, aplicando las recomendaciones para la población general de la guía española de prevención del cáncer colorrectal¹⁵, estaría indicado realizar cribado a los pacientes mayores de 50 años. En cuanto al medio diagnóstico a utilizar, puede optarse por la determinación de sangre oculta en heces cada 1-2 años, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años. Una vez realizada una polipectomía de un pólipo adenomatoso, debería repetirse una nueva colonoscopia a los 3-5 años, según el número de pólipos y sus características.

En los pacientes con colitis ulcerosa, el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal es de aproximadamente un 1% cada año y aumenta cuando la duración de la colitis ulcerosa es mayor de 10 años, hay pancolitis o se detecta displasia. La British Society of Gastroenterology recomienda el seguimiento con una colonoscopia cada año¹⁴.

NEOPLASIA UROLÓGICA

Aunque en el registro español las neoplasias nefroureterales y de vejiga son frecuentes, las estadísticas de otros países no encuentran una incidencia elevada de neoplasias urológicas en los receptores de trasplante hepático. Por ello, no existen recomendaciones concretas para la prevención y el diagnóstico precoz de este tipo de neoplasias. Puesto que se trata de neoplasias asociadas al tabaquismo, la prevención de este tipo de neoplasias se suma al consejo del abandono de ese hábito. Para los receptores de trasplante renal, no se recomienda hacer ningún cribado diagnóstico de neoplasias uroteliales, salvo posiblemente a los pacientes con historia de abuso de analgésicos⁴. No obstante, la realización de una ecografía abdominal y un análisis de orina sistemático cada año pueden servir para detectar lesiones nefroureterales o vesicales en estadios precoces.

Los pacientes trasplantados no parecen tener un riesgo de desarrollar neoplasia de próstata mayor que el de la po-

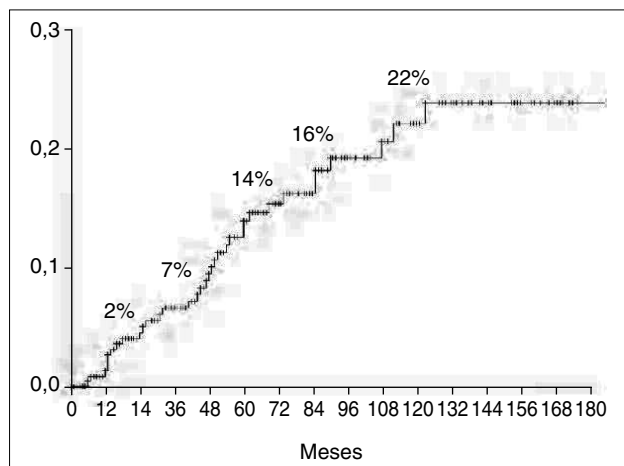


Fig. 4. Riesgo actuarial de desarrollo de neoplasia cutánea tras el trasplante hepático en 270 pacientes trasplantados en la Clínica Universitaria de Navarra. Durante el período de seguimiento, 35 (13%) de los 270 pacientes desarrollaron 62 tumores. Se indica el riesgo de neoplasia cutánea 1, 3, 5, 7 y 10 años tras el trasplante.

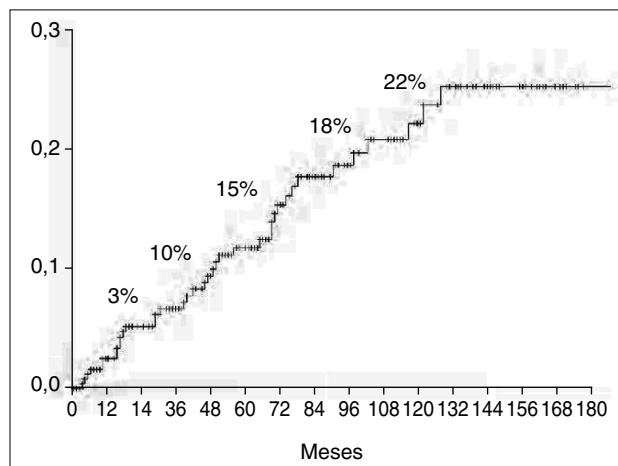


Fig. 5. Riesgo actuarial de desarrollo de neoplasia no cutánea (incluidos 1 paciente con melanoma y 2 con sarcoma de Kaposi) tras el trasplante hepático en 270 pacientes trasplantados en la Clínica Universitaria de Navarra. Durante el período de seguimiento, 38 (14,1%) de los 270 pacientes desarrollaron 41 tumores. Se indica el riesgo de neoplasia no cutánea 1, 3, 5, 7 y 10 años tras el trasplante.

blación general. Las recomendaciones de cribado de este tipo de neoplasia deben ser las mismas que las de la población general⁴. La recomendación general es estudiar cada año a los pacientes de más de 50 años (los pacientes con historia familiar de cáncer de próstata se pueden beneficiar de comenzar el programa de cribado a una edad más temprana). Los medios recomendados son un tacto rectal y la determinación de un antígeno prostático específico (PSA) cada año.

CÁNCER DE MAMA

Aunque existen estudios que muestran tanto un aumento como una reducción en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres receptoras de un trasplante hepático, una revisión reciente concluye que la incidencia de cáncer de mama en estas pacientes es comparable con la de la población general¹⁶. Por ello, las recomendaciones dadas por los distintos autores son similares: realizar un examen físico y una mamografía cada 1-2 años en las pacientes con una edad comprendida entre los 50 y los 70 años⁴; puede ser opcional realizar estos estudios a mujeres de 40-50 años (sobre todo si tienen historia familiar de cáncer de mama) o de más de 70 años con expectativas de vida razonables, pero no existen evidencias a favor o en contra del cribado en estos grupos de edad.

CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

La incidencia de neoplasias invasivas de cuello de útero en las pacientes trasplantadas es comparable con la de la población general, por lo que las medidas de cribado coinciden con las de la población general. La mujeres de más de 18 años (o menores de 18 años que sean sexualmente activas) deben realizar un examen pelviano anual y una tinción de Papanicolau⁴. Aunque el cáncer de cuello

de útero se asocia a la infección por el papilomavirus humano, el papel del cribado de este virus o de su vacuna, tanto en la población general como en las pacientes trasplantadas no está definido.

EXPERIENCIA EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Desde el inicio del programa de trasplante hepático en nuestro centro, en 1990, se ha trasplantado a 270 pacientes, con una supervivencia actuarial a 1 año del 89%, a los 5 años del 80% y a los 10 años del 70%. En este tiempo, han tenido al menos una neoplasia *de novo* 67 (25%) pacientes (fig. 1). Han tenido una única neoplasia postrasplante 48 pacientes; 2 neoplasias, 12 pacientes; 3 neoplasias, 2 pacientes; 4 neoplasias, 3 pacientes; 6 neoplasias, 1 paciente, y 7 neoplasias, 1 paciente.

La mayoría de las neoplasias pertenecieron al grupo de las neoplasias cutáneas no melanóticas: 35 (13%) pacientes desarrollaron 62 neoplasias (33 carcinomas escamosos y 29 carcinomas basocelulares). En la figura 4 se muestra el riesgo actuarial de desarrollo de neoplasia cutánea no melanótica. Desarrollaron 41 neoplasias de otro tipo 38 (14%) pacientes (fig. 5). Los más frecuentes fueron los tumores del tracto aerodigestivo superior (englobando también los tumores de esófago, con 10 casos), seguidos de los linfomas (8 casos), tumores del tracto urinario (7 casos), pulmón (4 casos), sarcoma de Kaposi, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de estómago y tumores del sistema nervioso central (2 casos de cada uno) y melanoma, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y de endometrio (1 caso de cada uno).

La supervivencia después del diagnóstico de las neoplasias cutáneas no melanóticas (fig. 2) fue comparable con la de los pacientes que no desarrollaron neoplasias. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes que desarrollaron neoplasias de otro tipo fue inferior al 60% a 1 año

TABLA I. Esquema de seguimiento para el diagnóstico precoz de las neoplasias postrasplante recomendado por distintos autores y en la Clínica Universitaria de Navarra

	Duvoux ¹²	Buell et al ⁶	Fung et al ¹⁰	CUN
Piel	Dermatólogo	Autoexamen		Dermatólogo
ORL	Laringoscopia y esofagoscopia (alcohólicos)		Laringoscopia (fumadores)	Laringoscopia (historia de tabaquismo)
Pulmón	Rx tórax (alcohólicos)		Rx tórax	Rx tórax
Cérvix	Regularmente	Papanicolau	Papanicolau	
Mama		Mamografía (cada 1-2 años)	Mamografía (cada 1-2 años)	Mamografía (cada 2 años)
Colon	Colonoscopia (anual en CEP)	SOH anual, sigmoidoscopia cada 5 años	Colonoscopia en alto riesgo	Colonoscopia cada 5-10 años (2 años si pólipos)
Próstata		PSA + tacto rectal (> 40 años)	PSA	PSA (> 60 años)
Otros				Ecografía abdominal

CUN: Clínica Universitaria de Navarra; ORL: tracto aerodigestivo superior; Rx: radiografía; CEP: colangitis esclerosante primaria; SOH: sangre oculta en heces; PSA: antígeno específico prostático.

del diagnóstico de la neoplasia y del 30% a los 3 años. La mortalidad por neoplasia *de novo* fue la principal causa de mortalidad postrasplante: de los 39 pacientes que fallecieron después del primer año, 19 (49%) lo hicieron por una neoplasia *de novo*.

El programa de cribado de neoplasia de nuestro centro comienza antes del trasplante e incluye en ese momento tomografía computarizada de tórax y abdomen, resonancia magnética cerebral, esofagogastroscofia y colonoscopia a los mayores de 50 años. Tras el trasplante, se realizan cada 6 meses durante el primer año y posteriormente cada año: valoración dermatológica, radiografía de tórax y ecografía abdominal. Los pacientes que continuaron fumando después del trasplante realizaron una laringoscopia cada año. Los pacientes que tenían pólipos adenomatosos de colon antes del trasplante hicieron una colonoscopia 1 año después del trasplante y cada 2 años en caso de que siguieran encontrándose pólipos. Las mujeres trasplantadas fueron sometidas al programa de cribado de cáncer de mama del Gobierno de Navarra, que incluye una mamografía cada 2 años a las mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 70 años. Con este programa de cribado se diagnosticaron 6 (15%) de los 41 tumores (no se incluyen los tumores cutáneos no melanóticos) diagnosticados en estos pacientes; todos los tumores diagnosticados de esta manera se encontraban en estadios precoces y fueron tratados con intención curativa. Debe destacarse que la mayoría de los tumores de tracto aerodigestivo superior se produjeron en pacientes con historia de tabaquismo antiguo, es decir, se desarrollaron en pacientes que no fueron incluidos en el programa de cribado, por lo que nuestro cribado actualmente se dirige a todos los pacientes con una historia de tabaquismo mayor de 10 paquetes-año.

CONCLUSIONES

Los receptores de trasplante hepático tienen una elevada incidencia de neoplasias tras el trasplante. Entre ellas, algunas son especialmente frecuentes en esta población: los tumores cutáneos, los linfomas y las neoplasias del tracto aerodigestivo superior. Sin embargo, los tumores más frecuentes en la población general (cánceres de mama, co-

lon, pulmón o próstata) no parecen ser más frecuentes en los receptores de trasplante hepático que en la población general. Esta elevada incidencia de tumores se acompaña, además, de formas más agresivas de estos tumores, por lo que las neoplasias postrasplante constituyen una de las principales causas de mortalidad después del primer año postrasplante.

El aumento de la incidencia de tumores en estos pacientes hace especialmente aconsejable el desarrollo de programas de cribado para diagnosticar los tumores de forma precoz, cuando son potencialmente curables. Sin embargo, no hay estudios que hayan estudiado la eficacia de los métodos de diagnóstico precoz en los pacientes trasplantados. Por ello, las recomendaciones de los distintos autores son distintas. En la tabla I se recogen las recomendaciones de diversos autores^{6,10,12} y las de nuestro centro.

BIBLIOGRAFÍA

- Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* 2001;34:84-91.
- Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005;11:89-97.
- Vallejo GH, Jiménez C, De Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:87-99.
- Kasiske BL, Vázquez ME, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11 Suppl 1:S1-86.
- Herrero JI, España A, Quiroga J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl.* 2005;11:1100-6.
- Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, et al. Transplant-related malignancies. En: Busuttil RW, Klintmalm GK, editores. *Transplantation of the liver.* 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1149-64.
- Opelz G, Dölher B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2003;4:222-30.
- Leblond V, Choquet S. Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;40:728-35.
- Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant.* 2004;4:596-604.
- Fung JJ, Jain A, Kusne S, et al. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of death. *Liver Transpl.* 2001;7:S109-18.

11. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, et al. Liver Transpl. 2005; 11:420-6.
12. Duvoux C. De novo tumours after liver transplantation in adults. What is the actual risk? J Hepatol. 2001;34:161-4.
13. Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171:1378-83.
14. Silva MA, Jambulingam PS, Mirza DF. Colorectal cancer after orthotopic liver transplantation. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56:147-53.
15. Castells A, Marzo M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2004;27:573-634.
16. Oruc MT, Soran A, Jain AK, et al. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. Liver Transpl. 2004;10: 1-6.