

Caracterización de los tumores malignos *de novo* en el trasplante hepático

M.V. Catalina, A. de Diego, A. García-Sánchez, M. Escudero, M. Salcedo, R. Bañares y G. Clemente

Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La incidencia de neoplasias *de novo* tras el trasplante hepático (TH) varía de un 3 a un 15%, siendo mayor que la de la población general. La inmunosupresión posiblemente tenga un papel importante en el desarrollo de la mayor parte de estos tumores.

OBJETIVO: Evaluar la incidencia y las características clínicas de los tumores aparecidos *de novo* en pacientes con TH en nuestro centro, así como su supervivencia.

PACIENTES Y MÉTODOS: Analizamos retrospectivamente los 437 TH (380 pacientes) realizados desde abril de 1990 hasta julio de 2001, encontrando una incidencia de neoplasias *de novo* del 7,4% (n = 28). Cuatro pacientes presentaron dos tumores distintos a lo largo de su vida. La etiología de la enfermedad de base fue cirrosis alcohólica (45,8%), cirrosis VCH (20,8%), cirrosis VBH (12,5%), enfermedad autoinmune (8,4%) y otras (12,5%). Las neoplasias más frecuentes fueron los tumores cutáneos y los epidermoides (el 21,4% de las neoplasias en ambos grupos). Todos los pacientes con tumores epidermoides y adenocarcinomas eran fumadores activos. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 58 ± 9 años, siendo éste un factor que influyó en la estirpe del tumor desarrollado (los adenocarcinomas en pacientes de mayor edad y los tumores epidermoides en los más jóvenes; p = 0,04).

RESULTADOS: Los sarcomas y adenocarcinomas aparecieron más precozmente tras el trasplante que los tumores epidermoides y los cutáneos (p = 0,04). El 50% de las neoplasias se desarrollaron en el segundo y tercer año postrasplante. El tipo de inmunosupresión no influyó en la estirpe del tumor, si bien la mayoría de los pacientes recibían ciclosporina A, asociada con azatioprina y/o corticoides. El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico del tumor fue de 23,1 ± 28

meses (1-81), y la tasa de mortalidad fue de un 58,4% con una mediana de supervivencia de 9 ± 16 meses. La probabilidad actuarial de supervivencia a 1, 3 y 5 años ha sido del 46,1, el 27,7 y el 27,7%, respectivamente.

CONCLUSIONES: Las neoplasias *de novo* son afecciones que aparecen con frecuencia tras el TH y presentan distinto patrón evolutivo que la población general. Dado su curso clínico más agresivo, es fundamental realizar un seguimiento periódico a estos pacientes para realizar el diagnóstico precozmente.

CHARACTERIZATION OF *DE NOVO* MALIGNANCIES IN LIVER TRANSPLANTATION

INTRODUCTION: The incidence of *de novo* malignancies after liver transplantation varies from 3-15%, and is greater than that in the general population. Immunosuppression may play a significant role in the development of most of these tumors.

OBJECTIVE: To evaluate the incidence and clinical features of *de novo* tumors in liver transplant recipients in our center as well as to assess survival.

Patients and methods: We retrospectively analyzed 437 liver transplantations (380 patients) performed from April 1990 to July 2001. The incidence of *de novo* malignancies was 7.4% (n = 28). Four patients presented two different tumors during their lifetime. The etiology of the underlying disease was alcoholic cirrhosis (45.8%), hepatitis C virus cirrhosis (20.8%), hepatitis B virus cirrhosis (12.5%), autoimmune disease (8.4%) and other causes (12.5%). The most frequent neoplasms were cutaneous and epidermoid tumors (21.4% of the malignancies both groups). All the patients with epidermoid tumors and adenocarcinomas were active smokers. The mean age at diagnosis was 58 ± 9 years and this was a factor that influenced tumoral type (adenocarcinomas in older patients and epidermoid tumors in younger patients; p = 0.04).

RESULTS: Sarcomas and adenocarcinomas appeared sooner after transplantation than epidermoid and cutaneous tumors (p = 0.04). Fifty percent of the malignancies developed in the second and third year after transplantation. The type

Correspondencia: Dra. M.V. Catalina Rodríguez.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Recibido el 14-05-2002; aceptado para su publicación el 29-08-2002.

of immunosuppression did not influence tumoral type, although most patients received cyclosporin A in combination with azathioprine and/or corticoids. The mean duration of follow-up after diagnosis of the tumor was 23.1 ± 28 months (range, 1-81). Mortality was 58.4% with a median survival of 9 ± 16 months. The actuarial probability of survival at 1, 3 and 5 years was 46.1, 27.7 and 27.7%, respectively.

CONCLUSIONS: *De novo* malignancies are frequent after liver transplantation and their clinical course differs from that in the general population. Because their clinical course is more aggressive, regular follow-up of these patients is essential for early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Desde la Conferencia de Consenso del National Institute of Health de Estados Unidos en 1983¹, en la que se estableció el trasplante hepático (TH) como tratamiento eficaz de distintas enfermedades hepáticas, el número de pacientes trasplantados se incrementa progresivamente. El mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad hepática, junto con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de la terapéutica inmunosupresora, han permitido mejorar de forma considerable los resultados del TH; actualmente, la supervivencia al año se encuentra entre un 75 y un 80% y a los 5 años en un 70%^{2,3}. Con el incremento de la supervivencia, el desarrollo de neoplasias *de novo* en estos pacientes inmunosuprimidos se está convirtiendo en una complicación emergente a medio plazo, habiéndose comunicado una incidencia de un 3 a un 15% en las distintas series^{4,5}. Esta incidencia es, al menos, dos veces mayor que la observada en la población general de similar edad y situación general^{6,7}. Se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno después de un trasplante de órgano sólido es del 2%⁷. Distintos factores pueden influir en el desarrollo de estas neoplasias tales como órgano trasplantado, tipo y duración de la inmunosupresión utilizada, etiología de la hepatopatía, tiempo transcurrido desde que se realizó éste e incidencia local de cáncer. Por ello, la incidencia y el tipo de neoplasia desarrollada en pacientes trasplantados en España puede no coincidir con la descrita en series anglosajonas.

La mayoría de los estudios disponibles sobre tumores *de novo* en receptores de trasplante proceden de series sobre trasplantes renales; sin embargo, el riesgo de desarrollar estos tumores tras el TH en adultos no ha sido ampliamente estudiado hasta hace pocos años.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia y las características clínicas y evolutivas de los tumores aparecidos *de novo* en pacientes con TH en nuestro programa de trasplante desde su comienzo en 1990, así como evaluar su supervivencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde abril de 1990 hasta julio de 2001 se han realizado en la Unidad de Trasplante Hepático 437 trasplantes en 380 pacientes. Estudiamos de forma retrospectiva las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados, seleccionando los que presentaron neoplasias *de novo* y, posteriormente, evaluamos a éstos hasta su muerte o hasta el fin del estudio (julio de 2001). Las variables analizadas se recogen en la tabla I. El

TABLA I. Variables incluidas en el análisis

Demográficas
Sexo
Edad en el momento del trasplante (años)
Etiología de la enfermedad hepática: alcohol, VCH, VBH, autoinmune, otras
Factores de riesgo tumoral pre/posttrasplante
Colitis ulcerosa
Colangitis esclerosante primaria
Alcohol
Tabaco
Infección CMV, VEB
En relación con la neoplasia
Edad en el momento del diagnóstico
Tiempo transcurrido desde la realización del trasplante al desarrollo de tumor
Rechazo previo y tratamiento
Estirpe: epidermoide, adenocarcinoma, urotelial, cutáneo, hematológico, sarcoma, otros
Tratamiento de la neoplasia
Tratamiento inmunosupresor en el momento del diagnóstico
Mortalidad
Tiempo de seguimiento (meses)

diagnóstico de neoplasia se estableció mediante el estudio anatomopatológico de las biopsias, o bien por la pieza quirúrgica o de necropsia. El día de la biopsia o del procedimiento quirúrgico se estableció como la fecha del diagnóstico de la neoplasia.

El régimen de inmunosupresión utilizado fue la triple terapia con ciclosporina, azatioprina y corticoides. Desde el año 1995, la ciclosporina utilizada es la formulación neoral, en la que la absorción no depende de la presencia de sales biliares. La primera dosis de ciclosporina (15 mg/kg) se administra en las primeras 12 h tras el trasplante, a través de SNG o bien por vía intravenosa (2 mg/kg/día en infusión continua). Posteriormente, por vía oral (15 mg/kg en dos tomas), modificando la dosis para mantener valores sanguíneos de 250-350 ng/ml durante la primera semana, 200-300 ng/ml la segunda semana, 150-250 ng/ml la tercera y cuarta semanas, 100-200 ng/ml hasta el sexto mes y 100-150 ng/ml a partir de éste. La primera dosis de azatioprina (100 mg) se administra en la revascularización y, con posterioridad, se continúa, inicialmente por vía intravenosa y después por vía oral, con una dosis de 100 mg dividida en dos tomas los primeros 15 días, pasando a 50 mg/día hasta el día 30 y 25 mg/día el segundo mes, para suspenderla en el tercer mes del trasplante, salvo que haya que hacerlo antes por la aparición de leucopenia o colestasis. La metilprednisolona se administra a una dosis inicial de 1 g i.v. (en bolo) tras la revascularización, seguida de una pauta descendente de 200 a 20 mg en las primeras 2 semanas, para posteriormente pasar a 15 mg el día 30 y 10 mg el día 90, manteniendo esta dosis hasta la suspensión al año del trasplante.

Los pacientes que no presentaban títulos de anti-HBs protectores recibieron vacunación frente al virus B (ingeniería genética, Engerix-B®) según una pauta rápida (0,1 y 2 meses) a doble dosis antes del trasplante. Es esencial la prevención de infecciones por citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Bar (VEB). Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos receptores seronegativos para CMV que reciben un órgano de donante seropositivo. En ellos se realiza un estricto control mediante antigenemia, IgM e IgG frente a CMV en sangre y orina semanalmente durante las primeras 6 semanas y, con posterioridad, cada 15 días durante 3 meses. En estos casos se realiza profilaxis con ganciclovir oral 1 g cada 8 h durante 3 meses, o bien 5 mg/kg/24 h i.v. También se administra ganciclovir en caso de tratamiento con bolos de corticoides u OKT3. La profilaxis para CMV es, asimismo, eficaz para evitar las infecciones por VEB.

Los pacientes que sufrieron rechazo celular agudo fueron tratados con aumento de los valores de ciclosporina séricos (350-450 ng/ml) si la histología era de cambios mínimos o con bolos i.v. de metilprednisolona (500-1.000 mg) en número de 3 o 5, según la evolución, en el resto. En caso de rechazo por resistencia a los corticoides, se administraron anticuerpos monoclonales OKT3 hasta el año 1993, y a partir de éste tacrolimus (FK 506) a dosis de 0,05-0,1 mg/kg/día por vía oral cada 12 h, suspendiendo la administración de ciclosporina, para mantener valores sanguíneos de 8-12 ng/ml.

Tras el alta hospitalaria, los pacientes fueron evaluados en las consultas externas con una periodicidad semanal durante el primer mes, quincenal los siguientes 3-4 meses, mensual hasta el sexto mes y trimestral hasta completar el primer año; posteriormente, se realizaron controles semestrales durante toda su vida, si no se produjeron circunstancias que precisaran otras consultas adicionales. En nuestro centro no se realiza ningún seguimiento específico para el cribado de tumores *de novo*.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar o frecuencias. En las variables con distribución normal se han utilizado tests paramétricos: para variables continuas el test de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA) y para variables categóricas el test de la χ^2 o el de Fisher en muestras pequeñas. Para el análisis de supervivencia se ha empleado el método de Kaplan-Meier. El nivel de significación estadística se ha establecido para valores de $p < 0,05$. El estudio estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Demográficos

En los 380 pacientes trasplantados se han detectado 28 tumores *de novo* (7,4%); 4 pacientes presentaron dos tumores distintos a lo largo de su vida (tres de ellos un tumor cutáneo asociado a otra estirpe). El 87,5% ($n = 21$) eran varones. La edad media en el momento del TH fue de $54,5 \pm 8,5$ años (rango 30-65). La etiología de la enfermedad hepática de base fue cirrosis alcohólica en 11 pacientes (45,8%), un caso asociado a hepatocarcinoma; cirrosis por virus C en 5 (20,8%), 3 casos asociados a hepatocarcinoma; cirrosis virus B en 3 (12,5%), dos de ellos con sobreinfección delta; 2 casos por hepatopatía autoinmune (8,4%) y 3 casos por otras etiologías (hemangioendotelio-epitelioma, déficit de alfa-1-antitripsina y un caso criptogénico).

Edad y tiempo de aparición del tumor

Cuando se detectó el tumor la edad media de los pacientes era de 58 ± 9 años (rango 31-72). La edad en el momento del diagnóstico fue un factor que influyó en el tipo de tumor ($p = 0,04$). Así, los adenocarcinomas, linfomas y tumores uroteliales aparecieron en enfermos de mayor edad que los tumores cutáneos, sarcomas y tumores epidermoides ($65,7 \pm 4,9$, $62,7 \pm 3$, $61,8 \pm 7,5$, $61,3 \pm 4,6$, $54 \pm 4,4$, $48,3 \pm 11,8$ años, respectivamente).

El tiempo medio transcurrido entre la realización del TH y el diagnóstico de la neoplasia fue de $43,1 \pm 28,7$ meses, con unos valores extremos de 9 a 98 meses. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo transcurrido desde el trasplante y la aparición de las distintas estirpes ($p = 0,04$). Los sarcomas y los adenocarcinomas aparecieron precozmente (23 ± 3 y 37 ± 11 meses, respectivamente) mientras que los tumores epidermoides y los tumores cutáneos fueron los más tardíos (44 ± 23 , 63 ± 35 meses, respectivamente).

El 50% de las neoplasias aparecieron en el segundo y tercer año tras el TH (fig. 1). No se encontraron diferencias entre los distintos tumores en la distribución global por años ($p = 0,63$).

Factores de riesgo tumoral

El 89% de los pacientes eran fumadores (67% activos, 22% ex fumadores) y el 59% ex bebedores. Ningún paciente estaba diagnosticado de colitis ulcerosa ni de co-

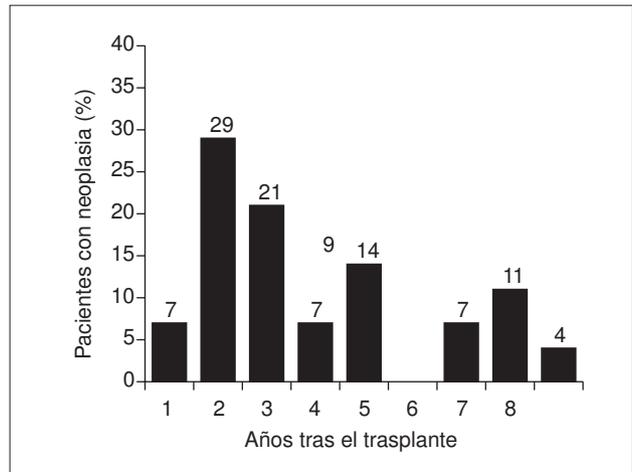


Fig. 1. Distribución de las neoplasias en años transcurridos tras el trasplante.

langitis esclerosante primaria. Todos los pacientes que presentaron tumores epidermoides y adenocarcinomas eran fumadores activos ($p < 0,05$). Ningún paciente presentó infección por CMV o VEB.

Tipo de tumor

El tipo de neoplasia desarrollada se detalla en la tabla II. Las neoplasias más frecuentes fueron las epidermoides y las cutáneas (21,4% en cada grupo). La estirpe del tumor no estuvo influenciada por la etiología de la hepatopatía. Los enfermos que desarrollaron tumores epidermoides, cutáneos y sarcomas habían sido trasplantados en su mayoría por cirrosis de etiología etílica (67% en los tres grupos), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,32$).

Pauta de inmunosupresión

El régimen de inmunosupresión en el momento del diagnóstico era ciclosporina (CyA) (35,7%), CyA y azatioprina (25%), CyA-azatioprina y corticoides (25%), y CyA y corticoides (10,7%); únicamente un paciente recibía inmunosupresión con tacrolimus (3,6%). El tipo de inmunosupresión no influyó en la estirpe del tumor desarrollado ($p = 0,07$).

Episodios de rechazo

De estos pacientes, 6 presentaron un episodio de rechazo celular agudo durante su seguimiento (25%), que fue tratado con elevación de los valores de ciclosporina en 3 de ellos, bolos de corticoides en 2 y reconversión a FK-506 en otros 2 (uno de ellos no había respondido a terapia corticoidea de choque), con buena evolución posterior. Además, 2 pacientes desarrollaron autoinmunidad *de novo*, lo que obligó a mantener la terapia corticoidea a bajas dosis.

TABLA II. Tipos de neoplasias *de novo* en pacientes trasplantados

Tipo de neoplasia	n	Porcentaje (%)	Incidencia (%)
Tumor sólido visceral	15	53,6	3,9
Epidermoide	6	21,4	1,6
Esfera ORL	2		
Cérvix	2		
Pulmón	2		
Urotelial	5	17,9	1,2
Vejiga	3		
Renal	2		
Adenocarcinoma	3	10,7	0,8
Colon	2		
Cardias	1		
Otros	1	3,6	0,3
Microcítico de pulmón	1		
Tumor cutáneo	6	21,4	1,6
Espinoelular	3		
Basoelular	3		
Tumor hematológico	3	10,7	0,8
Linfomas no hodgkinianos B de células grandes			
Sarcomas de Kaposi	3	10,7	0,8
Cutáneo	2		
Ganglionar	1		
Otros	1	3,6	0,3
Total	28	100	7,4

TABLA III. Factores de riesgo tumoral, tratamiento y evolución de las distintas neoplasias

Tipo de tumor	Factores de riesgo tumoral	Intención del tratamiento	Tratamiento	Estado actual
Tumor sólido visceral				
Epidermoide	Tabaco + OH	Paliativo	Cx + Rxt	M
Esfera ORL		Curativo	Cx	V
Cérvix		Paliativo	RxT	M
Pulmón				
Urotelial	Tabaco			
Vejiga		Curativo	Cx/Cx+Qt(2)	M/V(2)
Renal		Curativo/paliativo	Cx/sintomático	V/M
Adenocarcinoma	Tabaco			
Colon		Paliativo/curativo	Cx	M
Cardias		Curativo	Rxt+Qt+Cx	M
Otros	Tabaco			
Microcítico de pulmón		Paliativo	Qt	M
Tumores cutáneos	Tabaco + OH	Curativo	Cx	V
Tumor hematológico				
Linfoma no hodgkiniano B de células grandes	OH	Curativo	Qt	V/M(2)
Sarcomas de Kaposi				
Cutáneo	OH	Curativo	Reducción IS	V/M*
Ganglionar	OH	Curativo	Qt	M

OH: alcohol; Cx: cirugía; Rxt: radioterapia; Qt: quimioterapia; IS: inmunosupresión; M: muerto; V: vivo.

*Este paciente falleció por disfunción del injerto, no a consecuencia del tumor. Nota: en todos los pacientes se redujo la inmunosupresión.

Tratamiento de la neoplasia

En el 60,7% de los pacientes el tratamiento indicado fue la cirugía, aisladamente o asociada a quimioterapia o radioterapia (42,9, 7,1 y 10,7%, respectivamente). En todos se disminuyó la inmunosupresión, siendo éste el único tratamiento en los sarcomas de Kaposi cutáneos con buena evolución posterior, ya que ambos remitieron espontáneamente. El tipo de tratamiento realizado en cada estirpe tumoral se detalla en la tabla III.

Supervivencia y mortalidad

El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico del tumor fue de 23,1 ± 28 meses (rango 1-81). Durante este período habían fallecido 14 pacientes (58,4%), y el tumor

fue la causa principal en 12 de ellos (85,7%). La probabilidad actuarial de supervivencia se detalla en la figura 2. La mediana de supervivencia fue de 9 ± 16 meses. De los 10 pacientes vivos, 9 están aparentemente libres de tumor.

La estirpe del tumor fue un factor que influyó en la supervivencia, ya que todos los pacientes que presentaron adenocarcinomas habían fallecido al final del estudio, mientras que ningún paciente falleció como consecuencia directa de neoplasia cutánea (tabla IV). La probabilidad actuarial de supervivencia al año para los tumores epidermoides, uroteliales, adenocarcinomas, linfomas y sarcomas fue (en los 3 últimos) del 66,7, el 50 y el 33,4%, respectivamente; sin embargo, a los 3 años había descendido a un 50% en los tumores epidermoides, y todos los pacientes con adenocarcinomas habían fallecido, sin modificarse en el resto de las estirpes.

DISCUSIÓN

El desarrollo de neoplasias *de novo* tras el trasplante, tanto de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado)⁵⁻¹² como de médula ósea¹³, es una complicación bien conocida desde hace años. Aunque la inmunosupresión parece tener un papel importante en la carcinogénesis, la patogenia de las neoplasias *de novo* después del TH no ha sido bien evaluada. En ésta parecen existir complejas interacciones entre los factores ambientales, la predisposición genética, los factores virales oncológicos y la situación inmunológica.

Nuestros resultados confirman la mayor incidencia de neoplasias en pacientes trasplantados después de varios años de seguimiento, que se sitúa entre un 3 y un 15% en las distintas series de la bibliografía⁵⁻¹⁰. Esta incidencia es mayor que la registrada en España en la población general de edades comprendidas entre 45 y 65 años, que es el grupo habitual de pacientes con TH¹⁴. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre la mayor incidencia de todo tipo de tumores, sino fundamentalmente de tumores cutáneos y trastornos linfoproliferativos postrasplante. Kelly et al¹⁵, en un estudio descriptivo de la incidencia de cáncer pre y postrasplante hepático, excluyendo tumores linfoides, concluyen que no existe una mayor incidencia de tumores *de novo* en receptores de TH que en la población general, con excepción de los tumores cutáneos. Cabe destacar que en su análisis estos autores no realizan un estudio comparativo con la población general estratificado por factores. Jain et al¹⁶ analizan el riesgo relativo para distintos tipos de cáncer, en una serie de pacientes, comparándolos con la población general, en función de la edad y los factores específicos para el desarrollo de tumores *de novo*, y encuentran una incidencia 7,6 veces mayor (estadísticamente significativa) para los tumores orofaríngeos que para otros tipos de neoplasias, si bien no mencionan el riesgo global para todas las neoplasias. Otros estudios, en cambio, sí demuestran una incidencia global de tumores en estos pacientes mayor que la de la población general, como es el caso de la serie de Haagsma et al¹⁷, que encuentran un riesgo relativo de neoplasia comparada con la población general de 4,3, y los factores de riesgo independientes fueron la edad avanzada (> 40 años) en el momento del trasplante y el tiempo de exposición a la inmunosupresión; el riesgo aumenta en aquellos pacientes que habían recibido inmunosupresión durante más de un año antes del trasplante.

Es importante resaltar que para realizar una comparación adecuada entre los pacientes con trasplante hepático y la población general habría que tener en cuenta numerosas consideraciones, en cuanto a los factores que pueden hacer posible la aparición de tumores, como la edad, el sexo, los hábitos tóxicos y dietéticos, las enfermedades predisponentes (p. ej., colitis ulcerosa o colangitis esclerosante primaria), las infecciones virales, el tiempo de seguimiento, la distribución geográfica... Esto hace que existan divergencias entre las distintas series, y que la incidencia y las características de los tumores varíen según los distintos países.

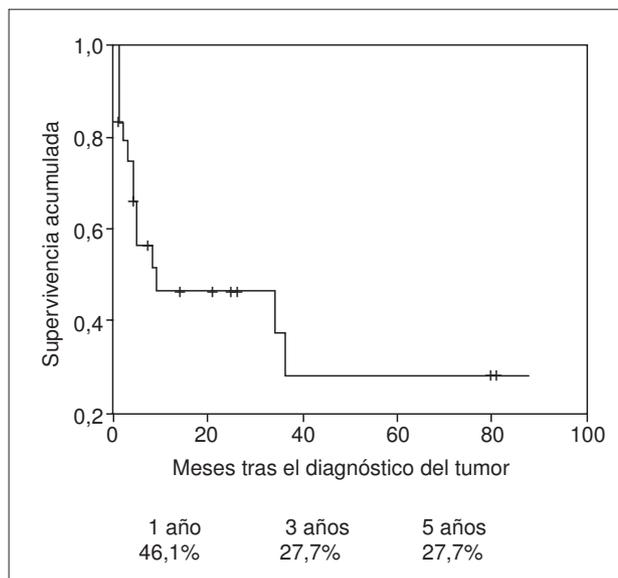


Fig. 2. Probabilidad actuarial de supervivencia en pacientes receptores de trasplante hepático con neoplasia de novo.

TABLA IV. Mortalidad según la estirpe de la neoplasia

	Fallecimientos	%
Adenocarcinomas (n = 3)	3	100
Microcítico de pulmón (n = 1)	1	100
Otros (n = 1)	1	100
Linfomas (n = 3)	2	66,7
Sarcomas (n = 3)	2	66,7
Epidermoides (n = 6)	3	50
Uroteliales (n = 5)	2	40
Cutáneos (n = 6)	0	0

En nuestro grupo, los tumores más frecuentes han sido los cutáneos (21,4% del total de tumores desarrollados), al igual que en la mayoría de series publicadas, que demuestran una incidencia global que varía de un 30 a un 70%^{10,16,18}. La distribución de los epitelomas basocelulares y los carcinomas espinocelulares ha sido similar, si bien en las series descritas el carcinoma espinocelular es el más frecuente en el paciente trasplantado, al contrario de lo que ocurre en la población general, en la que es el basalioma (en una proporción de 10/1)¹⁹. Existe una correlación casi lineal entre la duración de la inmunosupresión y la incidencia acumulada de carcinomas espinocelulares^{20,21}, siendo éstos menos diferenciados y más agresivos localmente. La incidencia de tumores cutáneos en nuestro grupo puede ser considerada relativamente baja, dadas las características climáticas de nuestro país. Esto puede ser debido al fototipo cutáneo de nuestros pacientes (la mayoría de la población española pertenece al fototipo 3 y 4), a la recomendación reiterada de evitar la exposición solar y a hacerlo siempre con protección ultra-

violeta²². También puede influir el tiempo de seguimiento, ya que este tipo de tumores fue el que apareció más tardíamente tras el trasplante ($62,8 \pm 35$ meses), y es posible que si aumentáramos el seguimiento también se incrementaría la incidencia. Además, se trata de un estudio retrospectivo y, en algunos pacientes, sobre todo los que provienen de otras provincias, se puede haber diagnosticado y tratado algún tumor cutáneo en sus centros de origen, fundamentalmente a medida que transcurren más años desde el trasplante. Su pronóstico es favorable, sin existir en nuestro grupo ningún fallecimiento en relación con estos tumores aunque, al contrario que en la población general, en los pacientes trasplantados estos tumores tienen más tendencia a ser multicéntricos y a metastatizar. Es importante realizar revisiones dermatológicas durante toda la vida del paciente, más frecuentes cuanto mayor tiempo transcurre desde el trasplante.

En contraste con los datos existentes en la bibliografía, que demuestran una incidencia global de trastornos linfoproliferativos postrasplante de un 20-50%^{10,16}, en nuestra serie este tipo de tumor ha sido poco frecuente (10,7%). Esto puede ser debido a varios factores: por un lado, no incluimos pacientes pediátricos (considerado grupo de alto riesgo para este tipo de tumores); además, se realiza profilaxis frente a CMV en receptores seronegativos que reciben órganos seropositivos, y la utilización de potentes fármacos inmunosupresores, como inmunoglobulinas antilinfocíticas y tacrolimus, ha sido excepcional durante este período. En un futuro habrá que evaluar si la utilización de tacrolimus, un fármaco 10-100 veces más potente que la ciclosporina, podría condicionar un aumento en la incidencia de estos trastornos. Todos los pacientes presentaban linfomas no hodgkinianos tipo B de células grandes, que es el tipo más frecuente (> 90%) en el postrasplante, y en su patogenia se ha implicado al virus de VEB, sólo demostrado en uno de ellos. La mayoría aparecen en el primer o segundo año postrasplante; sin embargo, se ha observado que la proporción de trastornos linfoproliferativos VEB-negativos se incrementa en presentaciones tardías²³, como en nuestro caso. Los factores que van a influir fundamentalmente en el desarrollo de estos trastornos son: el tipo de órgano trasplantado (mayor incidencia en el trasplante cardíaco que en el hepático y renal), la seronegatividad del receptor para el VEB, que aumenta hasta 25 veces la incidencia de estos trastornos, el tipo y la intensidad de la inmunosupresión y la infección por CMV^{24,25}.

Llama la atención la elevada incidencia de tumores epidermoides (21,4%), similar a la de tumores cutáneos, fundamentalmente carcinomas de laringe-orofaringe, pulmón y cérvix uterino. En este tipo de tumores va a ser importante la coexistencia de factores de riesgo tumoral, como el hábito alcohólico o tabáquico. Existen estudios en los que se ha demostrado que la incidencia de tumores de órgano sólido tras el TH es mayor en pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica que en los trasplantados por otras indicaciones^{15,26,27}. El riesgo de linfoma no hodgkiniano también podría estar incrementado en esta población²⁸, con un riesgo relativo de 3,8 para el desarrollo de

neoplasias *de novo* en trasplantados por cirrosis alcohólica frente a otras indicaciones. En el estudio de Jain et al¹⁶, el riesgo relativo de cáncer orofaríngeo y de pulmón fue de 7,6 y 1,7, respectivamente, en receptores de trasplante hepático al compararlos con la población general. El 70% de los pacientes que presentaron este tipo de tumores tenían historia de alcoholismo antes del trasplante. Esto es debido a que el alcohol incrementa las alteraciones en el cariotipo de los cromosomas, la expresión de TGF- β en distintas células, incluyendo macrófagos y células hepáticas, y que disminuye la inmunidad favoreciendo las neoplasias e infecciones en modelos experimentales^{29,30}. En nuestra serie, el 67% de los pacientes que desarrollaron carcinomas epidermoides tenían hábito alcohólico previo al trasplante y todos eran fumadores. No está claro si la abstinencia de alcohol y tabaco puede revertir esta susceptibilidad, aunque hay estudios realizados en población no trasplantada que parecen sugerir esto³¹.

Otro tumor con escasa incidencia en la población general, que aparece con relativa frecuencia en pacientes trasplantados, es el sarcoma de Kaposi, con una incidencia global aproximada de un 0,18-6%^{6,32}. Tiene la peculiaridad de que su curso clínico es paralelo al grado de inmunosupresión, pudiendo remitir espontáneamente, si se retira la inmunosupresión (lo que ocurrió en los 2 casos de sarcoma de Kaposi cutáneo descritos en nuestra serie).

Igual que en la población general, los distintos tumores se desarrollan con una determinada secuencia temporal después del trasplante. Este hecho fue comunicado por primera vez por First et al³³, aunque la razón que explique esta relación temporal no se conoce exactamente y requiere futuras investigaciones.

En cuanto a la historia natural de los tumores en los receptores de trasplante, se ha constatado que son más agresivos, evolucionan con más rapidez y presentan peor respuesta a los tratamientos citotóxicos, siendo en el momento del diagnóstico más avanzados que los tumores que se desarrollan en la población general^{9,34}. Este hecho se ha relacionado, fundamentalmente, con la situación de inmunosupresión crónica, como se ha observado en pacientes con inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunes tratadas con corticoides o azatioprina, y pacientes con sida, en los que la tasa de neoplasias es mayor que la de la población general y los tumores son más agresivos. Un reciente estudio prospectivo, realizado en pacientes con trasplante renal³⁵, ha demostrado que la reducción de la ciclosporina de mantenimiento de 200 a 100 ng/ml se asoció con una reducción significativa de las neoplasias *de novo*. Por tanto, el uso de regímenes más potentes de inmunosupresión podría ser responsable de una mayor incidencia de neoplasias *de novo* a largo plazo. Sin embargo, parece ser que los cursos cortos de inmunosupresión (p. ej., los utilizados en el tratamiento de los episodios de rechazo) no suponen un mayor riesgo³⁶.

Por tanto, para intentar disminuir la incidencia de estas neoplasias es fundamental considerar los siguientes aspectos: mantener la mínima inmunosupresión eficaz que consiga evitar el desarrollo de rechazo; realizar profilaxis de infecciones potencialmente oncogénicas (CMV, VEB...);

una adecuada educación sanitaria para evitar la exposición solar prolongada y fomentar el uso de filtros solares diariamente, realizando revisiones dermatológicas anuales durante toda la vida, ya que conforme aumenta el tiempo transcurrido desde el trasplante, se incrementa la incidencia de tumores cutáneos, e insistir en la prohibición absoluta al tabaco y alcohol. Debe realizarse un estrecho seguimiento en el postrasplante, que permita diagnosticar los tumores en estadios precoces. Algunos grupos³⁷ recomiendan realizar programas de cribado de forma periódica en pacientes trasplantados de más de 45 años de edad, mediante laringoscopia indirecta (en fumadores), radiografía de tórax, determinación de antígeno prostático específico en varones, mamografía y citología de cérvix uterino en mujeres y colonoscopia en pacientes de alto riesgo.

Como conclusión, cabe mencionar que las neoplasias *de novo* constituyen una afección frecuente en los pacientes que han recibido un trasplante hepático, y presentan un patrón evolutivo distinto al de la población general. Dado su curso clínico más rápido y agresivo, es fundamental realizar un seguimiento periódico a estos pacientes para establecer el diagnóstico y el tratamiento lo más precozmente posible.

BIBLIOGRAFÍA

- National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation (June 20-23, 1983). *Hepatology* 1984;4(Suppl):107-10.
- Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry Study. *Lancet* 2000;356:621-7.
- Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: www.msc.es/ont/esp/registro.
- Levy M, Backman L, Husberg B, Goldstein R, McMillan R, Gibbs J, et al. *De novo* malignancy following liver transplantation: a single center study. *Transplant Proc* 1993;25:1397-1399.
- Frezza EE, Fung JJ, Van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatology* 1997;44:1172-81.
- Penn I. Posttransplant malignancies. *Transpl Proc* 1999;31:1260-2.
- Hiesse C, Kriava F, Rieu P. Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and cyclosporine-treated recipients: analysis of a 20 year period in 1600 patients. *Transplant Proc* 1995;27:972-4.
- Galvé ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero JJ, Mata M, Clemente G, et al. Incidence and outcome of the *novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1275-7.
- Tan-Shalaby J, Tempero M. Malignancies after liver transplantation: a comparative review. *Sem Liv Dis* 1995;15:156-64.
- Penn I. Post-transplantation *de novo* tumors in liver allograft recipients. *Liver Transplant Surg* 1996;2:52-9.
- Catena F, Nardo B, Liviano d'Arcangelo G, Stefoni S, Arpesella G, Faenza A, et al. *De novo* malignancies after organ transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1858-9.
- Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969;1:106-12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Joachim Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-904.
- Encuesta de morbilidad hospitalaria 1998. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es
- Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer* 1998;83:1237-43.
- Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of *de novo* nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998;66:1193-200.
- Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, Van den Berg AP, De Vries E, Klompmaker I, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.
- Xiol X, Guardiola J, Menéndez S, Lama C, Figueras J, Marcoval J, et al. Risk factors for development of the *novo* neoplasia after liver transplantation. *Liver Transplant* 2001;7:971-5.
- Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327:1649-62.
- Ferrándiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernández MT, Laururica R, et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:590-6.
- Otley CC, Pittelkow MR. Skin cancer in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2000;6:253-62.
- Di Giovanna JJ. Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant Proc* 1998;30:2771-5.
- Devarbhavi H, Wiesner RH, Habermann TM, Krom RAF. Late onset post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation is often unrelated to Epstein-Barr virus infection [abstract 156]. Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society. Berlín, 12 julio de 2001.
- Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20:1346-53.
- So S. CMV and EBV-PTLD after liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1317-9.
- Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoroval F, Metreau JM, Cherqui D, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418-42.
- Jain A, Di Martini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1335-42.
- Vanlemmens C, Bresson-Hadni S, Monnet E, Hrusvosky S, Becker MC, Minello A, et al. *De novo* malignancy following orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:A200.
- Huttner E, Matthies U, Nikolova T, Ehrenreich H. A follow-up study on chromosomal aberrations in lymphocytes of alcoholics during early, medium, and long-term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:344-8.
- Jerrells TR, Saad AJ, Domiati-Saad R. Effects of ethanol on parameters of cellular immunity and host defence mechanisms to infectious agents. *Alcohol* 1992;9:459-63.
- Castellsague X, Muñoz N, De Stefani E, Vitorica CG, Quintana MJ, Castelletto R, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer. *Cancer Causes Control* 2000;11:813-8.
- Bismuth H, Samuel D, Venencie PY, Menovar G, Szeleky AM. Development of Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: characteristics, management and outcome. *Transplant Proc* 1991;23:1438-9.
- First MR, Peddi VR. Malignancies complicating organ transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2768-70.
- Barrett W, First RM, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72:2186-9.
- Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623-8.
- Sánchez EQ, Marubashi S, Jung G, Levy MF, Goldstein RM, Molmenti EP, et al. *De novo* tumours after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl* 2002;8:285-91.
- Fung J, Jain A, Kwak E, Shimon K, Dvorchik I, Eghtesad B. *De novo* malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transplant* 2001;7(Suppl 1):109-18.