

Mortalidad en el trasplante hepático: causas y período de máxima incidencia

C. Lama Borrajo^{*}, E. Ramos Rubio^{*}, J. Figueras Felip^{*}, A. Rafecas Renau^{*}, J. Fabregat Prous^{*}, J. Torras Torra^{*}, J. Busquets Barenys^{*}, L. Mora López^{*}, S. López Ben^{*}, C. Baliellas Comellas^{**} y E. Jaurrieta Mas^{*}

^{*}Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. ^{**}Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Resumen

Objetivos. Describir y cuantificar las causas de muerte de nuestros pacientes e identificar su incidencia en los diversos períodos postrasplante.

Pacientes y métodos. Durante el período de estudio, se realizaron 441 trasplantes hepáticos en 381 pacientes. Definimos como causa predisponente de fallecimiento aquella que pone al paciente en situación de riesgo de muerte, y causa inmediata la que precipita el fallecimiento. Definimos 3 períodos: mortalidad postoperatoria, temprana y tardía.

Resultados. La mortalidad fue de 112 pacientes (29%). Los pacientes que fallecieron en período de mortalidad postoperatoria, temprana y tardía fueron 32 (30%), 13 (12%) y 65 (58%), respectivamente. Los tumores *de novo* (15%) y la recidiva viral (14%) fueron las causas predisponentes globales más frecuentes. Las infecciones (24%) y las complicaciones médicas (12%) fueron las causas inmediatas principales.

En el período postoperatorio y temprano las causas más frecuentes fueron las complicaciones médicas y el rechazo ductopénico (4%), respectivamente; en cambio, en el período de mortalidad tardía lo fueron los tumores *de novo* (13%) y la recurrencia de hepatopatía por virus de la hepatitis C (13%).

Conclusiones. La diferenciación entre causa predisponente e inmediata define con precisión la frecuencia de cada una de ellas. Los tumores *de novo* y la recurrencia de hepatopatía por virus de la hepatitis C son las causas más frecuentes de muerte global y tardía.

Palabras clave: Causas de muerte. Trasplante hepático. Tumores *de novo*. Recidiva hepatopatía por virus C.

(*Cir Esp* 2001; 70: 177-181)

MORTALITY IN LIVER TRANSPLANTATION. CAUSES AND PERIOD OF MAXIMUM INCIDENCE

Objectives. The aim of this study was to describe and quantify the causes of mortality in our patients and to identify the incidence of mortality in various periods following transplantation.

Patients and methods. We performed 441 liver transplantations in 381 patients during the study period. A cause predisposing to death was defined as that putting the patient at risk of death. An immediate cause was defined as that precipitating death. We defined three periods: postoperative, early and late mortality.

Results. One hundred twelve patients (29%) died. There were 32 deaths (30%) in the period of postoperative mortality, 13 (12%) in the early period and 65 (58%) in the late period. The most frequent predisposing causes were *de novo* tumors (15%) and viral recurrence (14%). The main immediate causes were infections (24%) and medical complications (12%). In the immediate and early postoperative periods the most frequent causes were medical complications and ductopenic rejection (4%). In the period of late mortality the most frequent causes were *de novo* tumors (13%) and recurrence of liver disease due to hepatitis C virus (13%).

Conclusions. Differentiating between predisposing and immediate causes enables the frequency of each cause to be precisely defined. *De novo* tumors and recurrence of liver disease due to hepatitis C virus are the most frequent causes of overall and late mortality.

Key words: Causes of death. Liver transplantation. *De novo* tumors. Relapse. Liver disease due to hepatitis C virus.

Introducción

Teniendo presente la escasa disponibilidad de órganos para todos los potenciales candidatos a trasplante, es imprescindible una utilización óptima de los injertos disponibles. A pesar de que las mejoras en la selección preope-

Correspondencia: Dra. C. Lama Borrajo.
Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: clama@csub.scs.es

TABLA 1. Indicaciones de trasplante hepático (TH) en 381 pacientes

Categorías	n	Porcentaje
Cirrosis		
Alcohólica	113	26
Autoinmune	7	2
Posthepatítica	99	22
Otras causas	1	0,2
Idiopáticas	13	3
Enfermedades colestásicas		
Cirrosis biliar primaria	23	5
Colangitis esclerosante	6	1
Hipoplasia de la vía biliar	1	0,2
Cirrosis biliar secundaria	3	0,8
Hepatocarcinoma*	89	20
Otros tumores		
Colangiocarcinoma	10	2
Otros	3	0,8
Miscelánea		
Hepatitis fulminante	5	1
Polineuropatía amiloídica	5	1
Síndrome de Budd-Chiari	3	1
Retrasplante	60	14

*Diez casos adicionales no incluidos en este apartado presentaron hepatocarcinoma incidental.

ratoria, en los cuidados perioperatorios y en la inmunosupresión, el trasplante hepático (TH) continúa presentando una mortalidad a corto y largo plazo no despreciable. Definir con exactitud las causas de muerte de los pacientes es de vital importancia para conseguir el máximo aprovechamiento de los recursos disponibles. En la bibliografía publicada sobre este tema, existen grandes discrepancias en cuanto a la incidencia de las diversas causas de muerte¹⁻³. Posiblemente se deba a que en general se da más importancia a la causa inmediata que precipita la muerte del paciente, sin considerar que en muchos casos hay una serie de circunstancias que han actuado previamente y han contribuido de alguna forma en la aparición de la causa inmediata. Por otro lado, es indudable que la incidencia de las distintas causas de muerte varía en función del tiempo de seguimiento desde el trasplante.

En el presente trabajo nos planteamos, en primer lugar, describir y cuantificar de manera retrospectiva las causas globales de mortalidad de los pacientes de nuestra serie y, en segundo lugar, identificar la distribución de éstas en los diversos periodos postrasplante.

Pacientes y métodos

Desde enero de 1990 hasta febrero de 1999 en nuestro hospital se realizaron un total de 441 TH en 381 pacientes. El seguimiento medio, hasta febrero de 2000, fecha en que se cierra el estudio, fue de 52 ± 32 meses (límites, 12-119). Un 63% fueron varones (240 casos) y un 37% mujeres (140 casos) con una edad media de $52 \pm 10,7$ años (límites, 15-71).

Las indicaciones de TH de nuestra serie quedan reflejadas en la tabla 1.

Valoración preoperatoria

Todos los pacientes fueron evaluados de forma individual por un equipo multidisciplinario. En los pacientes con hepatocarcinoma (HCCA) se definía el estadio mediante la clasificación TNM⁴. El estudio de exten-

sión intrahepático se basó en la realización de una arteriografía y quimioembolización arterial con doxorubicina, lipiodol y partículas de fibrina, y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal a la semana y al mes de la arteriografía⁵. Se excluyó a los pacientes con estadio T₄ por afección vascular macroscópica y a aquellos con estadios distintos a N₀M₀.

Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica de elección, siempre que es posible, es la técnica de preservación de vena cava o *piggy-back*⁶.

Inmunosupresión

El protocolo de inmunosupresión aplicado fue básicamente la cuádruple terapia secuencial, administrándose timoglobulinas, corticoides, azatioprina e inhibidores de la calcineurina (CyA o tacrolimus). Siempre que fue posible, se procedió a la retirada de los corticoides entre los 3 y los 6 meses postrasplante.

Rechazo

El tratamiento del rechazo celular se basó en la administración de bolos de metilprednisolona. El rechazo corticorresistente hasta 1995 se trató con OKT3. Posteriormente, fue sustituido por tacrolimus.

Profilaxis antibiótica

Se realizó con vancomicina, aztreonam y nistatina. En aquellos pacientes sometidos a retrasplante la profilaxis antifúngica se sustituyó por fluconazol. En nuestro protocolo no se realiza profilaxis contra la infección por virus o protozoos.

Causas de muerte

Consideramos importante definir, por un lado, las causas de muerte de nuestros pacientes y, por otro, el período de tiempo en el que se producen, por lo que distinguimos 3 periodos básicos: a) mortalidad postoperatoria: aquella que ocurre en los primeros 30 días del postoperatorio o bien cuando el paciente fallece en el mismo ingreso, como consecuencia de complicaciones postoperatorias; b) mortalidad temprana: aquella producida después del primer mes hasta el sexto mes post-TH, y c) mortalidad tardía: aquella producida después del sexto mes postoperatorio.

Así mismo, desglosaremos las causas de muerte en: a) causa pre-disponible, como aquella que motiva la mala evolución y pone al paciente en situación de riesgo de muerte, y b) causa inmediata, como aquella que precipita el fallecimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE). El cálculo de la supervivencia actuarial se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados

La supervivencia actuarial global a 1, 3 y 5 años fue del 83, el 75 y el 70%, respectivamente.

Infección

Un total de 275 trasplantes presentaron algún episodio

TABLA 2. Causas predisponentes de muerte

Causas predisponentes	n	Porcentaje
<i>Mortalidad postoperatoria</i>	32	29
Causas relacionadas con la cirugía*	6	5,3
Causas relacionadas con la inmunosupresión	11	9,8
Rechazo	5	4,4
Celular	4	3,5
Ductopéxico	1	0,9
Infecciones	6	5,3
Causas médicas**	8	7,1
Alteraciones de la función del injerto	2	1,7
PNF	1	0,9
Disfunción primaria del injerto	1	0,9
Otras	4	3,5
Desconocido	1	0,9
<i>Mortalidad temprana</i>	13	11,6
Recidiva de la enfermedad primaria	5	4,4
Recidiva viral (VHB)	1	0,9
Recidiva tumoral	3	2,6
Otras	1	0,9
Relacionadas con inmunosupresión	6	5,3
Rechazo ductopéxico	4	3,5
Infección	1	0,9
Tumor <i>de novo</i>	1	0,9
Complicaciones médicas**	2	1,7
<i>Mortalidad tardía</i>	65	58
Relacionadas con la cirugía	1	0,9
Recidiva de la enfermedad primaria	22	19,6
Recidiva viral (VHC)	14	12,5
Recidiva tumoral	5	4,4
Hepatocarcinoma	1	0,9
Otros	4	3,5
Otras recidivas	3	2,6
Relacionadas con la inmunosupresión	22	19,6
Rechazo ductopéxico	5	4,4
Infección	2	1,7
Tumores <i>de novo</i>	15	13,3
Hepatitis <i>de novo</i>	4	3,5
Complicaciones médicas	7	6,2
Colangitis isquémica	3	2,6
Otras	4	3,5
Desconocido	2	1,7

*Hemorragia o cirugía vascular. **Complicaciones cardíacas, neurológicas o respiratorias no infecciosas. PNF: *primary non function*.

infeccioso (62%), siendo del 65% en los trasplantes (39/60). La infección más frecuente fue la bacteriana, que afectó a 202 trasplantes (46%), seguida de la viral, 174 casos (39%) y la fúngica, 42 casos (10%). La infección protozoaria fue excepcional (1%).

Rechazo

La incidencia global de rechazo fue de 30% (169 episodios). De ellos, 144 casos (33%) fueron celulares, y evolucionaron hacia rechazo ductopéxico en 18 casos. En 7 casos el primer episodio de rechazo fue ductopéxico, con una incidencia global de rechazo ductopéxico del 6%.

Neoplasias de novo

La incidencia de estas neoplasias fue del 8% (37 casos). Los más frecuentes fueron los tumores viscerales (16 casos) seguidos de los cutáneos no melanomas (13 casos) y finalmente los tumores hematológicos (leuce-

mias y linfomas, 8 casos).

Recidiva de la enfermedad primaria

Destacaremos la recidiva de la hepatopatía por virus de la hepatitis C (VHC). Un total de 53% de pacientes presentaron recidiva de la hepatopatía (103/194); 21 casos evolucionaron a cirrosis (5 pacientes fueron retrasplantados), 61 a hepatitis crónica activa y de los demás desconocemos la histología, ya que los pacientes están asintomáticos con mínima alteración analítica.

Recidiva neoplásica

Del total de 89 pacientes diagnosticados preoperatoriamente de HCCA, 5 casos presentaron recidiva (6%), de los que 4 pacientes han fallecido. Ningún caso de HCCA incidental recidivó. En 3 casos el tumor primario recidivado fue el colangiocarcinoma y en un caso el paciente había sido trasplantado por metástasis de tumor neuroendocrino.

Causas de muerte

Durante el período de seguimiento, falleció un total de 112 pacientes (29%). La proporción de muertes intraoperatorias fue de 2% (2 casos). De los 110 pacientes restantes, 32 (29%) fallecieron en el período de mortalidad postoperatoria, 13 durante el período de mortalidad temprana (11%) y finalmente 65 casos después de los 6 meses postoperatorios (58%).

Si analizamos las causas de muerte de forma global se observa que las causas predisponentes de muerte más frecuentes fueron los tumores *de novo* en 16 casos (14%) y la recidiva viral (14%), sobre todo recidiva del VHC del rechazo en 14 pacientes (13%). Las infecciones como causa predisponente y la recidiva neoplásica fueron muy poco frecuentes, únicamente un 8 y un 7%, respectivamente. Las demás causas presentaron una baja frecuencia. En cuanto a las causas inmediatas, las más frecuentes fueron las infecciones (26 casos) seguidas de las complicaciones médicas (13 casos) y la hemorragia (12 casos). En 46 casos no identificamos una causa inmediata que pudiera añadirse a la causa predisponente. En las tablas 2 y 3 se detallan las causas de muerte predisponentes e inmediatas distribuidas en los diversos períodos de mortalidad.

En algunos trabajos publicados sobre mortalidad tardía, se aplica este término a aquellos pacientes fallecidos después del primer año del trasplante^{1,7}; por ello, decidimos realizar un análisis más detallado de las causas de muerte a partir del año postoperatorio que se expone en la tabla 4.

Discusión

Desde los inicios del trasplante hepático en 1963, hasta su consolidación en 1983 con la introducción de la ciclosporina como inmunosupresor de rutina⁸, los resultados en este campo han experimentado una mejoría significativa,

TABLA 3. Causas de muerte inmediatas

Causas inmediatas	n	Porcentaje
<i>Mortalidad postoperatoria</i>		
Infecciones	13	11,6
Hemorragia*	6	5,3
Complicaciones médicas**	2	1,7
Fallo multiorgánico	3	2,6
Muerte peroperatoria	1	0,9
No identificable	9	8
<i>Mortalidad temprana</i>		
Infecciones	2	1,7
Complicaciones cardiológicas	3	2,6
Fallo multiorgánico	1	0,9
Rechazo ductopéptico	1	0,9
No identificable	6	5,3
<i>Mortalidad tardía</i>		
Infección	11	9,8
Hemorragia	6	5,3
Complicaciones médicas**	8	7,1
Complicaciones biliares	2	1,7
Rechazo ductopéptico	1	0,9
Otras	6	5,3
No identificable	31	27,6

*Un paciente mortalidad peroperatoria.**Complicaciones cardíacas, neurológicas y respiratorias no infecciosas.

TABLA 4. Causas predisponentes de muerte en los pacientes fallecidos después de un año

Causas predisponentes	n	Porcentaje
Relacionadas con la cirugía	3	2,6
Recidiva de la enfermedad primaria	15	13,3
Recidiva virus de la hepatitis C	10	8,9
Recidiva tumoral (colangiocarcinoma)	3	2,6
Otras recidivas	2	1,7
Relacionadas con la inmunosupresión	17	15,1
Rechazo ductopéptico	2	1,7
Infección	2	1,7
Tumores <i>de novo</i>	13	11,6
Hepatitis <i>de novo</i>	3	2,6
Complicaciones médicas	6	5,3
Muerte cerebral	3	2,6
Complicaciones cardiológicas	3	2,6
Otras	2	1,7

y han conseguido disminuir las cifras de morbimortalidad.

En los primeros años, las causas de muerte eran secundarias a complicaciones quirúrgicas, básicamente hemorragia, con un alto índice de mortalidad peroperatoria⁹. La técnica quirúrgica utilizada, descrita por Starzl et al¹⁰, implicaba importantes alteraciones hemodinámicas durante la fase anhepática, haciendo de este período uno de los más complejos de la cirugía. Por otro lado, los receptores presentaban un importante deterioro de la síntesis hepática, condicionando alteraciones de la coagulación y un alto riesgo hemorrágico. Ya en el período postoperatorio complicaciones vasculares (en forma de trombosis arterial o portal) y biliares pasaban a ocupar un lugar importante como causa de muerte^{11,12}. En la actualidad, estas complicaciones postoperatorias son una causa poco frecuente de muerte para la mayoría de grupos,

y se cifran en un 5-15%^{1,3}. Las complicaciones quirúrgicas presentaron, en nuestra serie, una incidencia global del 6%.

En muchos de los trabajos publicados, las causas más frecuentes de muerte son las relacionadas con la inmunosupresión^{1,2,7,13}. De ellas, las infecciones tienen un papel protagonista^{1,2,13,14}; sin embargo, en nuestra serie presentan una baja incidencia (tan sólo del 7%), mientras que son más frecuentes los tumores *de novo* y el rechazo. Dentro de este último hemos asistido a un descenso del número de fallecimientos por rechazo a expensas, básicamente, del rechazo de tipo celular. Posiblemente las nuevas pautas inmunosupresoras han contribuido a este descenso tan marcado. En nuestra serie, la introducción de la cuádruple terapia secuencial en 1990 produjo un descenso importante del rechazo celular y, en consecuencia, de las muertes por esta causa.

En los últimos años, en diversos trabajos se ha señalado la importancia creciente de los tumores *de novo* como causa de morbimortalidad. La incidencia publicada oscila entre el 5 y el 15%¹⁵⁻¹⁷, siendo en nuestra serie del 8%. En un principio, los linfomas y los tumores cutáneos no melanomas eran considerados los más frecuentes; sin embargo, hemos asistido a un aumento progresivo de las neoplasias viscerales^{18,19}. Se han realizado muchas investigaciones para intentar relacionar los diversos inmunosupresores con estas afecciones, que implican diferentes mecanismos de acción²⁰, aunque únicamente los linfomas parecen estar claramente relacionados con la inmunosupresión. En nuestra serie, en que la pauta inmunosupresora fue la cuádruple terapia secuencial con CyA, no hemos observado una incidencia superior a la de series con una pauta inmunosupresora diferente¹⁵.

Hasta ahora se ha tratado de causas predisponentes; sin embargo, no hemos de olvidar la importancia de aquellos factores que precipitan el fallecimiento del paciente. De nuestros resultados se desprende que la infección, si bien representa un porcentaje elevado como causa inmediata del fallecimiento, con mucha frecuencia va precedida de otra causa predisponente y, posiblemente, se adjudica a la infección un protagonismo que no le corresponde como causa principal de muerte. En un estudio publicado sobre 321 autopsias en TH²¹ se concluye que la infección fue la causa principal de muerte. Nuestros resultados no contradicen esta afirmación, ya que posiblemente en esos pacientes no se valoraron las causas que favorecieron la aparición de la infección (como es el tratamiento con corticoides de un episodio de rechazo) y que posiblemente no estaban presentes en el momento del fallecimiento.

Al margen del análisis global de las causas de muerte, ya se ha comentado que es importante definir el momento de máxima incidencia de cada una de ellas.

Dentro del grupo de mortalidad postoperatoria hay que mencionar que no obtuvimos una causa que predominase claramente sobre las demás, y las complicaciones médicas fueron las causas más frecuentes. A diferencia de lo publicado en la bibliografía^{1,2,13,14}, las infecciones no fueron una causa predisponente frecuente de muerte.

En el grupo de mortalidad temprana (13 pacientes), el rechazo ductopéptico y la recidiva tumoral fueron las cau-

sas más frecuentes. Con la últimas pautas inmunosupresoras se ha disminuido la incidencia del rechazo ductopéptico y, por tanto, la muerte por esta causa¹⁴. Por otro lado la mejor estadificación de los tumores ha permitido disminuir tanto la recidiva temprana (antes de los 6 meses postrasplante) como la tardía. A pesar de ello, ésta se sigue produciendo en un pequeño porcentaje de casos. La escasez de órganos ha determinado en los últimos años que la selección de estos pacientes sea más estricta. La identificación de factores predictores de recidiva es sin duda un objetivo a conseguir.

En algunos trabajos publicados sobre mortalidad tardía^{1,7} se aplica este término a aquellos pacientes fallecidos después del primer año del trasplante. En la tabla 4 se exponen las causas de muerte en este grupo, que fueron superponibles a las de los fallecidos después de los 6 meses, por lo que en nuestra opinión el término mortalidad tardía puede aplicarse a los pacientes fallecidos después de los 6 meses postrasplante.

Las causas de mortalidad después de los 6 meses postrasplante varían considerablemente con respecto a los otros períodos. Los tumores *de novo* presentan una mayor incidencia en este período y aumentan a medida que el seguimiento es mayor. En nuestra serie representan la primera causa global de muerte. La inmunosupresión, necesaria para evitar el rechazo, favorece su aparición. Aunque en muchas series los linfomas son los descritos con más frecuencia, en nuestra serie los tumores viscerales presentan una mayor incidencia (16 casos). El seguimiento realizado a estos pacientes debería incluir la vigilancia dermatológica así como controles otorrinolaringológicos en los pacientes con factores de riesgo.

La recidiva de la hepatopatía secundaria al VHC es frecuente, pero condiciona la pérdida del injerto en un porcentaje pequeño de casos, en torno al 10-20%. Sin embargo, algunos estudios²² ya señalan que un seguimiento más prolongado aumentará el porcentaje de pacientes con recidiva de la cirrosis. Dado que la hepatopatía por VHC es una indicación frecuente de trasplante y que los tratamientos antivirales aún no han conseguido controlar la infección del injerto, la recidiva de la hepatopatía es un problema importante que nos obligará a ser cada vez más selectivos con estos casos. Identificar los factores que determinan la agresividad de la recidiva del virus contribuirá a realizar dicha selección.

Finalmente, la recurrencia tumoral en nuestra serie durante este período se produce a expensas de la recidiva de colangiocarcinoma, por lo que la indicación de trasplante en estos casos debe ser muy restrictiva, dado que pocos pacientes se beneficiarán del trasplante.

En conclusión, dada la complejidad de estos pacientes y que en la mortalidad puede influir más de un factor, creemos que la distinción entre causa predisponente e inmediata de muerte permite definir con más precisión la frecuencia de cada una de ellas. En nuestra serie, aunque la incidencia global de tumores *de novo* no es muy alta (8%), éstos son la causa más frecuente de muerte, seguidos de la recidiva de la cirrosis por VHC. Las complicaciones médicas o propiamente quirúrgicas son las causas de muerte más frecuentes en el período de mortalidad postoperatoria, el rechazo ductopéptico en el período de mortalidad temprana y después de los 6 meses postrasplante la recidiva viral y tumores *de novo*. Un se-

guimiento más prolongado de los pacientes posiblemente aumentará el porcentaje de ambas como responsables del fallecimiento.

Agradecimiento

Este trabajo se ha realizado con el soporte y la colaboración de la Fundación August Pi i Sunyer.

Bibliografía

1. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1377-1381.
2. Rayes N, Bechstein W-O, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Changing patterns of causes of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Transplant Proc* 1995; 27: 1237-1238.
3. Shaw BW, Wood P, Stratta RJ, Pillen TJ, Langnas AN. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. *Arch Surg* 1989; 124: 895-900.
4. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH et al. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
5. Valls C, Figueras J, Pamies JJ, Virgili J, Sancho C, Domínguez et al. Preoperative TNM staging of hepatocellular carcinoma in hepatic transplantation: value of lipiodol computed tomography. *Transpl Proc* 1995; 27: 2309-2310.
6. Calne RY, William R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J* 1968; 4: 535-540.
7. Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD, Esquivel CO, Todo S, Tzakis AG et al. Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 1: 2373-2377.
8. Borel JF. Comparative study of "in vitro" and "in vivo" drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976; 31: 631-641.
9. Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, Porter KA, Reid HAS. Biliary complications after liver transplantation with special reference to the biliary cost syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1977; 81: 212-221.
10. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 349-356.
11. Fennell RH, Roddy HJ. Liver transplantation. The pathologist's perspective. *Pathol Ann* 1979; 14: 155-180.
12. Klein AS, Savader S, Burdick JF, Fair J, Mitchell M, Colombani P et al. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 818-823.
13. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, Dekker A, Starzl TE, Van Thiel DH. Adult liver transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology* 1986; 6: 495-501.
14. Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D, Adam R, Johann M et al. Évaluation des résultats de la transplantation hépatique: expérience sur une série de 1.052 transplantations. *Presse Med* 1995; 24: 1106-1114.
15. Abbasoglu O, Levy MF, BrKic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM et al. Ten years of liver transplantation. An evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64: 1801-1807.
16. Bessa X, Andreu H, Cirera I, Rimola A, Navasa M, Grande L et al. Tumores *de novo* en pacientes adultos con trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 442-445.
17. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 52-59.
18. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G et al. Incidence and outcome of the novo malignancies after liver transplantation. *Transpl Proc* 1999; 31: 1575-1577.
19. Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transpl Proc* 1991; 23: 1101-1103.
20. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autono-