



# CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



## Original

# Incidencia y supervivencia de los tumores de novo en el trasplante hepático



Carmen Bernal Bellido\*, Gonzalo Suárez Artacho, José María Álamo Martínez, Luis Miguel Marin Gómez, Carmen Cepeda Franco, Lydia Barrera Pulido, Juan Manuel Praena Fernández, Javier Padillo Ruiz y Miguel Ángel Gómez Bravo

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2017

Aceptado el 4 de mayo de 2018

On-line el 13 de julio de 2018

#### Palabras clave:

Tumor de novo

Trasplante hepático

Incidencia

Análisis de supervivencia

### RESUMEN

**Introducción:** La mayor supervivencia del paciente trasplantado viene acompañada del aumento en la tasa de tumores de novo (TN) que representan la complicación tardía más frecuente. Podemos distinguir entre tumores de piel no melanoma (TPNM), síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) y tumores de órgano sólido (TOS). Nuestro objetivo es determinar la incidencia de los distintos TN, el tiempo transcurrido hasta su diagnóstico y su supervivencia en nuestro medio.

**Material y método:** Realizamos un estudio retrospectivo de 1.071 trasplantados hepáticos desde 1990 hasta 2015 en nuestro centro. Analizamos las variables demográficas, la incidencia de TN y la supervivencia.

**Resultados:** Se desarrollaron 184 TN en 1.071 pacientes trasplantados (17%), en el 19% de los varones y en el 13% de las mujeres ( $p = 0,004$ ). Los TN más frecuentes fueron los TPNM (29%), pulmón (18%), cabeza y cuello (16%), SLPT (10%) y gastrointestinales (8%). La mediana del tiempo de diagnóstico fue de 7,9 años en los TPNM, 3,9 años en SLPT y de 9,8 años en TOS. Los pacientes con TPNM tuvieron significativamente mejor supervivencia que aquellos con SLPT o TOS. La incidencia de los tumores de novo (excluidos TPNM) fue 1.889/100.000 trasplantados/año. Por género, el cáncer de pulmón fue el TOS más común en varones y el cáncer de mama en mujeres.

**Conclusión:** En nuestro medio, excluidos los TPNM, la incidencia es 8,8 veces la estimada para la población general, con una alta tasa de cáncer de pulmón por lo que deberíamos implementar estrategias preventivas y diagnósticas.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cbernalb@hotmail.com](mailto:cbernalb@hotmail.com) (C. Bernal Bellido).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.05.003>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Incidence and survival rate of *de novo* tumors in liver transplants

### A B S T R A C T

#### Keywords:

De novo malignancies  
Liver transplantation  
Incidence  
Survival analysis

**Introduction:** The greater survival of transplanted patients is accompanied by an increase in the rate of *de novo* malignancies (NM), which are the most frequent late-onset complication. We can distinguish between non-melanoma skin cancers (NMSC), post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) and solid organ cancers (SOC). Our objective is to determine the incidence of the different types of NM, the time elapsed until diagnosis and survival rates in our setting.

**Methods:** We conducted a retrospective study of 1071 liver transplant patients from 1990 to 2015 at our center. We analyzed the demographic variables, incidence of NM and survival.

**Results:** 184 NM developed in 1071 transplant patients (17%), specifically 19% of the males and 13% of the females ( $P=.004$ ). The most frequent NM were NMSC (29%), lung (18%), head and neck (16%), PTLD (10%) and gastrointestinal (8%). The median time of diagnosis was 7.9 years in NMSC, 3.9 years in PTLD and 9.8 years in SOC. Patients with NMSC had significantly better survival than those with PTLD or SOC. The incidence of *de novo* tumors (excluding NMSC) was 1889/100,000 transplants/year. By gender, lung cancer was the most common TOS in men and breast cancer in women.

**Conclusion:** In our setting, excluding NMSC, the incidence is 8.8 times greater than estimations for the general population, with a high rate of lung cancer, so we should implement preventive and diagnostic strategies.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trasplante hepático (TOH) se ha establecido como tratamiento estándar para la insuficiencia hepática, con más de 120.000 procedimientos realizados y tasas de supervivencia que han mejorado significativamente en los últimos 25 años y que se sitúan en el 83%, el 71% y el 61% a 1, 5 y 10 años<sup>1</sup>, respectivamente.

La incidencia de tumores malignos postrasplante *de novo* en pacientes trasplantados fue descrita por primera vez por Penn y Starzl en 1972<sup>2</sup>. En los últimos años su incidencia varía del 2,2 al 26%<sup>3,4</sup>. Estudios de grandes registros<sup>5-8</sup> indican que los receptores de un trasplante tienen 2 a 7 veces más probabilidades de desarrollar tumores malignos *de novo* que la población general y suponen una causa frecuente de mortalidad<sup>9,10</sup>. Diferentes factores han sido involucrados en el desarrollo de estos tumores: la inmunosupresión utilizada, el tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante y factores de riesgo asociados de forma general con la carcinogénesis (infecciones virales, tabaquismo, abuso de alcohol, etc.).

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>11</sup>, en los últimos 20 años, el número de tumores diagnosticados en la población general ha experimentado un crecimiento constante, debido no solo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida. En 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones fueron los de próstata, zona colorrectal y pulmón, y en mujeres los de mama, zona colorrectal y útero.

En la actualidad, existe un número importante de estudios realizados en pacientes tratados mediante diferentes tras-

plantes de órgano sólido. El objetivo del presente estudio ha sido analizar las tasas de incidencia acumulada y las características de los tumores aparecidos *de novo* en pacientes que han recibido un TOH en nuestro medio y determinar su supervivencia tras el diagnóstico para valorar la necesidad de estrategias preventivas y diagnósticas tempranas específicas para esta población.

## Métodos

Realizamos un análisis retrospectivo de 1.071 pacientes adultos trasplantados hepáticos en nuestra institución, entre 1990 y 2015. Las variables analizadas incluyeron: edad, sexo del receptor, indicación primaria, fecha del trasplante, tipo de tumor, fecha de diagnóstico y fecha de último seguimiento obtenidas de la revisión de las historias clínicas de los receptores.

El protocolo de cribado de tumores previo al trasplante incluye en los candidatos: radiografía de tórax y ecografía abdominal (tomografía computarizada toracoabdominal si se encuentran alteraciones en las pruebas anteriores), endoscopia oral y colonoscopia en mayores de 50 años o pertenecientes a grupos de riesgo de carcinoma colorrectal, en mujeres se realiza mamografía y citología cervical.

En el seguimiento postrasplante el diagnóstico de tumor *de novo* se establece mediante el examen histológico de biopsias o muestras quirúrgicas del tumor, las lesiones precancerosas no se han incluido en el análisis. La fecha de la biopsia se designó como la fecha del diagnóstico del tumor *de novo*.

El tratamiento inmunosupresor en nuestro centro ha variado con los años, actualmente los pacientes siguen protocolo de inducción con tacrolímús, micofenolato mofetilo

y corticoides, con retirada precoz de estos últimos. En aquellos pacientes con alto riesgo de disfunción renal se utiliza basiliximab con introducción retardada del anticalcineurínico, en trasplantados por hepatocarcinoma con criterios de mal pronóstico en el explante se realiza sustitución del anticalcineurínico por un inhibidor de mTOR.

### Análisis estadísticos

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software SPSS, versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) y R v.3.1.3 (R Development Core Team 2015). Los resultados de las variables categóricas se presentan como porcentajes, en las variables continuas como media (desviación estándar) si siguen una distribución normal y mediana (rango) según asimetría de la distribución. Las variables categóricas fueron analizadas con el test de la chi al cuadrado o F de Fisher, y la diferencia entre variables continuas mediante «t» de Student.

Las estimaciones de incidencia de tumores de novo se han calculado con el software R usando las librerías «survival» y «cmprsk», teniendo en cuenta como riesgo competitivo la muerte del paciente. Analizamos la supervivencia de los pacientes según la edad en el momento del trasplante, utilizando la mediana de edad de nuestra serie (54 años) como punto de corte entre ambos grupos. Las estimaciones de supervivencia se han calculado utilizando el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos con la prueba log-rank. Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se diagnosticaron tumores de novo en 184 pacientes. La [tabla 1](#) muestra las características clínicas y demográficas de los pacientes y en la [tabla 2](#) se expone la distribución de los 189 tumores de novo desarrollados en 184 pacientes.

De forma general, los tumores de novo en el paciente trasplantado son más frecuentes en varones 18,5% vs. 13,1% en mujeres ( $p = 0,004$ ) y en los pacientes mayores de 54 años 20,6% vs. 13,5% ( $p = 0,002$ ). Con una mediana de seguimiento de 4,9 años, el análisis detallado de los distintos tumores muestra que los TPNM son la neoplasia más frecuente y que tanto en este tipo de tumor como en el SLPT no se encuentran diferencias con respecto al género, que sí se aprecian en los TOS.

La cirrosis alcohólica fue la indicación primaria de trasplante más frecuente en 434 pacientes (40,5%), identificándose en este grupo 87 pacientes con tumores de novo (20%): 61 (14%) con TOS (20 tumores de cabeza-cuello, 19 de pulmón y 6 de próstata), 20 con TPNM y 6 con SLPT.

La [figura 1](#) muestra la supervivencia de nuestra serie que se sitúa en el 77,8%, el 65,4% y el 54,8% a 1, 5 y 10 años postrasplante, respectivamente. La supervivencia fue menor en el grupo de pacientes mayores de 54 años (el 75%, el 61%, el 48% a 1, 5 y 10 años, respectivamente) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes menores de 54 años (el 81%, el 71%, el 62% a 1, 5 y 10 años, respectivamente). La supervivencia desde el diagnóstico varía según el tipo de tumor (TPNM, SLPT y TOS) ( $p = 0,000$ ). Como se aprecia en la [figura 2](#), los pacientes con TPNM tuvieron significativamente mejor supervivencia que aquellos con SLPT o TOS.

**Tabla 1 – Características clínicas y demográficas de los pacientes trasplantados hepáticos**

Pacientes incluidos	1.071	
<i>Edad (años)</i>		
Media	52,1 ± 9,9	
Mediana (rango)	54 (14-69)	
<i>Seguimiento (años)</i>		
Media (desv. típ.)	6,5 (5,9)	
Mediana (rango)	4,9 (0-25)	
	Pacientes (%)	Tumores de novo (%)
<i>Sexo</i>		
Hombre	811 (75,7)	150 (18,5)
Mujer	260 (24,3)	34 (13,1)
<i>Edad</i>		
< 54 años	524 (49)	71 (13,5)
> 54 años	547 (51)	113 (20,6)
<i>Indicación de trasplante</i>		
Cirrosis alcohólica	434 (40,5)	87 (20)
Cirrosis viral	428 (39,9)	65 (15,1)
VHC	318 (29,7)	40 (12,5)
VHB	110 (10,2)	25 (22,7)
<i>Enfermedades colestásicas</i>		
EHNA	15 (1,4)	2 (13,3)
FHA	22 (2)	2 (9)
Otras	117 (10,9)	18 (15,4)
CHC	237(22,1)	14 (6,4)

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; FHA: fallo hepático agudo; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

En la [figura 3](#) se muestra que la incidencia de TPNM aumenta con los años de seguimiento y que existen diferencias entre los grupos de edad ( $p = 0,0001$ ). El cáncer de piel no melanoma se desarrolló en 54 pacientes (5%). En 31 pacientes el tipo fue el carcinoma basocelular, en 12 el carcinoma de células escamosas, en 9 pacientes se desarrollaron ambos tipos de tumores y en una paciente se identificó un tumor de Kaposi. La mediana del tiempo de diagnóstico fue de 7,9 años (0,3-15,4). La supervivencia desde el diagnóstico a 1, 5 y 10 años fue del 100%, el 83,1% y el 79%.

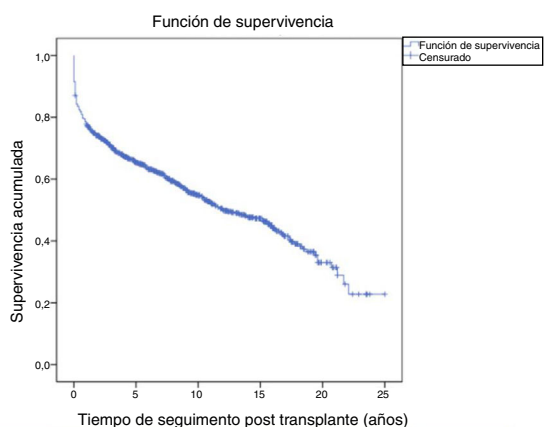
El síndrome linfoproliferativo postrasplante se diagnosticó en 18 pacientes con una edad media de los receptores de 52 años. Como muestra la [figura 4](#), su incidencia aumenta con el tiempo de seguimiento, sobre todo en los pacientes más jóvenes pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La mediana del tiempo de diagnóstico fue de 3,9 años (0,1-12,3). En la [tabla 3](#) se exponen las características de los pacientes diagnosticados de SLPT, en 6 pacientes encontramos una asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB), en 4 pacientes el SLPT se desarrolló en el primer año postrasplante. La supervivencia desde el diagnóstico a 1, 5 y 10 años fue del 63,8%, el 33% y el 16,8%, respectivamente.

Los 118 tumores de novo de órgano sólido se desarrollaron en 115 pacientes (12%): 97 varones (13,3%) y 18 mujeres (7,7%) ( $p = 0,0086$ ). La mediana de tiempo de diagnóstico fue de 9,8 años (0,1-21). En la [figura 5](#) se aprecia cómo la incidencia aumenta con el tiempo de seguimiento y es mayor en el grupo de pacientes mayores de 54 años ( $p = 0,0001$ ), alcanzando al

**Tabla 2 – Distribución de los tumores de novo en el trasplante hepático**

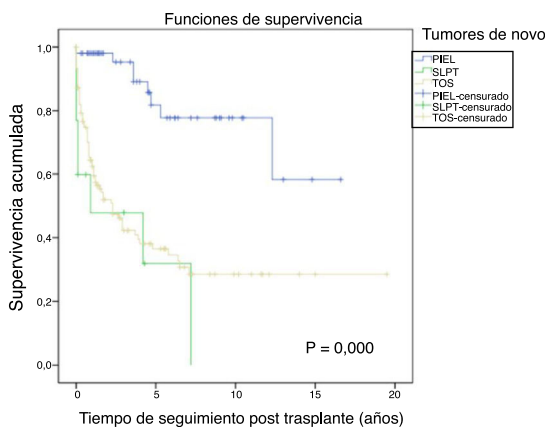
Tumores de novo	Total (%)	TN-V (% V)	TN-M (% M)	Valor de p
Tumores de piel no melanoma	54 (28,5)	38 (4,6)	16 (6,1)	0,17
Carcinoma basocelular	40 (21,1)	27 (3,3)	13 (10,5)	0,11
Carcinoma células escamosas	21 (11,1)	18 (2,2)	3 (1,1)	0,14
Tumor de Kaposi	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,4)	0,12
SLPT	18 (9,5)	14 (1,7)	4 (1,5)	0,43
Tumores de órgano sólido	118 (62,4)	104 (12,8)	14 (5,3)	0,0004
Pulmón	34 (18)	31 (3,8)	3 (1,1)	0,01
Cabeza y cuello	30 (15,8)	28 (3,4)	2 (0,8)	0,01
Gastrointestinales	15 (7,9)	11 (1,3)	4 (2,9)	0,4
Hígado-páncreas	6 (3,2)	6 (0,7)	0 (0)	0,1
Mama	5 (2,6)	1 (0,1)	4 (1,5)	0,001
Próstata	13 (6,9)	13 (1,6)	0 (0)	0,01
Riñón-urotelio	11 /5,8)	11 (1,3)	0 (0)	0,02
Otros	4 (2,1)	3 (0,4)	1 (0,4)	0,4
Total	189 (100)	154 (18,9)	34(13,1)	0,01

M: mujeres; SLPT: síndrome linfoproliferativo postrasplante; V: varones.

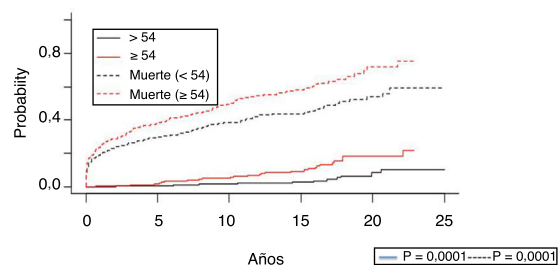


Seguimiento (años)	1	5	10	15
Pacientes en riesgo	840	524	283	140
Exitus	238	119	70	32

**Figura 1 – Supervivencia global de los pacientes trasplantados hepáticos.**

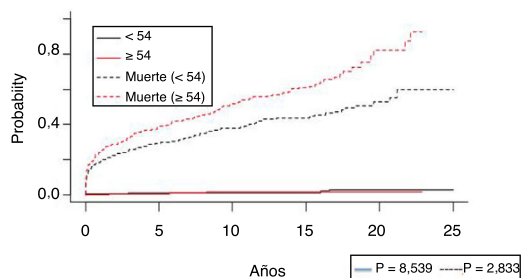


**Figura 2 – Supervivencia desde el diagnóstico de los distintos tumores de novo.**



Incidencia /100	1	5	10	20
< 54- TPNM	0	0,6	1,7	8,2
> 54- TPNM	0,1	1,7	5,1	18,1
Exitus < 54	19,2	29,6	38,1	53,7
Exitus > 54	24,9	38,3	50	71,7

**Figura 3 – Estimación de la función acumulativa de incidencia de tumores de piel no melanoma (TPNM) según los distintos grupos de edad.**



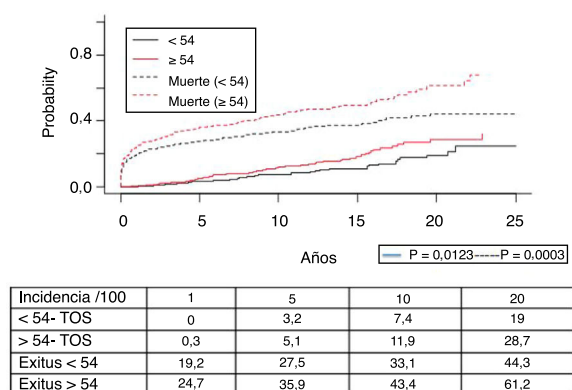
Incidencia /100	1	5	10	20
< 54- SLPT	0,5	1	1	2,7
> 54- SLPT	0	0,4	1,3	1,7
Exitus < 54	18,7	29,3	37,9	52,6
Exitus > 54	25,1	38,7	51,5	81,9

**Figura 4 – Incidencia del síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) según los distintos grupos de edad.**

**Tabla 3 – Características de los pacientes con SLPT**

Paciente	Sexo	Edad (años)	TOH	VEB receptor	VEB donante	Inmunosupresión	Categorías de la OMS	Asociado a VEB
1	V	48	1991	Positivo	Desconocido	CSA	Lesión precoz	Sí
2	V	62	1995	Positivo	Desconocido	CSA + AZA	lesión precoz	Sí
3	V	47	1995	Negativo	Desconocido	CSA	SLPT monomórfico-B Cell	NC
4	V	49	1998	Positivo	Negativo	CSA	SLPT monomórfico-B Cell	NC
5	V	44	1999	Positivo	Negativo	CSA	SLPT monomórfico-B Cell	NC
6	M	50	1999	Negativo	Negativo	CSA	SLPT monomórfico-B Cell	NC
7	V	20	1999	Positivo	Desconocido	CSA	Lesión precoz	Sí
8	M	57	2000	Negativo	Desconocido	Tacrolímús	SLPT monomórfico-B Cell	NC
9	M	67	2002	Positivo	Positivo	TAC + MMF	SLPT linfoma de Hodgkin clásico	Sí
10	M	52	2004	Positivo	Desconocido	TAC + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	NC
11	V	54	2006	Positivo	Desconocido	TAC + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	NC
12	V	64	2008	Negativo	Negativo	TAC + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	Sí
13	V	54	2009	Positivo	Positivo	TAC + MMF	SLPT monomórfico-T Cell	NC
14	V	61	2009	Positivo	Positivo	TAC + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	NC
15	V	63	2009	Positivo	Desconocido	CSA + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	NO
16	V	55	2011	Positivo	Positivo	TAC + MMF	SLPT monomórfico-T Cell	NC
17	V	51	2012	Positivo	Desconocido	TAC + MMF	SLPT monomórfico-B Cell	NC
18	V	35	2014	Positivo	Positivo	CSA	SLPT monomórfico-B Cell	Sí

AZA: azatioprina; CSA: ciclosporina; M: mujer; MMF: micofenolato mofetilo; OMS: Organización Mundial de la Salud; SLPT: síndrome linfoproliferativo postrasplante; TAC: tacrolímús; TOH: trasplante hepático; V: varón; VEB: virus de Epstein-Barr.



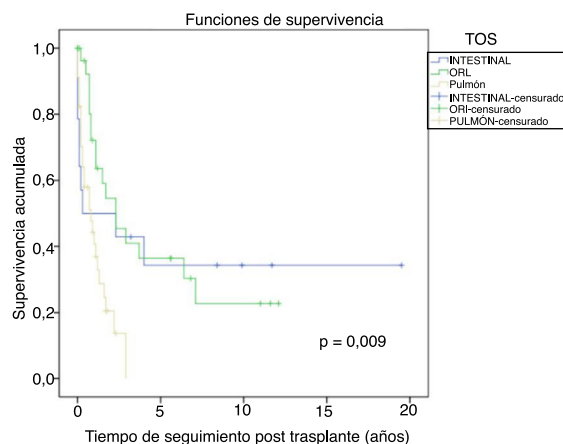
**Figura 5 – Incidencia de los tumores de órgano sólido según los distintos grupos de edad.**

28% de los pacientes > 54 años con 20 años de seguimiento. La supervivencia desde el diagnóstico fue del 64,7%, el 34,9% y el 25,4% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, encontrando diferencias en los distintos tipos de tumores diagnosticados ( $p = 0,000$ ).

De los tumores de órgano sólido (TOS), los tumores de pulmón fueron los más frecuentes (29%), seguidos de los tumores de cabeza y cuello (25,6%), y los gastrointestinales (12%). La figura 6 muestra la supervivencia desde el diagnóstico tumoral de los TOS más frecuentes:

- Tumores de pulmón: la incidencia global fue del 3,1%, siendo mayor en varones que en mujeres, 3,8% vs. 1,1% ( $p = 0,01$ ), con una mediana de tiempo de diagnóstico de 6,3 años (0,7-21). La supervivencia a 5 años desde el trasplante fue del 64,7%. La supervivencia desde el diagnóstico a 1, 3 y 5 años fue del 44%, el 13,5% y el 0%, respectivamente.

- Tumores de cabeza y cuello: la incidencia de estos tumores fue mayor en varones que en mujeres, 3,4% vs. 0,8%



**Figura 6 – Supervivencia desde el diagnóstico tumoral de los TOS más frecuentes.**

( $p = 0,01$ ), con una mediana de tiempo de diagnóstico 3,6 años (0,7-12,7). La supervivencia a 5 años desde el trasplante fue del 56,6%. La supervivencia desde el diagnóstico a 1, 3 y 5 años fue del 73,2%, el 43,4% y el 34,7%, respectivamente.

- Tumores gastrointestinales: fueron diagnosticados en 15 pacientes sin encontrar diferencias respecto al sexo. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma de colon en 5 pacientes (en ninguno la indicación primaria de TOH fue enfermedad CEP), seguido de 4 tumores gástricos, 3 esofágicos y un adenocarcinoma duodenal, con una mediana de tiempo de diagnóstico de 5,3 años (1,3-19,6). La supervivencia de estos pacientes a los 5 años del trasplante fue del 80%. La supervivencia tras el diagnóstico tumoral a 1, 3 y 5 años fue del 53,3%, el 40% y el 32%, respectivamente.

Otros tumores como el adenocarcinoma de próstata o el cáncer de mama tuvieron supervivencias a los 5 años tras el diagnóstico del 85,5% y el 60%, respectivamente.



## Discusión

Los datos de cáncer en España en 2015 publicados por la SEOM<sup>11</sup> excluyen el cáncer de piel no melanoma y presentan una incidencia de 215,5 tumores por cada 100.000 habitantes. En nuestra serie se identificó a 132 pacientes con estos tumores de novo (12,3%) (excluidos los de piel no melanoma), lo que representa una incidencia de 1.889,1/100.000 trasplantados/año y la sitúa en 8,8 veces la de la población general.

Esta tasa de incidencia está entre las más altas reportadas en la literatura (2,2-26%)<sup>3,4</sup>. Las explicación de las discrepancias incluyen diferencias de tamaño de los estudios poblacionales y duración del seguimiento, ya que la probabilidad de desarrollar estos tumores malignos aumenta después de 5 años de seguimiento; por tanto, cualquier estudio con menos de 5 años de seguimiento subestima su incidencia<sup>12</sup>. La mediana de la duración del seguimiento en nuestra cohorte es comparable con otros informes, por lo que es probable que en nuestros resultados influyan otros factores implicados (la variación geográfica, el régimen inmunosupresor utilizado y los distintos métodos de identificación y notificación de tumores malignos de novo)<sup>13,14</sup>.

Aunque los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas después del TOH no han sido totalmente elucidados, como en otros estudios<sup>15,16</sup>, en nuestro medio el género varón se asocia significativamente con un mayor riesgo de cáncer.

Coincidimos con la mayoría de los autores en que el cáncer de piel no melanoma constituye el tumor de novo más frecuente y que la supervivencia tras el diagnóstico no difiere de los pacientes trasplantados sin neoplasias<sup>4,17,18</sup>. Se incluyen en este grupo el cáncer de células escamosas (CCE), el cáncer de células basales (CCB) y el sarcoma de Kaposi. Aunque se ha comunicado que en los pacientes trasplantados parece invertirse la relación 4/1 del CCB/CCE de la población general<sup>19</sup>, en nuestro estudio predominan los CCB con una relación 2/1, igual que la encontrada en otras series nacionales<sup>4</sup>; no obstante, encontramos una mediana en el tiempo de diagnóstico desde el trasplante mayor (4,1 vs. 7,9 años). Esta diferencia puede deberse a la disminución de la incidencia de tumores de piel, sobre todo el CCE en trasplantados en las últimas décadas<sup>20</sup>. En nuestro medio, estos tumores siguen siendo los más frecuentes y no están exentos de un comportamiento agresivo, sus principales factores de riesgo conocidos (radiación UV, la inmunosupresión crónica y la edad avanzada) son comunes en la mayoría de los pacientes, por lo que las estrategias para evitar su aparición van encaminadas a transmitir una adecuada sensibilización y utilización de protección solar, así como una revisión periódica por dermatología de aquellos pacientes con sospecha de lesión o antecedente personal de cáncer cutáneo epitelial.

Los tumores de novo, excluidos los de piel no melanoma, constituyen la mayor causa de mortalidad de los pacientes trasplantados por hepatopatía alcohólica<sup>21</sup>. En nuestro medio esta fue la indicación primaria más frecuente y los tumores de novo, excluidos los de piel, se desarrollaron en el 15% de estos pacientes, correspondiéndose más del 50% con tumores aerodigestivos. El alcohol y su relación con los antecedentes de consumo tabáquico han sido descrito previamente como los principales factores de riesgo<sup>22-24</sup>.

La seronegatividad del VEB del receptor y la incompatibilidad con la serología del donante es el principal factor de riesgo para el SLPT, que incluye un amplio espectro de trastornos linfoprolifera-

ferativos. En nuestro medio, Govantes et al.<sup>25</sup> identificaron 60 SLPT en 5.775 trasplantados renales del registro andaluz SICATA (1990-2009), con una mediana de tiempo de diagnóstico de 5,9 años. En nuestro estudio, se han identificado 18 SLPT en 1.071 pacientes, con una mediana de tiempo de diagnóstico inferior, lo que contrasta con series donde la tasa de SLPT en el trasplante hepático es inferior a la de otros receptores de órganos sólidos<sup>26</sup>, aunque acorde con datos recientes que indican que los pacientes trasplantados hepáticos tienen un mayor riesgo de SLPT en comparación con los receptores de trasplante renal<sup>6,27</sup>. Hipotéticamente, la presencia de tejidos linfoides en el injerto hepático podría ser el factor contribuyente<sup>28</sup>. Tuvimos pocos casos de SLPT asociado a VEB pero la sensibilidad del diagnóstico de VEB ha cambiado durante el tiempo del estudio, por lo que podríamos haber subestimado la incidencia real.

Dentro de los TOS, la incidencia de cáncer de pulmón varía según las series (0-19%)<sup>3,4</sup>. En nuestra serie, el cáncer de pulmón se identificó en 34 pacientes, siendo el TOS más frecuente (29%). Esta incidencia es superior a la encontrada en recientes publicaciones<sup>8</sup> de registros multicéntricos en los que establecen el incremento de este tipo de tumor en los últimos años y diferencias según los países incluidos (cabe mencionar que identifican 30 tumores de pulmón en 4.246 trasplantes hepáticos). La importancia de este dato viene dada por que la supervivencia de los pacientes trasplantados diagnosticados con tumores de pulmón es escasa, por lo que las estrategias para reducir el riesgo de estas neoplasias y facilitar su detección temprana son de suma importancia.

Para finalizar, no hemos encontrado una mayor incidencia de tumores de colon en trasplantados por CEP, tal y como ha sido descrito<sup>8,17</sup>. Nuestra política de detección pretrasplante no ha cambiado durante el período de estudio e incluye una colonoscopia para aquellos sujetos mayores de 50 años de edad o con antecedentes de riesgo de cáncer colorrectal. Nuestros datos no apoyan la consideración de un cribado de cáncer de colon más frecuente tras el trasplante que el recomendado para la población general.

En conclusión, este estudio confirma que los pacientes con tumores de novo de órgano sólido postrasplante presentan una menor supervivencia tras el diagnóstico que los pacientes con tumores de piel no melanomas o sin tumores postrasplante. Nuestros resultados difieren de otros informes publicados, encontrando una alta incidencia de neoplasias de pulmón, con mal pronóstico y supervivencia escasa, por lo que creemos están justificadas las estrategias preventivas y protocolos de detección precoz, especialmente en poblaciones con mayor riesgo, para detectar tumores de novo en una etapa temprana y potencialmente curativa.

Las limitaciones de este estudio incluyen: el diseño retrospectivo, unicéntrico, donde los datos sobre los factores de riesgo y la incidencia de cáncer en nuestra población general no han podido ser validados, como referencia hemos utilizado los datos nacionales aportados por la SEOM<sup>11</sup>.

## Autoría

Carmen Bernal Bellido: diseño del estudio, adquisición y recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo y aprobación de la versión final.

José María Álamo Martínez: adquisición y recogida de datos y análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica.

Gonzalo Suárez Artacho, Luis Miguel Marín Gómez, Carmen Cepeda Franco y Lydia Barrera Pulido: adquisición y recogida de datos, revisión crítica.

Javier Padillo Ruiz y Miguel Ángel Gómez Bravo: revisión crítica y aprobación de la versión final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- ELTR-European Liver transplan Registry Website. [consultado 17 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>
- Penn I, Starzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation*. 1972;14:407-17.
- Sanaei AK, Aliakbarian M, Kazemi K, Nikeghbalian S, Shamsa-eefar A, Mehdi SH, et al. De novo malignancy after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13:163-6.
- Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: An analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl*. 2005;11:89-97.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891-901.
- Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10:1889-96.
- Park HW, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, et al. De novo malignancies after liver transplantation: Incidence comparison with the Korean cancer registry. *Transplant Proc*. 2012;44:802-5.
- Nordin A, Aberg F, Pukkala E, Pedersen CR, Storm HH, Rasmussen A, et al. Decreasing incidence of cancer after liver transplantation-A Nordic population-based study over 3 decades. *Am J Transplant*. 2018;18:952-63.
- Baccarania U, Piselli B, Serrainoc D, Adania GL, Lorenzina D, Gambato M, et al. Comparison of de novo tumours after liver transplantation with incidence rates from Italian cancer registries. *Dig Liver Dis*. 2010;42:55-60.
- Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: A population-based study. *Liver Transpl*. 2008;14:1428-36.
- Las cifras del cáncer en España 2017. Sociedad Española de Oncología Médica [consultado 30 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137:2010-7.
- Mukthinthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies postliver transplantation. *World J Hepatol*. 2016;8:533-44.
- Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompemaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: A population-based study. *J Hepatol*. 2001;34:84-91.
- Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J, Yan S, et al. Spectrum of de novo cancers and predictors in liver transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS One*. 2016;11:e0155179.
- Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: Comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation*. 2005;80:759-64.
- Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP, et al. De novo malignancies following liver transplantation: A case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2006;20:617-23.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137:2010-7.
- Modaresi Esfeh J, Hanouneh IA, Dalal D, Tabbá A, Lopez R, Pagadala M, et al. The incidence and risk factors of de novo skin cancer in the liver transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3:157-63.
- Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term change in the risk of skin cancer after organ transplantation: a population-based nationwide cohort study. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1270-7.
- Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11:420-6.
- Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: A retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1032-41.
- Jimenez C, Marques E, Loinaz C, Romano DR, Gómez R, Meneu JC, et al. Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1900-1.
- Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayón 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.
- Govantes MA, Esteve AF, Ramos MT, Gracia de Guindo MC, Sánchez LF, Blanca MA, et al. Incidence of post-transplantation lymphoproliferative disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc*. 2013;45:3592-4.
- Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RAF, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Incidence risk factors and survival. *Am J Transplantat*. 2006;6:1017-24.
- Dharmidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLTD risk: An analysis of the SRTN National Registry Data in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12:976-83.
- San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P, ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 7):109-18.