

# TUMORES "DE NOVO" TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO, EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

## DE NOVO TUMOR AFTER LIVER TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE.

R. Jiménez-Rosales, P. Abellán-Alfocea, E.J. Ortega-Suazo, M.Á. López-Garrido, M.D. Espinosa-Aguilar, F. Nogueras-López, E. Redondo-Cerezo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** con el incremento de la supervivencia en el trasplante hepático, el desarrollo de neoplasias "de novo" en estos pacientes se está convirtiendo en una complicación emergente a medio plazo. El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, incidencia y evolución de los tumores "de novo" postrasplante.

**Material y métodos:** estudio descriptivo que estudia a los pacientes trasplantados hepáticos entre el 2002 y 2017 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves que desarrollaron un tumor de "de novo".

**Resultados:** de 399 pacientes trasplantados, 29 pacientes (7,2%) desarrollaron tumores "de novo" en el postrasplante: 23 hombres y 6 mujeres. La edad media fue de 54,5±8,19 años.

El tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico fue de 17,8±13,8 meses. La principal indicación de trasplante fue la presencia de cirrosis por VHC asociada a hepatocarcinoma. El tratamiento inmunosupresor más frecuente fueron los inhibidores de la M-Tor en monoterapia o asociados a micofenolato. Los tumores diagnosticados fueron en orden de frecuencia: cutáneos (31%), linfomas (13,8%), tumores de cabeza y cuello (13,8%), pulmonares (10,3%), sarcoma de Kaposi (10,3%), de colon (6,9%), esofágicos (6,9%) y prostáticos (6,9%). Fallecieron diez pacientes (34,5%) con una supervivencia media tras el diagnóstico de 4±2 meses.

**Conclusiones:** los tumores "de novo" postrasplante son una de las principales causas de mortalidad tardía y tienen un origen multifactorial. Es fundamental establecer un protocolo de cribado que consiga un diagnóstico y tratamiento tempranos que mejoren el pronóstico.

**Palabras clave:** tumores "de novo", inmunosupresión, trasplante hepático.

#### CORRESPONDENCIA

Rita Jiménez Rosales  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
18014 Granada  
[ritajimenezrosales@gmail.com](mailto:ritajimenezrosales@gmail.com)

Fecha de envío: 06/09/2018  
Fecha de aceptación: 14/09/2018

## Abstract

**Introduction and objectives:** with increased survival in liver transplantation (LT), the development of de novo tumors after LT has become an emergent complication in the medium term. The aim of our study is to describe the clinical characteristics, incidence and outcomes of de novo malignant tumors after liver transplantation.

**Material and methods:** descriptive study including that identified twenty nine patients with de novo malignancies who underwent liver transplantation between 2002 and 2017 at the Virgen de Las Nieves University Hospital. Dates were retrospectively reviewed.

**Results:** out of 399 transplanted patients, 29 patients (7.2%) developed "de novo" tumors in post-transplantation: 23 men and 6 women. The mean age was 54.5±8.19 years. The mean time from transplantation to diagnosis was 17.8±13.8 months. The main indication for transplantation was the presence of cirrhosis due to HCV associated with hepatocarcinoma. The most frequent immunosuppressive treatment were M-Tor inhibitors in monotherapy or associated with mycophenolate. The tumors diagnosed were in order of frequency: cutaneous (31%), lymphomas (13.8%), head and neck tumors (13.8%), pulmonary (10.3%), Kaposi's sarcoma (10.3%), colon (6.9%), esophagus (6.9%) and prostate (6.9%). Ten patients (34.5%) died with a mean survival after diagnosis of 4±2 months.

**Conclusions:** post-transplantation "novo" tumors are one of the main causes of late mortality and have a multifactorial origin. It is essential to establish a screening protocol that achieves early diagnosis and treatment that improves prognosis.

**Keywords:** "de novo" tumors, immunosuppression, liver transplantation.

## Introducción

La tasa de supervivencia del trasplante hepático (TH) ha aumentado como resultado de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico. Debido a esto, el desarrollo de tumores de "novo" (TDN) después del TH se ha convertido en una complicación emergente y es la segunda causa de mortalidad tardía después de los eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Los estudios previos informan de una incidencia entre 3% y el 26%; esta gran variabilidad probablemente sea debida a la disparidad en cuanto a tiempo de seguimiento y características de los pacientes incluidos en los distintos estudios, pudiendo jugar un papel adicional las diferencias geográficas, de definición de TDN y distintos enfoques de detección precoz empleados. El riesgo de desarrollar un TDN en pacientes con TH es de 2,1 a 4,3 veces mayor que en la población general<sup>2</sup>.

El origen de los TDN es multifactorial; factores como la inmunosupresión, el tabaquismo, abuso de alcohol, infecciones virales, exposición solar, edad del receptor y episodios de rechazo agudo se han postulado como factores de riesgo para el desarrollo de TN tras el TH<sup>2,3</sup>.

La inmunosupresión se asocia con un mayor riesgo de tumores malignos. Los inmunosupresores favorecen la carcinogénesis al disminuir los mecanismos de inmunovigilancia y producir un daño directo del ADN del huésped. De este modo, interfieren en la defensa antitumoral y antiviral del receptor<sup>2,4</sup>. Pero no todos los inmunosupresores juegan el mismo papel. Se ha demostrado que la ciclosporina A (CsA) promueve la carcinogénesis y aumenta el riesgo de desarrollo de TDN. Por el contrario, otros agentes inmunosupresores, como el micofenolato de mofetilo, los inhibidores de la mTOR y el tacrolimus, tienen actividad antiproliferativa y podrían tener un efecto protector frente a ciertos tipos de tumores<sup>1,2,5,6</sup>.

El consumo de tabaco y alcohol aumentan el riesgo de TDN, en especial de los tumores de cabeza y cuello y de pulmón<sup>3</sup>.

La seroconversión del virus del Epstein-Barr y el Citomegalovirus tras el TH conlleva un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT). EL Herpes virus humano 8 juega un papel importante en la etiopatogenia del sarcoma de Kaposi. Los cánceres anogenitales (cáncer cervical, vulvar, vaginal, pene y anal) se han asociado con la infección por virus del papiloma humano<sup>3,4</sup>. La infección por virus de la hepatitis C está relacionada con un aumento del riesgo de neoplasia maligna hematológica<sup>2</sup>.

Dentro de los TDN postrasplante, el cáncer de piel no melanoma es el más frecuente, seguido de los TLPT y los tumores de órgano sólido (TOS)<sup>4</sup>.

## Objetivo

El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, incidencia y evolución de los TDN en pacientes sometidos a TH en nuestro centro.

## Material y Métodos

### Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio descriptivo que recoge a todos los pacientes sometidos a TH entre abril de 2002 y marzo de 2017 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, de entre los cuales se seleccionaron a aquellos que desarrollaron un TDN post TH. Los datos fueron registrados retrospectivamente. Todo diagnóstico de TDN fue validado histológicamente. Los pacientes que presentaron recurrencia de un carcinoma hepatocelular u otros tumores preexistentes al TH no se clasificaron como TDN. El carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma maligno se incluyen dentro del grupo cáncer de piel. Antes del TH, y como parte del estudio pre-trasplante, los pacientes fueron sometidos a un estudio minucioso para despistaje de tumores que incluye radiografía de tórax, tomografía computarizada abdominal y colonoscopia. Después del TH a todos los pacientes se les realiza un seguimiento anual para el diagnóstico precoz de cualquier neoplasia incluyendo los siguientes exámenes: radiografía de

tórax, ecografía abdominal, evaluación dermatológica anual y valoración anual por parte de otorrinolaringología en pacientes con antecedente de tabaquismo y/o hábito alcohólico. Además, todos los pacientes siguen los programas de detección de cáncer poblacional según sexo y edad.

**Recolección de datos**

Se registró de forma retrospectiva información concerniente al sexo, la edad, la etiología de la enfermedad hepática que motivó el TH, el tipo de TDN, el régimen inmunosupresor, el tiempo medio hasta el diagnóstico del tumor y mortalidad. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y está en conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.

**Análisis de datos**

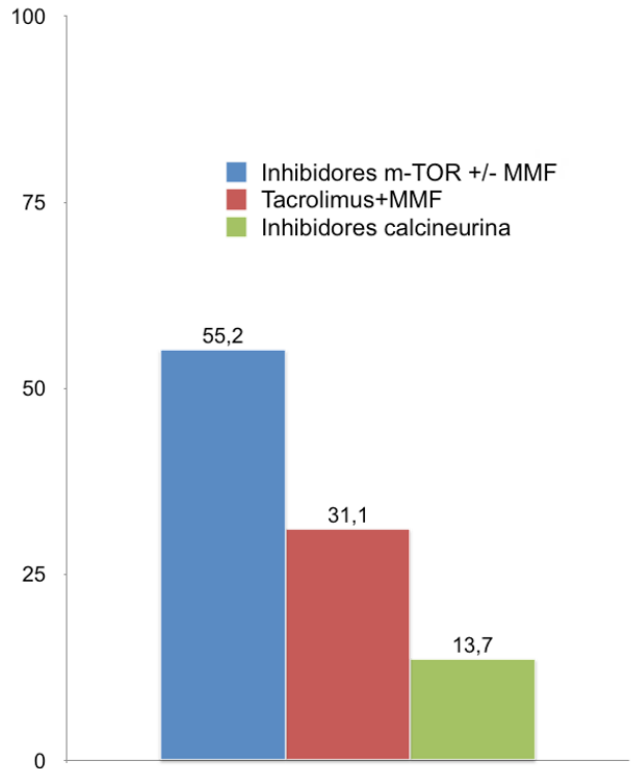
El análisis estadístico fue realizado mediante el software PAWS Statistics 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

**Resultados**

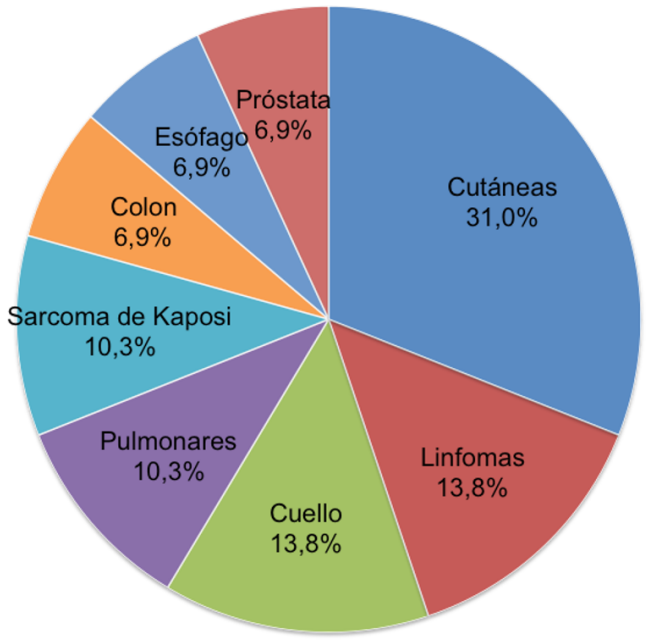
Durante el período de estudio, 399 pacientes recibieron un trasplante hepático y se identificaron un total de 29 casos de TDN, con una incidencia del 7,2%. 23 eran hombres y la edad media en el momento del diagnóstico fue de 54,5±8,19 años. La indicación principal para el TH fue la presencia de cirrosis por hepatitis C asociada a carcinoma hepatocelular (31%, n=9) seguida de la cirrosis alcohólica (24,3%, n=7). La media de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico del TDN fue de 17,8±13,8 meses. El tratamiento inmunosupresor más frecuentemente encontrado fueron los inhibidores de la M-Tor en monoterapia o asociados a micofenolato (55%, n=16), seguidos en orden de frecuencia por tacrolimus en asociación a micofenolato de mofetilo en un 31% de los pacientes (n=9) y monoterapia con inhibidores de la calcineurina en 13,7% (n=4) (Figura 1). Los TDN diagnosticados fueron nueve casos de cáncer de piel (31%, la mayoría de ellos fueron carcinomas basocelulares y un caso de melanoma), cuatro de linfoma (13,8%), cuatro de tumores de orofaringe / laringe (13,8%, principalmente de laringe) , tres de cáncer de pulmón (10,3%), tres de sarcoma de Kaposi (10,3%), dos de cáncer de colon (6,9%), dos de neoplasias de esófago (6,9%) y dos de cáncer de próstata (6,9%) (Figura 2). Diez pacientes (34,5%) murieron siendo el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el fallecimiento de 4±2 meses. Las muertes estuvieron en relación con la presencia de linfoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de esófago.

**Discusión**

En nuestro estudio, el TDN más frecuentemente hallado fue el cáncer de piel, aunque ninguno de los casos supuso la muerte del paciente. Este hallazgo es similar a lo reportado en estudios previos que muestran que el cáncer de piel es el TDN más común tras el TH y no conlleva una repercusión sobre la supervivencia en estos pacientes. La incidencia global de cáncer de piel reportada



**Figura 1** Tipo de inmunosupresión empleada.



**Figura 2** Distribución de los tumores "de novo" según histología.

por los estudios clínicos con mayor número de pacientes es hasta 15 veces mayor que en la población general<sup>2,4,7</sup>. El segundo TDN más común fue el linfoma, coincidiendo también con lo descrito por la literatura; en general, los receptores de trasplante tienen

un riesgo hasta cien veces mayor de tumores linfoproliferativos respecto de la población general (con una incidencia entre el 0,9% al 2,6% en receptores de trasplante en comparación con 0,03% en la población general)<sup>2,4</sup>. Mientras que el cáncer de piel no afecta a la supervivencia de los pacientes trasplantados, la presencia de TLPT y TOS se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>7</sup>. Los TOS para los cuales los pacientes con TH tienen un aumento del riesgo en comparación con la población general son de cabeza y cuello, pulmón, hígado, células renales, vejiga, esófago, estómago y cáncer anogenital<sup>2,4,8</sup>.

Los TDN que aparecen en pacientes con TH se diagnostican en estadios más avanzados y tienen un comportamiento más agresivo en comparación con los que aparecen en población general. No hay un protocolo de vigilancia establecido, siendo el enfoque actual en la práctica clínica habitual realizar un seguimiento clínico estrecho asociado a consejo antibiótico y educación para realizar una adecuada protección de la piel frente a la exposición solar<sup>7,8,9</sup>.

Los pacientes trasplantados hepáticos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar TDN en comparación con la población general y su presencia se asocia con un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y coste de la atención médica. Por esa razón, es prioritario identificar a aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer después del TH. Esto podría ayudar a generar programas de prevención de cáncer más específicos para pacientes trasplantados hepáticos capaces de alcanzar un diagnóstico en etapas más tempranas que resultaría en una mejora de la supervivencia. Se necesitan más estudios para establecer cuales son los protocolos de vigilancia óptimos y su impacto en la supervivencia, así como para establecer qué regímenes de inmunosupresión son los más adecuados para reducir el riesgo de desarrollo de tumores malignos en estos pacientes.

## Conclusiones

En conclusión, los tumores “*de novo*” que aparecen tras el TH suponen una de las principales causas de mortalidad tardía en este grupo de pacientes, teniendo éstos un origen multifactorial. Es mandatorio identificar a los pacientes en alto riesgo de desarrollo de estos tumores y establecer un protocolo de detección óptimo para conseguir así un diagnóstico y tratamiento tempranos que logren mejorar el pronóstico.

## Bibliografía

1. Liu ZN, Wang WT, Yan LN. De Novo Malignancies After Liver Transplantation With 14 Cases at a Single Center. *Transplant Proc.* 2015; 47:2483-7.
2. Rademacher S, Seehofer D, Eurich D, et al. 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl.* 2017; 23: 1404-14.
3. Chak, E. and Saab, S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int.* 2010; 30:1247–58.
4. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am.* 2016; 100: 551-67.
5. Aguiar D, Martínez-Urbistondo D, D’Avola D, et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression to Mycophenolate Mofetil in Monotherapy Reduces Risk of De Novo Malignancies After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2017; 22: 141-7.
6. Tjon, A. S. W., Nicolaas, J. S., Kwekkeboom, J., de Man, R. A., Kazemier, G., Tilanus, H. W., Hansen, B. E., van der Laan, L. J. W., Tha-In, T. and Metselaar, H. J. (2010), Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: An association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl*, 16: 837–46.
7. Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies post liver transplantation. *World Journal of Hepatology.* 2016; 8:533-44.
8. Zhou J, Hu Z, Zhang Q, et al. Spectrum of De Novo Cancers and Predictors in Liver Transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. Toland AE, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0155179.
9. Turkeli M, Simsek M, Aldemir MN, et al. Are We Late in the Diagnosis of Malignities Occurring in Solid Organ Transplant Patients? 11 Years’ Experience. *The Eurasian Journal of Medicine.* 2016; 48: 33-36.