

## TUMORES "DE NOVO" EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPATICO

### RESUMEN

En nuestra serie de 439 pacientes sometidos a Trasplante Hepático Ortotópico (THO) 19 (4,3 %), desarrollaron "tumores de Novo": 8 linfomas, 8 carcinomas viscerales (2 de esófago, 2 de pulmón, 2 de riñón, 1 de laringe y 1 de piso de boca), 2 sarcomas (1 sarcoma de Kaposi de injerto hepático y 1 cordoma) y 1 cáncer de piel.

La sobrevida actuarial a 1 y 4 años posterior al THO para estos 19 pacientes fue de 51 % y 36 % respectivamente. Nueve pacientes están vivos en la actualidad, 3 de ellos con enfermedad tumoral.

Palabras clave: Tumores "de novo" y trasplante hepático.

### SUMMARY

Nineteen out of 439 patients (4.3 %) in our series of orthotopic liver transplantations (OLT) developed a "de novo" cancer in the follow-up: (8) lymphomas; (8) visceral carcinoma; (2 esophagus, 2 lung, 2 kidney, 1 laryng, 1 floor of the mouth); (2) sarcoma (1 Kaposi's sarcoma in the graft and 1 Chordoma) and 1 skin cancer.

The actuarial survival rate at 1 and 4 years post-OLT for the nineteen patients was 51 % and 36 %, respectively.

Nine out of 19 are alive (three tumoral disease).

Key words: "De novo" tumors - Liver transplantation.

Dr. Lucio Obeide (1), Dr. Hugo Ruiz (2), Dr. Ramón Gómez Sanz (3), Dr. Carmelo Loinaz Seguro (3), Dr. Ignacio González Pinto (3), Dr. Ignacio García García (3), Dr. Enrique Moreno González (4).

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL, APARATO DIGESTIVO Y TRASPLANTE DE ORGANOS ABDOMINALES. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

### INTRODUCCION

El trasplante de órganos sólidos requiere tratamiento inmunosupresor prolongado, necesitando en situaciones como el rechazo agudo, inmunosupresión adicional (esteroides, OKT 3). Esta supresión inmunológica y la presencia de virus oncogénicos tales como el de Epstein Barr (VEB), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), predispone al paciente trasplantado a un elevado riesgo de desarrollar tumores de novo (100 veces más riesgo que la población general).

El pronóstico varía dependiendo del tipo de tumor, aunque es ampliamente aceptado que estos tipos de tumores son más agresivos comparados con los vistos en la población general.

### MATERIAL Y METODOS

Se analiza retrospectivamente la incidencia de tumores de novo en 439 pacientes con 515 THO realizados desde 1986 hasta Enero de 1997.

El régimen de inmunosupresión se basó en Ciclosporina A (CsA), Esteroides y Azatioprina. Recientemente hemos iniciado un protocolo prospectivo randomizado de CsA vs Tacrolimus (FK506). Luego del tercer mes la inmunosupresión consistió en bajas dosis de CsA (para alcanzar un nivel por debajo de 150 ng/ml - RIA monoclonal) y esteroides (Metilprednisolona 0.1 mg/kg/día). El tratamiento inicial de los episodios de Rechazo Agudo (Celular) se realizó en bolos de esteroides, agregando OKT 3 (IgG2 anti CD3 de linfocitos T maduros) en aquellos episodios córtico resistentes.

Se realizó seguimiento ambulatorio periódico, incluyendo examen físico, hemograma, bioquímica hepática, dosaje sérico de drogas inmunosupresoras y otros estudios que fueron considerados

1 Servicio de Cirugía General. Hospital Privado Córdoba.

2 Servicio de Cirugía General. Hospital Nacional.

Prof. Alejandro Posadas Bs. As.

3 Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

4 Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

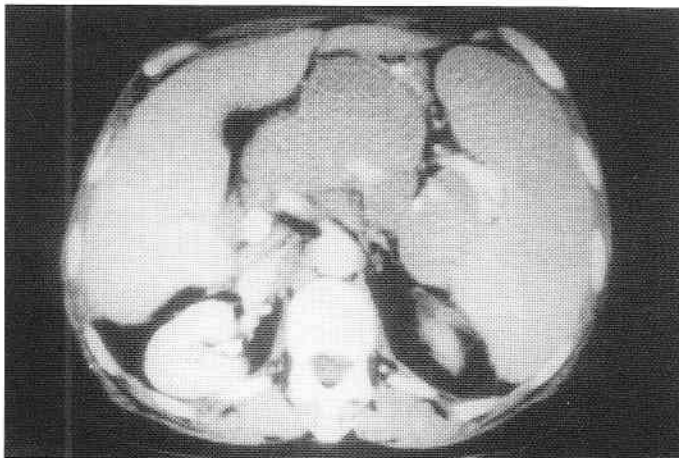
necesarios en relación a los síntomas y signos referidos por los pacientes (Rx de tórax, ecografía, TAC, biopsia hepática, etc.) No realizamos screening para cáncer en nuestros pacientes trasplantados.

## RESULTADOS

De los 439 pacientes trasplantados, 19 (4,3 %) presentaron tumores de novo. 17 (89,5 %) fueron hombres y 2 mujeres, con una edad media de 42 años (rango 12-59). La etiología de la enfermedad hepática que llevó al trasplante fue alcohólica en 8 pacientes, viral en 7, autoinmune en 1, cirrosis biliar primaria en 1 y fallo hepático fulminante en 1. Estos tumores de novo fueron divididos en:

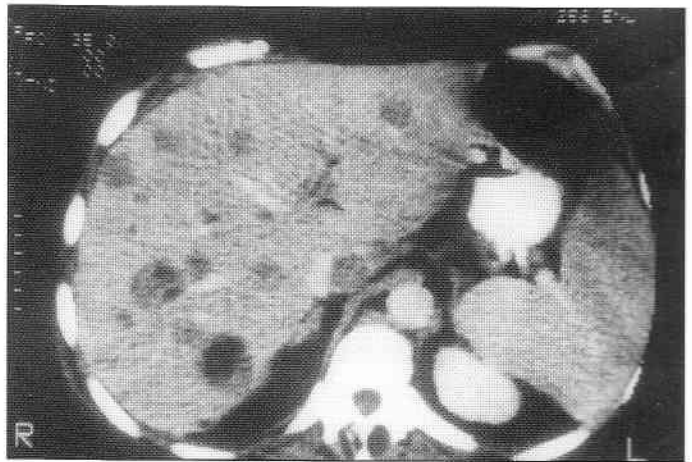
1. Linfomas: 8 linfomas Hodgkin derivados de células B. El intervalo de tiempo entre el THO y el diagnóstico promedió en 19,5 meses (rango 3-76 meses). Hubo una enfermedad linfoproliferativa policlonal, un linfoma de Burkitt, uno linfoblástico, uno inmunoblástico, dos a células grandes y un linfoma pulmonar a células B.

Todos los pacientes fueron tratados con suspensión de la inmunosupresión y todos menos uno con quimioterapia específica. Se obtuvo remisión total o parcial en 6 de 7 pacientes, estando el restante bajo tratamiento en la actualidad.



**Fig. 1:** Linfoma inmunoblástico retroperitoneal en un paciente de 59 años - 28 meses después de THO.

De estos 8 enfermos 4 murieron: uno por progreso de la enfermedad linfoproliferativa y 3 por rechazo ductopénico (con hepatitis crónica a VHC en dos). 2. Carcinomas: 9 enfermos presentaron carcinomas, con un intervalo de tiempo desde el THO de 38 meses (rango 6-120 meses). Estos carcinomas fueron originarios de riñón en 2 pacientes (ambos resecados y libre de enfermedad); pulmón en 2 (uno tratado con radioterapia y muerto 16 meses después y el otro no tratado con enfermedad diseminada en la actualidad); esófago en 2 (uno tratado con esofagectomía transhiatal y el otro considerado irreseccable, ambos muertos a los 2 y 3 meses respectivamente); laringe en 1 (resecaado y muerto por recu-



**Fig. 2:** Metástasis hepáticas del carcinoma de hipofaringe en un paciente de 45 años - 36 meses después de THO.

rrencia de la enfermedad 5 meses después); y un carcinoma de piso de la boca en 1 (operado y libre de enfermedad). Los tres pacientes con carcinomas escamosos (esófago y laringe) se desarrollaron en pacientes con cirrosis alcohólicas previa al THO.

3. Sarcomas: un paciente presentó un sarcoma de Kaposi del injerto hepático a los tres meses del implante, muriendo por progresión de la enfermedad al mes del diagnóstico. Otro paciente presentó un cordoma vertebral 26 meses después del THO; 43 meses después de la resección requirió nueva cirugía por recidiva local.

La sobrevida actuarial a 1 y 4 años post

---

THO para estos 19 pacientes con cánceres de novo fue de 51 % y 36 % respectivamente. 9 de los 18 pacientes están vivos, 3 con enfermedad tumoral.

## CONCLUSIONES

\* Tanto la frecuencia como el crecimiento tumoral están incrementados en pacientes inmuno-deprimidos. El curso de carcinomas de laringe, esófago y pulmón ha sido extremadamente agresivo en esta serie.

\* Para prevenir esta predisposición neoplásica parece conveniente mantener la dosis más baja posible de inmunosupresores.

\* La aparición de rechazo crónico luego de la suspensión de la terapia inmunosupresora y del inicio de quimioterapia, hace aconsejable reiniciar la inmunosupresión inmediatamente después que el tratamiento específico haya sido instaurado en pacientes con linfoma. En la actualidad es problemática la selección de la droga y de la dosis en estas circunstancias.

\* Un alto grado de sospecha clínica es necesario para la detección precoz de estos tumores. En la actualidad no está protocolizado un plan de screening para este grupo de pacientes de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tan-Shalaby, J.; Tempero, M.: Malignancies after liver transplantation: a comparative review. *Sem Liver Dis*; 15:156-164; 1995.
2. Penn, Y.: Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:1767-69.

