



Editorial

Neoplasias en el trasplante de pulmón

Neoplasia in lung transplants

Marina Blanco Aparicio* y Carmen Montero Martínez

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España

El número de pacientes inmunocomprometidos ha aumentado en las últimas décadas debido a la epidemia de sida, los avances en la quimioterapia del cáncer y el trasplante de órganos. La incidencia de neoplasias está incrementada cuando hay alteraciones en el sistema inmunitario, fundamentalmente sida¹ y trasplante de órganos sólidos², debido a la intensidad del tratamiento inmunodepresor y a la reactivación de virus implicados en la oncogenia, como el virus de Epstein-Barr (VEB), el del herpes humano tipo 8 y el del papiloma humano.

En el trasplante pulmonar (TP) no se conoce bien la incidencia de neoplasias porque la supervivencia es escasa y el tiempo de seguimiento, corto. Cabe esperar una incidencia alta si se tiene en cuenta que la inmunodepresión es más intensa que en el trasplante de otros órganos sólidos y, además, el receptor tiene con frecuencia factores de riesgo para desarrollar neoplasias sólidas, fundamentalmente cáncer de pulmón.

El registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) ha comunicado que la frecuencia de neoplasias en el primer año después del TP fue del 3,6%, correspondiendo el 50% a enfermedades linfoproliferativas, y que entre quienes sobreviven a los 10 años del trasplante hasta un 27,8% desarrollan neoplasias, fundamentalmente cutáneas³. Aparte de los datos del ISHLT, hay pocos trabajos que valoren los factores de riesgo, el pronóstico y la incidencia de esta complicación. Muchos estudios se han llevado a cabo en un único centro y no se puede valorar la incidencia debido a que sólo recogían los casos con neoplasias⁴. En el registro español de neoplasias en el trasplante cardíaco⁵, que abarca un período de 20 años (mediana de seguimiento tras el trasplante de 5,2 años), se encontró que la frecuencia de neoplasias fue del 14,4%.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de tumores figuran los inmunodepresores^{6,7}. La inducción con OKT3 se ha implicado especialmente en el aumento de trastornos linfoproliferativos postrasplante⁸, aunque hay estudios que no corroboran esta asociación. Estas diferencias pueden atribuirse a que el uso de OKT3 —dosis y tiempo de tratamiento— fue diferente. Sin embargo, el papel individual de cada inmunodepresor es muy difícil de evaluar porque las pautas incluyen

diversas combinaciones de fármacos y no se han realizado ensayos controlados con esta finalidad. Quizá sea más determinante la intensidad de la inmunodepresión que un agente individual. Recientemente se han introducido nuevos inmunodepresores, como los antagonistas de los receptores de la interleucina-2, que, según los datos disponibles hasta el momento, no aumentan el riesgo de ningún tipo de neoplasia, y los m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), que pueden tener un papel protector en el desarrollo de neoplasias postrasplante⁹.

Otro de los factores implicados en el aumento de neoplasias son los virus con potencial carcinógeno. El riesgo de trastornos linfoproliferativos postrasplante es especialmente alto en receptores con VEB negativo que reciben un órgano de un donante con VEB positivo, alcanzando hasta un 33%, frente a un 1,7% en receptores con VEB positivo¹⁰. Esto explicaría la mayor frecuencia en niños y en pacientes con fibrosis quística que se ha descrito en algunas series. La introducción de profilaxis antivírica con aciclovir o ganciclovir para disminuir el riesgo de enfermedad por el virus herpes, especialmente citomegalovirus, probablemente reduce las neoplasias relacionadas con virus como el sarcoma de Kaposi, la enfermedad linfoproliferativa o los cánceres de células escamosas. Apoya esta hipótesis la menor incidencia de linfomas en las series que incluyen profilaxis¹¹. Así, la administración de OKT3 y globulina antitimocítica en pacientes que no recibieron aciclovir se asoció a un riesgo aumentado de todos los tipos de neoplasia, mientras que en los pacientes que recibieron la profilaxis el tratamiento de inducción con OKT3 sólo aumentó el riesgo de tumores que no son cutáneos ni linfoproliferativos. Por este motivo, cuando se considera el riesgo cancerígeno de los inmunodepresores, hay que tener en cuenta el uso de antivíricos, ya que la misma pauta con aciclovir o ganciclovir durante los 3 primeros meses reduce el riesgo de linfoma.

Otras variables que deben tenerse en cuenta son el riesgo individual del receptor, que, aunque inicialmente es independiente de la inmunodepresión, se ignora si puede modificarse con el trasplante. Así, la edad, el sexo masculino, los factores genéticos y de exposición y algunas enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar pueden también contribuir a aumentar el riesgo de neoplasias.

La transmisión de células malignas por el donante es excepcional, pero puede suceder, y se han descrito metástasis de tumores del donante en el receptor^{12,13}. Los tumores con mayor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mba@mun-do-r.com (M. Blanco Aparicio).

riesgo de transmisión (en torno al 25%) son los melanomas, coriocarcinomas, carcinoma de vejiga, carcinoma renal, sarcomas y mielomas. También se han descrito casos de transmisión de cáncer de pulmón¹⁴, y esto puede tener mucha trascendencia en la liberalización de los criterios de los donantes mayores de 55 años y con carga tabáquica de más de 20 paquetes-años, porque la detección del cáncer de pulmón en el donante es difícil. No hay marcadores tumorales específicos y en el estudio del donante no se incluyen otras pruebas como la tomografía computarizada de alta resolución.

Otro dato de interés para conseguir que disminuya la incidencia de neoplasias en los pacientes con trasplante de órganos sólidos es la selección adecuada de los receptores con antecedentes conocidos de neoplasia. Aunque se han elaborado guías para homogeneizar los criterios según el tipo de neoplasia y el tiempo transcurrido desde la curación, no hay evidencias clínicas claras y en ocasiones estos criterios dependen incluso de la disponibilidad de órganos. Un caso especial es el TP en pacientes con neoplasias hematológicas que, tratados con trasplante de medula ósea y curados, desarrollan bronquiolitis obliterante u otra complicación pulmonar subsidiaria de trasplante. El riesgo de recurrencia de la enfermedad hematológica o de aparición de otros síndromes linfoproliferativos es difícil de valorar en estos casos.

También las neoplasias no detectadas en el receptor, especialmente en los pulmones explantados, pueden complicar los resultados del trasplante a corto y largo plazo^{15,16}.

Los tipos de neoplasias más frecuentes en los pacientes con trasplante de órganos sólidos son las linfoproliferativas durante el primer año posterior al trasplante y los tumores cutáneos distintos de los melanomas (principalmente carcinoma espinocelular) a partir del quinto año. No obstante, esto varía en función del órgano trasplantado: la incidencia de trastornos linfoproliferativos postrasplante es más alta en el TP (oscila entre un 1,8 y un 20% según las series^{8,17,18}), mientras que es el trasplante renal el que presenta la incidencia más baja. Esta variabilidad depende del centro, del tipo de trasplante, de los factores de riesgo de la población trasplantada (niños, estado del VEB), de las pautas de profilaxis antivírica y de inmunodepresión, así como del tiempo de seguimiento. El 80% de los casos que presentan trastornos linfoproliferativos postrasplante son positivos para el VEB y los tipos de linfoma más frecuentes son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt¹⁹. Los linfomas de células T son infrecuentes, tienden a aparecer más tarde después del trasplante y normalmente son negativos para VEB²⁰. El linfoma suele asentar preferentemente en el órgano trasplantado. Los linfomas precoces, que con frecuencia son positivos para VEB y polimórficos, es más probable que respondan a la estrategia de reducción en la inmunodepresión, mientras que los linfomas tardíos, monoclonales, se asocian a un pronóstico peor.

La incidencia de neoplasias cutáneas varía en las diferentes áreas geográficas según la exposición solar y, aunque el comportamiento es más agresivo que en pacientes inmunocompetentes, el pronóstico es bueno. Tienen la peculiaridad de aparecer en zonas inusuales²¹, particularmente en zonas protegidas del sol.

En las primeras décadas del trasplante, los tumores más comunes en la población general, como el de pulmón, mama, próstata y colon, estaban sólo ligeramente incrementados porque los receptores eran más jóvenes y la supervivencia, más corta. Sin embargo, cabe esperar que, al aumentar la edad del receptor, ser menos restrictivos los criterios de trasplante e incrementarse la supervivencia, estos tumores sean más frecuentes. Mención especial merece el cáncer de pulmón: aunque sería esperable una alta incidencia debido a la coexistencia de tabaquismo y tratamiento inmunodepresor, su frecuencia es del 0-3,4% después del trasplante unipulmonar, para aumentar a un 2-4% si se

considera sólo a los pacientes con enfisema y fibrosis²²⁻²⁴. Estos valores son muy similares al 1-3% que se encuentra en los estudios de cribado en población de alto riesgo.

El TP tiene algunas peculiaridades especiales con respecto a otros órganos que pueden contribuir al desarrollo de neoplasias, pero generalmente disponemos de pocos pacientes con períodos de seguimiento lo bastante largos para valorar las neoplasias que aparecen a más largo plazo. No obstante, la introducción de una serie de medidas como la profilaxis sistemática con antivíricos, la vigilancia en los receptores con VEB negativo, la modificación de las pautas de inducción con la sustitución de OKT3 por los receptores de la interleucina-2³ y la introducción de los m-TOR, asociadas a un mejor conocimiento del comportamiento de las neoplasias en este grupo de población, aportará cambios significativos y contribuirá a un diagnóstico más precoz.

Aunque la repercusión exacta de estas medidas está por determinar, cabe esperar que logren reducir las neoplasias linfoproliferativas en el primer año del trasplante, pero, a medida que se prolonga la supervivencia, es posible que aumenten las neoplasias sólidas. En esta línea, en el registro español de neoplasias en el trasplante cardíaco⁵ se ha observado sólo un 10% de tumores linfoides y un 39,6% de tumores sólidos en diferentes localizaciones; experiencia que comparten los grupos españoles de TP y que confirman con los datos aportados por todos los grupos de trasplante en el último Congreso de SEPAR (datos no publicados).

Bibliografía

1. Grulich AE, Leeuwen MT, Folster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
2. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*. 1990;323:1767.
3. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart-lung transplantation report-2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:957-69.
4. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:S328-36.
5. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8:1031-9.
6. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc*. 1996;28:876-8.
7. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf*. 2000;23:101-13.
8. Paranjothi S, Yusef RD, Kraus MD, Lynch JP, Patterson GA, Trulock EP. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1054-63.
9. Valantine H. Is there a role for proliferation signal/mTOR inhibitors in the prevention and treatment of the novo malignancies after heart transplantation. Lessons learned from renal transplantation and oncology. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:557-64.
10. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:214-21.
11. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P, et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:845-9.
12. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74:358.
13. Birkeland SA, Storm HH. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002;74:1409.
14. De Soyza AG, Dark JH, Parums DV, Curtis A, Corris PA. Donor-acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. *Chest*. 2001;120:1030-1.
15. Abrahams NA, Meziene M, Ramalingam P, Mehta A, Decamp M, Farver CF. Incidence of primary neoplasms in explanted lungs: long-term follow-up from 214 lung transplant patients. *Transplant Proc*. 2004;36:2808-11.

16. Peñalver Cuesta JC, Jordá Aragón C, Escrivá Peiró J, Cerón Navarro J, Calvo Medina V, Padilla Alarcón J. Lung transplantation: bronchogenic carcinoma in the native lung. Arch Bronconeumol. 2007;43:126–8.
17. Morales P, Torres J, Pérez-Enguix A, Solé A, Pastor A, Segura A, et al. Lymphoproliferative disease after lung and heart-lung transplantation: first description in Spain. Transplant Proc. 2005;37:4059–63.
18. Levine SM, Angel L, Anzueto A, Susanto J, Peters JL, Sako EY, et al. A low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in 109 lung transplant recipients. Chest. 1999;116:1273–7.
19. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, Louis DN, Delmonico F, Spiro I. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. Am J Clin Pathol. 1995;103:748–55.
20. Hanson MN, Morrison VA, Peterson BA, Stieglbeuer KT, Kubic VL, McCormick SR, et al. Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders – an aggressive, late complication of solid-organ transplantation. Blood. 1996;88:3626–33.
21. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med. 2003;348:1681–91.
22. Choi YH, Leung AN, Miro S, Poirier C, Hunt S, Theodore J. Primary bronchogenic carcinoma after heart or lung transplantation: radiologic and clinical findings. J Thorac Imaging. 2000;15:36–40.
23. Arcasoy SM, Hersh C, Christie JD, Zisman D, Pochettino A, Rosengard BR, et al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001;20:1044–53.
24. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1297–301.