



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Neoplasias *de novo* tras el trasplante hepático.

De novo neoplasms after liver transplantation.

Autor: D. Manel Gimbert Campos

Director: D. Emilio Fábrega García

Santander, septiembre 2018

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	6
• Diseño del estudio.....	6
• Población del estudio	6
• Definición de neoplasia <i>de novo</i> en este estudio.....	6
• Régimen Inmunosupresor	6
• Rechazo del injerto hepático.....	6
• Profilaxis de citomegalovirus	7
• Profilaxis del virus Epstein Barr	7
• Programa de cribado de neoplasia <i>de novo</i> tras el TH en el HUMV	7
• Variables y recogida de datos	7
• Análisis estadístico	8
• Aspectos éticos.....	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	13
AGRADECIMIENTOS	14
BIBLIOGRAFÍA	15
FIGURAS	19
Figura 1. Fármacos inmunosupresores. Mecanismo y lugares de actuación.	19
Figura 2. Factores asociados con la aparición de neoplasias tras el trasplante	20
Figura 3 Neoplasias <i>de novo</i> del Registro español de trasplante hepático.....	21
Figura 4. Diagrama de flujo del estudio.	22
Figura 5. Número de neoplasias <i>de novo</i> en diferentes etapas del post-trasplante	23
Figura 6. Supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio	24
Figura 7. Grupo con neoplasias <i>de novo</i> : análisis de supervivencia según inmunosupresión.	25
TABLAS	26
Tabla 1. Clasificación de los inmunosupresores.....	26
Tabla 2. Virus relacionados con neoplasias <i>de novo</i> en pacientes tras el TH	27

Tabla 3. Registro español de neoplasias <i>de novo</i> de pacientes con TH (1984-2007)..	28
Tabla 4. Programas de detección precoz de neoplasia tras el trasplante.	29
Tabla 5. Características clínicas de los trasplantados hepáticos incluidos en el estudio	30
Tabla 6. Tipo y frecuencia de las neoplasias <i>de novo</i> del estudio	31
Tabla 7. Razones de incidencia estandarizada (SIR) de las neoplasias <i>de novo</i> del estudio	32
Tabla 8. SIR de las neoplasias <i>de novo</i> por periodos de tiempo tras el trasplante	33

RESUMEN

Las neoplasias *de novo* tras el trasplante hepático constituyen una de las causas más frecuentes de mortalidad a largo plazo en la población trasplantada. Por este motivo hemos querido analizar la incidencia, las características clínicas y supervivencia de los tumores aparecidos *de novo* en el programa de trasplante hepático del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Para ello, analizamos en forma retrospectiva 503 trasplantes hepáticos realizados en el periodo de 1991 hasta diciembre de 2016, encontrando una incidencia de neoplasias *de novo* de 12.1% y una SIR global de 2.6. Las neoplasias más frecuentes fueron las de pulmón y colon, seguidas de las de cabeza y cuello y esófago. Hasta el 50 % de las neoplasias *de novo* observadas se diagnosticaron en pacientes con cirrosis alcohólica y antecedentes de consumo de tabaco previo o actual. La aparición de neoplasia *de novo* tras el trasplante hepático empeoró de forma significativa la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes. Teniendo en cuenta nuestros resultados, es fundamental establecer programas de cribado de neoplasia y de salud pública para evitar el consumo de tabaco y alcohol.

Palabras clave: trasplante hepático; inmunosupresión; supervivencia; neoplasias *de novo*

ABSTRACT

De novo neoplasms after liver transplantation are one of the most frequent causes of long-term mortality in the transplant population. For this reason, we wanted to analyze the incidence, clinical characteristics and survival of *de novo* tumors in the liver transplantation program of the University Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV). For this, we retrospectively analyzed 503 liver transplants performed in the period from 1991 to December 2016, finding an incidence of *de novo* neoplasms of 12.1% and a global SIR of 2.6. The most frequent neoplasms were those of the lung and colon, followed by the head and neck and esophagus. Up to 50% of *de novo* neoplasms observed were diagnosed in patients with alcoholic cirrhosis and a history of previous or current tobacco use. The appearance of *de novo* neoplasia after liver transplantation significantly worsened long-term survival in this group of patients. Considering our results, it is essential to establish neoplasia and public health screening programs to avoid the consumption of tobacco and alcohol.

Key words: liver transplantation; immunosuppression; survival; *de novo* neoplasm

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de sustituir diversos órganos o tejidos enfermos por otros de un ser humano (u otro mamífero), para el tratamiento de la enfermedad, es una vieja aspiración de la medicina. Civilizaciones tan antiguas como la persa, la griega, y la egipcia muestran en su arte diferentes manifestaciones de una visión idealizada del cuerpo humano, utilizando partes de animales, lo que le otorgaría propiedades al alcance solo de los dioses. Por tanto, el “xenotrasplante” se encuentra en el imaginario del hombre desde hace muchos siglos.

Los primeros pasos del trasplante experimental de órganos se realizaron en las primeras décadas del siglo pasado. Durante estos años se sentaron las bases técnicas de las anastomosis vasculares, piedra angular sobre la que descansa la técnica quirúrgica del trasplante de órganos abdominales¹; realizándose el primer trasplante en el hombre en 1906 con la implantación de un riñón de cerdo en el codo de un hombre.

El desarrollo del trasplante hepático (TH) resulta imposible de comprender sin la aportación del cirujano norteamericano Thomas E. Starzl que fue pionero desde los años 1950, en el desarrollo de protocolos quirúrgicos experimentales que hicieron posible la sistematización del TH en el hombre. Thomas E. Starzl realizó el primer TH humano el 1 de marzo de 1963², y Sir Roy York Calne³ en el año 1968, fue el primero en realizarlo en Europa.

Durante los primeros 20 años, dada la elevada mortalidad (supervivencia al año del 30%), fue considerado más un procedimiento experimental reservado a pacientes con hepatopatías avanzadas, generalmente complicadas con hepatocarcinoma.

Hay que esperar a la década de los ochenta para que, con las mejoras de todo tipo: quirúrgicas, de anestesia, de manejo de la coagulación, pero sobre todo de la inmunosupresión con el advenimiento de la ciclosporina, se consiga que la supervivencia del TH al año pase del 30% al 70%. Este éxito supone la declaración del TH como de utilidad terapéutica demostrada y se considera como una verdadera opción terapéutica en la conferencia de consenso celebrada en junio de 1983 bajo los auspicios del Instituto Nacional de Salud (NIH) norteamericano en Bethesda (Maryland, USA). Por tanto, actualmente puede considerarse como una verdadera opción terapéutica al presentar una supervivencia actuarial superior al 80%⁴.

En España, a partir de 1984, año en que se realizó el primer TH por los doctores Carles Margarit y Eduardo Jaurrieta en el Hospital de Bellvitge⁵, han ido proliferando los programas de trasplante de hígado de forma que en la actualidad existen 26 centros que realizan TH en España, con una actividad gradualmente creciente⁴.

Así, por ejemplo, mientras que en el año 1989 se efectuaron 169 trasplantes hepáticos en España, en el año 2017 se ha llegado a la cifra de 1247 (datos de la Organización Nacional de Trasplantes, Ministerio de Sanidad y Consumo)⁴.

Como ya hemos comentado, han sido múltiples los factores que han influido en la mejoría de estos resultados a corto-medio plazo: a) mejor selección de pacientes; b) mejor atención médica del paciente y del donante; c) profilaxis y diagnóstico precoz de las infecciones; d) avances notables en la técnica quirúrgica, anestésica y de preservación del injerto hepático; y e) la utilización inicial de ciclosporina A como inmunosupresor y el advenimiento posterior del tacrolimus y de otros fármacos inmunosupresores^{6,7} (Tabla 1) (Figura 1).

A pesar de lo anteriormente mencionado, el TH continúa presentando mortalidad a largo plazo, fundamentalmente relacionada con eventos cardiovasculares y la aparición de neoplasias *de novo* tras el trasplante^{6,8-11}.

Por tanto, las neoplasias *de novo* tras el TH representan una complicación que ha ganado cada vez más importancia, en parte como ya hemos comentado, a la mayor supervivencia de los pacientes con TH^{6,9,10,12}.

La aparición de estas neoplasias tras el trasplante está relacionada fundamentalmente con el hecho de la disminución de la inmunovigilancia causada por los agentes inmunosupresores, así como por otros agentes carcinogénicos, como son las infecciones virales con potencial oncogénico (VEB, VPH, herpes virus tipo 8, virus de la hepatitis B y C) (Tabla 2), el consumo de tabaco y el abuso del alcohol^{6,8-12} (Figura 2 y 3) (Tabla 3). En general, en ausencia de estos factores de riesgo, no se ha objetivado aumento de la incidencia de ninguno de los cánceres comunes en el TH.

El único registro internacional de tumores disponible de centros de TH es el registro de Israel Penn (IPITTR)¹³, que contiene información valiosa sobre este tema, pero no proporciona datos sobre el seguimiento ni sobre la tasa de riesgo para la aparición de neoplasias *de novo* en estos pacientes¹⁴. Los resultados de los estudios publicados sobre este tema son bastante heterogéneos ya que no existe estandarización entre las series, ni en el número de pacientes incluidos, que oscila entre 325 a 6846, ni en la duración del tiempo de seguimiento que oscila entre 5 a 27 años, ni entre los diferentes periodos de observación que van desde los años 80 hasta 2006.^{6,9,10,15,16}

La incidencia de neoplasias *de novo* tras el TH varía entre un 3% a un 26% en las diferentes series, siendo de dos a tres veces superior a la observada en la población general de similar edad¹⁷. Se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno tras el trasplante de un órgano sólido es del 2%¹⁸. Como ya hemos comentado, diferentes factores han sido involucrados en el desarrollo de estos tumores, entre ellos destaca el tipo y la duración de la inmunosupresión utilizada, la

etiología de la enfermedad de base, el tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante y la incidencia loco-regional de cáncer.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la incidencia, las características clínicas y supervivencia de los tumores aparecidos *de novo* en el programa de trasplante hepático del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio**

Estudio unicéntrico de cohortes retrospectivo.

- **Población del estudio**

Desde noviembre de 1990 hasta diciembre de 2016 se realizaron 571 trasplantes hepáticos en el HUMV. Se excluyeron del estudio 68 pacientes (Figura 4). El resto, 503 pacientes trasplantados se incluyeron en el estudio y se evaluaron de forma retrospectiva las historias clínicas, seleccionando aquellos que desarrollaron una neoplasia *de novo* y, posteriormente, seguidos hasta la muerte o hasta la finalización del estudio en septiembre de 2017.

- **Definición de neoplasia *de novo* en este estudio**

Toda neoplasia maligna aparecida después del trasplante, que no estuviera presente previa al mismo, ni transmitida por el injerto. No se consideró para el estudio la recidiva de hepatocarcinoma ni de otros tumores menos comunes en aquellos pacientes trasplantados por esta indicación. Tampoco se consideró en este estudio la aparición de carcinoma de piel no melanocítico tras el TH.

- **Régimen Inmunosupresor**

a) **Inmunosupresión inicial:** La ciclosporina A fue la principal droga inmunosupresora de 1990 a 1999, siendo posteriormente reemplazada gradualmente por tacrolimus (FK 506), a excepción de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

De 1990 a 1999, el régimen inmunosupresor consistió en ciclosporina A asociada a azatioprina y corticoides (triple terapia). A partir de esa fecha el tacrolimus fue gradualmente sustituyendo a la ciclosporina A y asociado a corticoides (doble terapia) o corticoides y mofetil micofenolato (triple terapia).

b) **Inmunosupresión de mantenimiento:** se intenta minimizar lo máximo posible la inmunosupresión a largo plazo, ajustando el régimen inmunosupresor a las características individuales de cada paciente (morbididades asociadas)¹⁹.

- **Rechazo del injerto hepático:** se utilizó la clasificación de Banff para el diagnóstico del rechazo agudo y crónico mediado por células T, así como para el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos¹⁹.

- [Profilaxis de citomegalovirus \(CMV\)²⁰](#)

Al inicio del programa de TH en el HUMV se realizaba profilaxis universal de CMV con aciclovir (800 mg/6h). Con la aparición posterior en la farmacopea del valganciclovir se sustituyó el aciclovir por este último (900 mg al día). En la actualidad se realiza profilaxis o terapia anticipada con valganciclovir según el estatus serológico de CMV en el donante y receptor.

- [Profilaxis del virus Epstein Barr \(VEB\)²¹](#)

En el programa de TH del HUMV no se realiza profilaxis ni se monitoriza la carga viral del VEB.

- [Programa de cribado de neoplasia *de novo* tras el TH en el HUMV](#)

Existen publicados varios programas de cribado de neoplasia tras el TH (Tabla 4)²²⁻²⁴.

El programa de detección precoz de neoplasia tras el TH del HUMV consiste en: a) autoexamen cutáneo de forma mensual; b) radiología de tórax anual; c) mamografía cada 2 años y citología cervical anual; d) PSA anual; e) colonoscopia con los mismos criterios que los aplicados a la población general y a los pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria; f) revisión anual por maxilofacial de los pacientes con antecedentes de neoplasia de cabeza y cuello.

- [Variables y recogida de datos](#)

1. [Variables:](#)

Las variables analizadas han estado en relación con las características demográficas del receptor, etiología de la enfermedad hepática, inmunosupresión recibida (inicial y en el momento del diagnóstico de la neoplasia *de novo*), factores de riesgo asociados (tabaco y alcohol), tipo de neoplasia *de novo* desarrollada, tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico del tumor, tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del tumor, tratamiento recibido, respuesta a dicho tratamiento, episodios de rechazo tras el diagnóstico del tumor, estado del paciente al final del seguimiento (vivo o muerto), fecha y causa de muerte. El diagnóstico del cáncer se llevó a cabo mediante el estudio anatomopatológico, siendo el día de la biopsia la fecha considerada como la del diagnóstico de la neoplasia *de novo*.

2. [Recogida de datos:](#)

Para obtener los datos de los pacientes se recurrió a las hojas de seguimiento del paciente trasplantado y la historia clínica electrónica, haciendo uso tanto de la historia

escaneada antigua como de la información recogida por el programa Altamira. Se creó una base en Excel con todas las variables previamente descritas. La identificación de los pacientes en dicha base se hizo por medio de sus iniciales y número de historia clínica del hospital HUMV. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta.

- **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución normal o no, valorada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student no pareada, o la prueba exacta de Fisher. Para el análisis de supervivencia se ha empleado el método de Kaplan-Meier. Para cada tipo de cáncer, calculamos razones de incidencia estandarizadas (SIR) como la relación entre el número observado (Obs) y el esperado (Esp) de casos de cáncer; los IC del 95% de los SIR se calcularon utilizando el método basado en la distribución de Poisson. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS Statistics v22.0 para Windows (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

- **Aspectos éticos**

En todo momento se han seguido los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones).

RESULTADOS

Las características generales de los 503 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 5. El seguimiento medio de todos pacientes fue de 9,6 años (rango, 3-300 meses). Se detectaron neoplasias *de novo* en 61 de ellos (12.1%, IC 95%), (Tabla 5 y 6). La edad media de estos pacientes en el momento del trasplante fue de 55 años (rango, 28-67 años), siendo el 78,7% (n = 48) varones. La etiología de la enfermedad de base de estos pacientes fue la cirrosis alcohólica en 41 pacientes, cirrosis por virus C en 13 pacientes, hemocromatosis hereditaria en 3, un caso asociado a hepatitis autoinmune, otro de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), otro de virus B y una enfermedad de Wilson.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de la neoplasia *de novo* fue de 65 años (rango, 31-84 años). El tiempo de seguimiento medio entre la realización del trasplante y el diagnóstico del tumor *de novo* fue de 96 meses, con unos valores extremos de 6 a 264 meses.

Respecto al hábito tabáquico, es de destacar que el 78,7% de los pacientes que presentaron neoplasias *de novo* eran fumadores activos previos al TH, manteniendo este hábito el 47,5% tras el TH (Tabla 6).

Las neoplasias sólidas más comunes diagnosticadas fueron las pulmonares (n = 16, 26.2%), seguidas del colon (n = 10, 16.2%), cabeza y cuello (n = 9, 14.7%) y esófago (n = 4, 6.6%) (Tabla 6). Es de destacar en nuestra serie que el 50,8% (n = 31) de las neoplasias observadas estuvieron relacionadas epidemiológicamente con el consumo de tabaco y el alcohol -pulmón, orofaringe, esófago y vejiga- (Tabla 6).

En cuanto a los 4 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin en nuestra serie, todos presentaron serología positiva pre-TH para CMV y VEB. Ninguno se relacionó con el virus de la hepatitis C ni se presentó antes del año 1999. En tres de ellos, la inmunosupresión basal consistió en la utilización de tacrolimus.

Como ya hemos comentado, en este estudio objetivamos una incidencia de neoplasia *de novo* de 12.1% con una SIR global de 2.6 (Tabla 7). Cuando comparamos estos resultados con la población general, la incidencia de cáncer fue mayor en varios tipos de neoplasias, incluidas las neoplasias de colon, del tracto aerodigestivo superior, y pulmón (Tabla 7 y 8). Dos de estas neoplasias fueron precoces, apareciendo en el primer año tras el TH, 6 casos en los 3 años siguientes, 8 entre 3 y 5 años y el resto, 45 casos, tras más de 5 años del TH, indicando que la incidencia de neoplasia *de novo* tras el TH se incrementa de forma paralela a la supervivencia del paciente (Figura 5).

En todos los casos la estrategia de tratamiento se basó en la resolución quirúrgica, si era posible (excepto en las neoplasias hematológicas y prostáticas) y en la reducción de la dosis de inmunosupresores o conversión a inhibidores del mTOR (sirolimus, everolimus). Ninguno de los pacientes presentó episodio de rechazo al reducir la inmunosupresión o tras la conversión a inhibidores del mTOR.

La mediana de seguimiento tras el diagnóstico del tumor fue de 84 meses (rango, 6-240 meses). Durante este período fallecieron 46 de los 61 (75,4%), y el tumor fue la causa principal en la mayoría de ellos.

La supervivencia global de los pacientes que desarrollaron neoplasia *de novo* fue significativamente inferior respecto al grupo de pacientes que no la desarrollaron ($p = 0.005$, Figura 6) y esta no se vio influenciada por el inmunosupresor administrado. Como puede observarse en la Figura 7, no objetivamos diferencias significativas en la supervivencia en cuanto si los pacientes recibieron ciclosporina o tacrolimus tanto de forma basal (al inicio del trasplante) como en el momento del diagnóstico de la neoplasia *de novo* (Figura 7).

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la incidencia de neoplasia *de novo* tras el TH fue de 12.1%, cifra intermedia a la publicada en la literatura, ya que esta oscila entre un 3% a un 26% entre las diferentes series, siendo de dos a tres veces superior a la observada en la población general de similar edad ^{17, 24-28}.

Como ya comentamos, diferentes factores han sido involucrados en el desarrollo de estos tumores tras el trasplante, entre los que destaca la disminución de la inmunovigilancia causada por los agentes inmunosupresores frente a células tumorales y virus oncogénicos ²⁹, la etiología de la enfermedad de base, el consumo de tabaco y alcohol, el tiempo transcurrido tras el trasplante y la incidencia loco-regional de cáncer.

Respecto a la inmunosupresión, los receptores de trasplante requieren en general de fármacos inmunosupresores de por vida para evitar el rechazo del injerto¹⁹. Por lo tanto, es de esperar que la intensidad y dosis acumulativa de inmunosupresión influyan en la aparición de las neoplasias *de novo*. De hecho, en diferentes estudios se ha confirmado que el riesgo de neoplasia *de novo* se incrementa cuando mayor es la supervivencia del paciente^{17, 24-28}. Este hecho ha sido refrendado en los resultados obtenidos en nuestro estudio. Por otro lado, algunos estudios han relacionado el tipo de neoplasia aparecida con el agente inmunosupresor utilizado. Así, por ejemplo, la azatioprina³⁰ y ciclosporina se han relacionado con la aparición de neoplasia cutánea y el tacrolimus con neoplasias hematológicas³¹. Además, en algunos estudios se ha sugerido que los pacientes tratados con tacrolimus tuvieron un mayor riesgo de neoplasia *de novo* que los que recibieron tratamiento de mantenimiento con ciclosporina³². Este hecho no ha sido corroborado en este trabajo (Figura 5).

Un aspecto a destacar del presente estudio es la mayor incidencia de tumores *de novo* en pacientes cuya etiología de la hepatopatía crónica fue el alcohol, que epidemiológicamente están relacionados con el consumo de tabaco y alcohol. Este hallazgo coincide con estudios previos que demuestran que el riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello, tracto gastrointestinal alto, y pulmonar^{9, 26,30,33-36} es mayor en quienes han sido sometidos a un TH por una cirrosis alcohólica y consumo de tabaco tanto antes como después del TH, que en los trasplantados por otras razones^{37,38}. Estudios experimentales han demostrado que el alcohol ocasiona alteraciones en el cariotipo de los cromosomas, y que, por su efecto sobre la inmunidad, puede favorecer la aparición de infecciones y neoplasias³⁹⁻⁴¹. Por otro lado, destaca en nuestro estudio que un 78% de los pacientes que desarrollaron un tumor *de novo* tras el trasplante habían sido fumadores y mantuvieron este hábito hasta el 80% de los pacientes que presentaron neoplasias relacionadas epidemiológicamente con el consumo de tabaco (Tabla 6). El tabaco es un tóxico relacionado con el aumento de riesgo de tumores en la población general⁴². En la actualidad, no es claro si la

abstinencia de alcohol y tabaco puede revertir esta mayor susceptibilidad en la población trasplantada^{9,43}, hecho que ha sido demostrado en la población no trasplantada³⁸. Por tanto, en esta población de riesgo debe ser prioritario instaurar programas que consigan mantener la abstinencia y el cese del consumo de tabaco tras el TH ^{9, 22, 35, 43}.

En nuestra serie, a diferencia de lo comunicado por otros autores, la incidencia de trastornos linfoproliferativos fue baja (Tabla 6)^{44,45}. Ello puede relacionarse con la edad de los pacientes incluidos en este estudio, ya que ninguno de ellos estaba en edad pediátrica, a la falta de requerimiento de tratamientos inmunosupresores más agresivos como OKT3 o timoglobulina, al hecho de que todos los pacientes presentaron serología positiva para el VEB y CMV, e hipotéticamente al hecho que en los primeros años de programa de TH del HUMV el inmunosupresor principal fue la ciclosporina y que se realizaba profilaxis universal con aciclovir durante tres meses, independientemente del estado serológico del CMV⁴⁶.

Respecto al riesgo de melanoma tras el trasplante, nuestro estudio confirma los resultados publicados previamente en que existe un riesgo incrementado de aparición de esta neoplasia tras el trasplante⁴⁷. Por tanto, debe insistirse a esta población en la necesidad de protección solar y el auto-examen cutáneo regular para la detección temprana y tratamiento de cualquier lesión pigmentada sospechosa²²⁻²⁴.

Recientemente se ha comunicado del riesgo de aparición tardía de neoplasias de vejiga de orina en varones sometidos a TH⁴⁸. Este hecho, lo observamos en nuestra serie, en la que los dos pacientes afectados por esta neoplasia eran de género masculino.

Aunque el cáncer de colon es más frecuente en TH^{26,49}, la literatura es confusa en este tema, y parece que este incremento es a expensas de la población trasplantada por cirrosis alcohólica o con antecedentes de colangitis esclerosante primaria o enfermedad inflamatoria intestinal^{25, 50}. En nuestra serie confirmamos que el cáncer de colon se aglutinó en los pacientes con cirrosis alcohólica (Tabla 7).

El desarrollo de neoplasias de órgano sólido *de novo* tiene, como hemos comentado, gran impacto en el pronóstico vital del paciente trasplantado. La probabilidad de supervivencia en los receptores diagnosticados de neoplasia *de novo* depende fundamentalmente de la localización, tipo y estadio del tumor, siendo, en general, el resultado inferior tanto al comparar a los receptores de trasplante con la población general con las mismas neoplasias como con los pacientes trasplantados que no las desarrollan. Este último hecho ha sido confirmado en nuestro trabajo al objetivar que la aparición de neoplasia *de novo* tras el TH emporra la supervivencia de este grupo de pacientes (Figura 7).

Por último, a la hora de extraer conclusiones hay que tener en cuenta que este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, y tal vez la más importante, es que se

trata de un estudio retrospectivo. El estudio abarcó un largo periodo de tiempo en el que se han producido por un lado mejoras en experiencia quirúrgica, médica, y de inmunosupresión y, por otro lado, se han expandido los criterios de donación de órganos y aumentado la edad de inclusión de pacientes en lista de espera de trasplante, hechos que pueden haber influido tanto en la mortalidad como en la incidencia y distribución de las neoplasias *de novo* de este estudio.

CONCLUSIONES

- 1- La aparición de neoplasia *de novo* tras el TH empeora la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes.**
- 2- Las neoplasias sólidas más comunes diagnosticadas fueron las pulmonares, seguidas del colon, cabeza y cuello y esófago.**
- 3- Hasta el 50% de las neoplasias *de novo* observadas se diagnosticaron en pacientes con cirrosis alcohólica y antecedentes de consumo de tabaco previo o actual.**
- 4- Confirmamos una mayor incidencia de cáncer de colon en la población trasplantada por cirrosis alcohólica.**
- 5- Teniendo en cuenta nuestros resultados, es fundamental un seguimiento periódico de estos pacientes estableciendo programas de cribado de neoplasia y de salud pública, evitando el consumo de tabaco y alcohol.**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, por supuesto, mi eterno agradecimiento al impulsor de este trabajo, y al impulsor de su desarrollo y finalización, al Dr. Fábrega: Emilio, ¿qué te voy a decir que no te haya dicho ya?, pues que sin ti hubiese sido imposible hacerlo, que me has ayudado un montón y que espero que nos volvamos a encontrar de alguna forma en esta andadura que yo empiezo y de la que tú ya conoces la mayoría de los entresijos (y no te haré trabajar tanto, tranquilo). ¡Gracias majo! 😊

También quiero agradecer su colaboración desinteresada a la enfermera del Servicio de Digestivo, Txaro Oloriz: pues eso, Txaro, que gracias por el tiempo, de verdad, y por tu trabajo minucioso de todos estos años, recopilando información de tus pacientes trasplantados, mejor incluso que una base de datos informatizada. Eskerrik asko!

A mi hermano Román por su asesoramiento y consejos informáticos. ¡Gracias Romino!

Y, como no, al Pico, al Tomy, a la Lemon y a la Pipi: porque sin vosotros supongo que también hubiese acabado el trabajo, pero todo hubiera sido muchísimo más triste. ♥.

Y si me dejo a alguien, que me haya animado en cualquier momento, que me haya dado alguna pista o consejo, pues que se dé por agradecido y que siento no poner su nombre no intencionadamente sino por falta de memoria.

Tenía pensado también hacer un apartado de no-agradecimientos, pero ¿vale la pena acordarse en estos momentos de entidades, subdirecciones o personas que en lugar de apoyar el trabajo de los estudiantes y futuros médicos hacen casi lo opuesto? Pues no, no vale la pena. ¡Hala!

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of vein and organs. *Am J Med* 1905; 10: 1102.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaullak L, Herman C, Brittain RS, Wadel WR. Homotransplantation of the liver in human. *Surg Gynecol Obst* 1963; 117: 659-61.
3. Calne RY. Liver transplantation. *Gut* 1968;9(3):262-5.
4. Donación y trasplante hepático en España. Informe oficial de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.
5. Margarit C, Jaurrieta E, Casais L, Maestre P, Osorio A, Fernandez de Sevilla A, et al. Trasplante hepático ortotópico: primer año de experiencia. *Med Clin (Bar)* 1986; 87: 397-402.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-85.
7. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3:150-8.
8. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, Ortiz de Urbina J, Lladó L, Jimenez C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl* 2017; 23:498-509.
9. 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(4):420-6.
10. Jain A, Patil VP, Fung J. Incidence of De Novo Cancer and Lymphoproliferative Disorders After Liver Transplantation in Relation to Age and Duration of Follow-Up. *Liver Transpl* 2008; 14: 1406-11.
11. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl* 2009; 15 (Suppl 2):S90-4..
12. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26:261-79.
13. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347-59.
14. Baccarani U, Piselli P, Serraino D, Adani GL, Lorenzin 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(1):55-60.
15. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221-7.
16. Buell JF, Brock GN. Risk of cancer in liver transplant recipients: a look into the mirror. *Liver Transpl* 2008;14:1561-3

17. 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.
18. Yao FY, Gautam M, Palese C, et al. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant* 2006; 20: 617-23.
19. Charlton M, Levitsky J, Aql B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018;102:727-43.
20. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2016; 30:119-43.
21. Dharnidharka VR. Peripheral Blood Epstein–Barr Viral Nucleic Acid Surveillance as a Marker for Posttransplant Cancer Risk. *Am J Transplant* 2017; 17: 611-6.
22. Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E. Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19:9198-208.
23. Herrero JI. Screening of de novo tumors after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:1011-6.
24. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9:2355-61.
25. 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.
26. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306:1891-1901.
27. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010; 30:1247-58.
28. 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 May 12;11(5): e0155179.
29. Penn I: Depressed immunity and the development of cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 241-52.
30. Euvrard S, Kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: what to do?. *J Hepatol* 2006; 44: 27-32.
31. Bennlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, et al. De novo international after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant* 2004; 4: 596-604.

32. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int* 2013; 26: 999-1006.
33. Presser SJ, Schumacher G, Neuhaus R, Thus-Patience P, Stieler J, Neuhaus P. De novo esophageal neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 443-50.
34. Benedetti A, Parent ME, Siemiatycki J. Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: results from a case-control study in Montreal. *Cancer Detect. Prev.* 2009; 32: 352-62
35. Llerena S, Arias-Loste MT, Puente A, Cabezas J, Crespo J, Fábrega E. Binge drinking: Burden of liver disease and beyond. *World J Hepatol* 2015; 7:2703-15
36. Jimenez C, Manrique A, Marques E et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl. Int.* 2007; 20: 57-63.
37. Jain A, DiMartini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70:1335-42.
38. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Métreau JM, Fagniez PL, Dhumeaux D, Cherqui D. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999; 67: 418-21.
39. Huttner E, Mathies U, Nikolova T, Ehrenreich H. A follow-up study on chromosomal aberrations in lymphocytes of alcoholics during early, medium and long-term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 344-8.
40. Jerrels TR, Saad AJ, Domiati-Saad R. Effects of ethanol on parameters of immunity and host defense mechanisms to infections agents. *Alcohol* 1992; 9: 459-63.
41. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599- 612.
42. Castellsague X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 813-8.
43. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl* 2011; 17:402-8.
44. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002; 236:429-36
45. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: A population-based study. *Liver Transplant* 2008; 14: 1428-36.

46. Darenkov IA, Marcarelli MA, Basadona GP, Friedman AL, Losber KM, Howe JG, et al. Reduced incidence of Epstein-Barr virus associated posttransplant lymphoproliferative disorder using preemptive antiviral therapy. *Transplantation* 1997; 64:848-52.
47. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:923-7.
48. Maggi U, Consoni D, Manini MA, Gati S, Cuccaro F, Donato F, et al. Early and late de novo tumors after liver transplantation in adults: the late onset of bladder tumors in men. *PLoS One* 2013; 8 (6): e65238.
49. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipient of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplat* 2010; 10: 1889-96.
50. Albright JB, Bonatti H, Stauffer J, Dickson RC, Nguyen J, Harnois D, et al. Colorectal and anal neoplasms following liver transplantation. *Colorectal Dis* 2010; 12:657-66.

FIGURAS

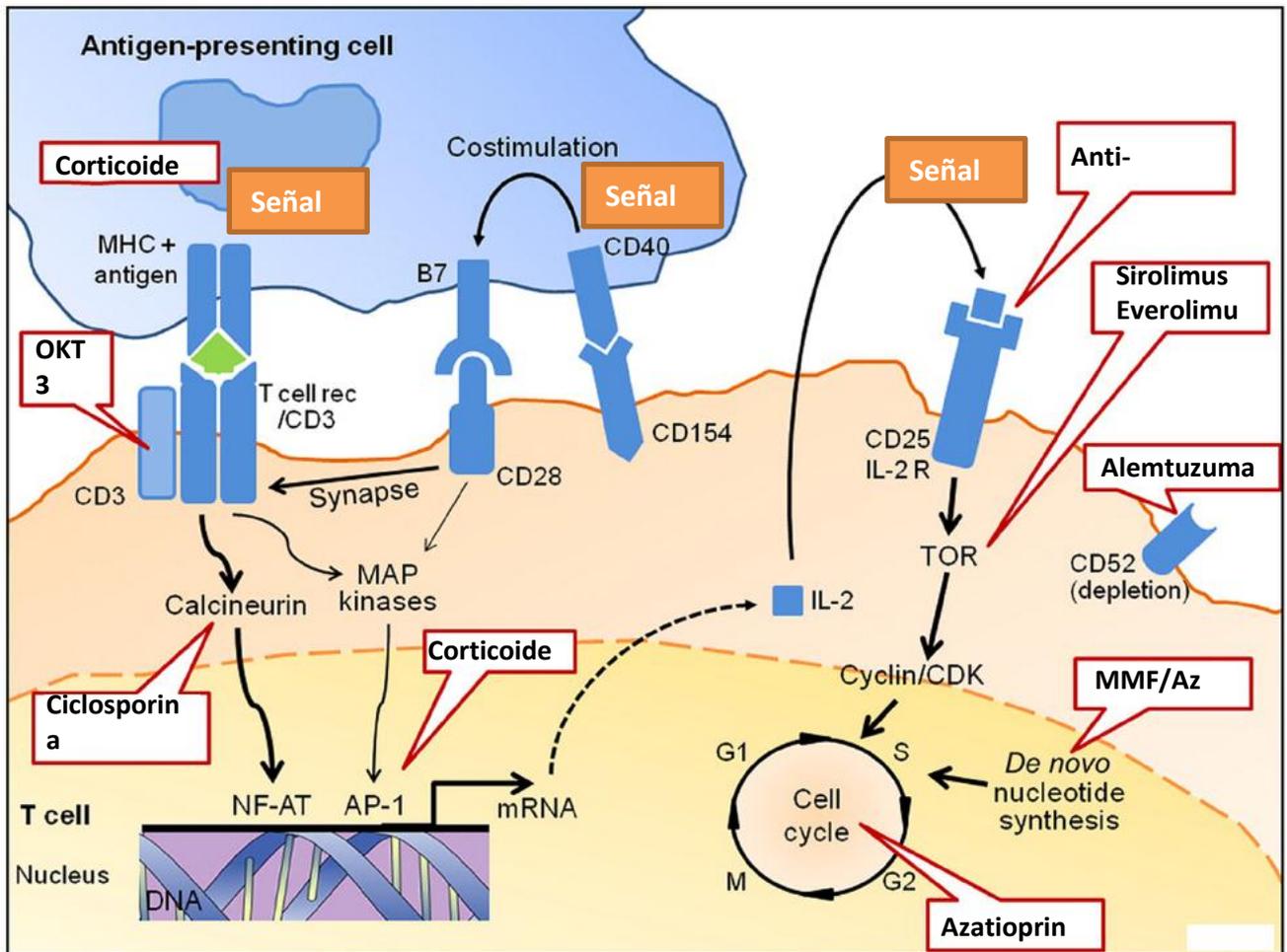


Figura 1. Fármacos inmunosupresores. Mecanismos y lugares de actuación.

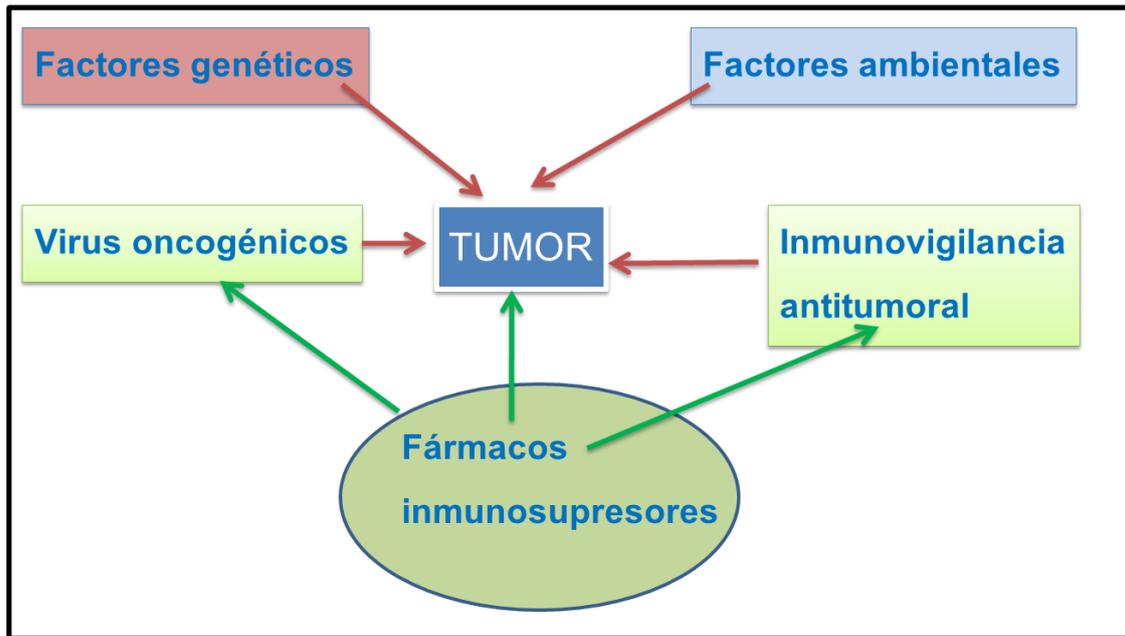


Figura 2. Factores asociados con la aparición de neoplasias *de novo* tras el trasplante de órgano sólido.

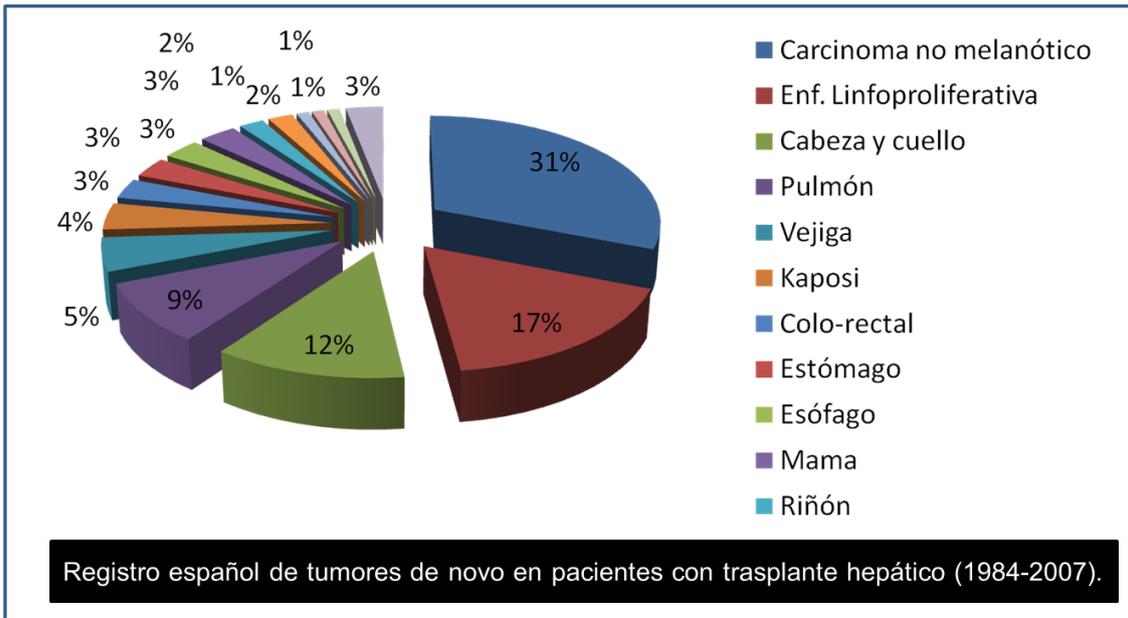


Figura 3. Número de neoplasias *de novo*/pacientes: 517/6564. Incidencia 7,2%.

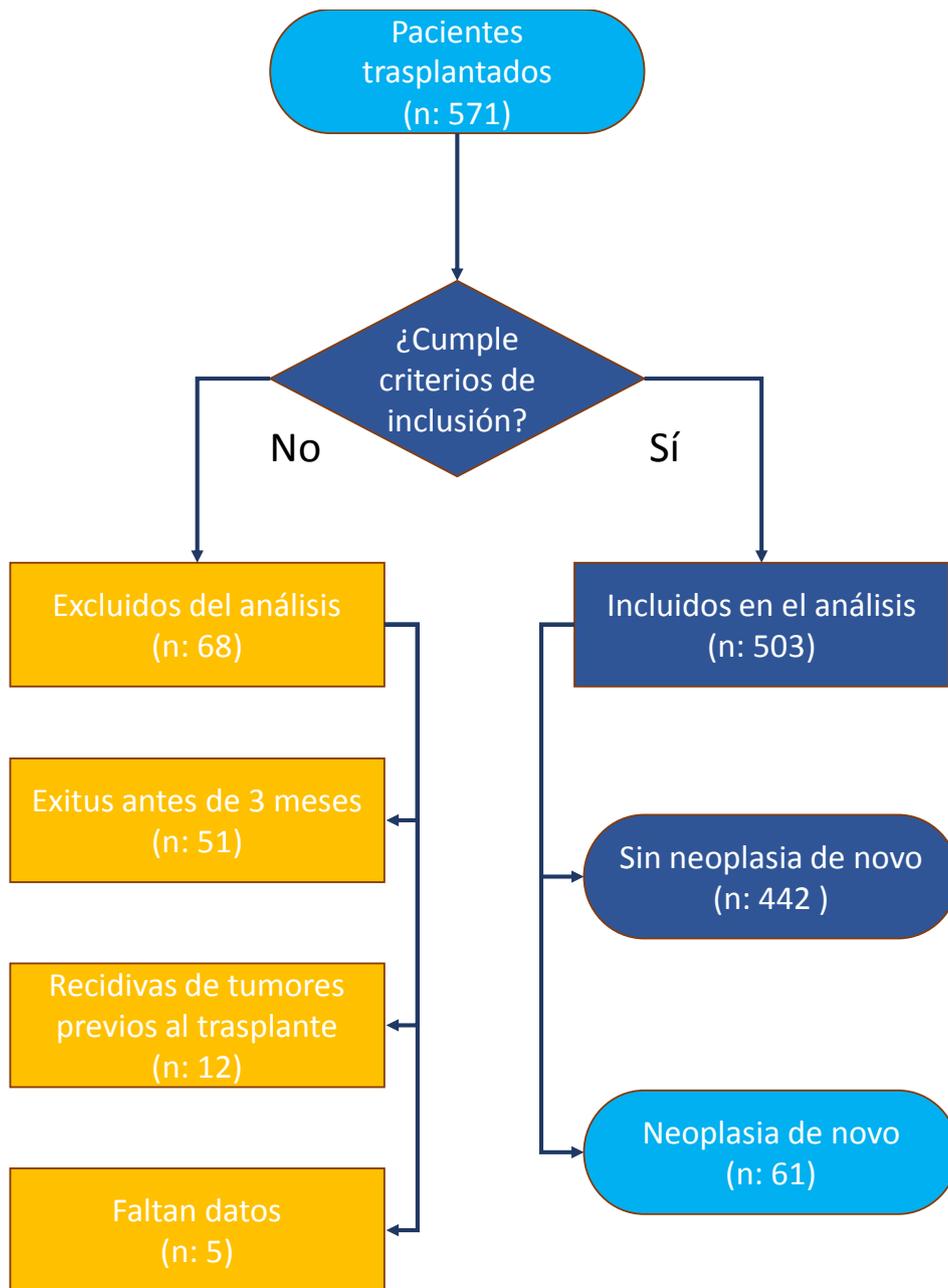


Figura 4. Diagrama de flujo del estudio.

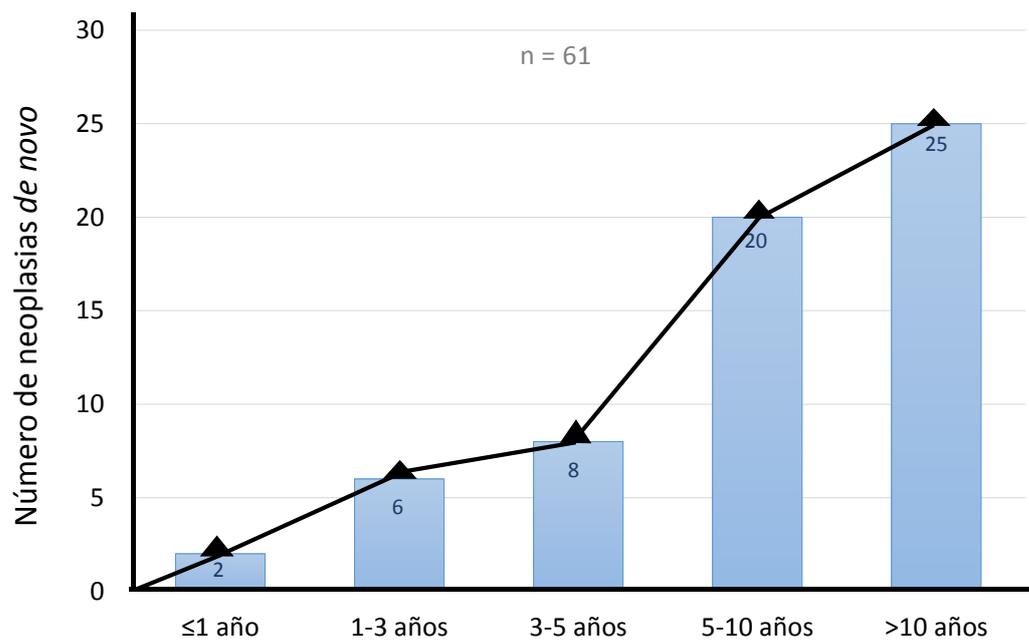
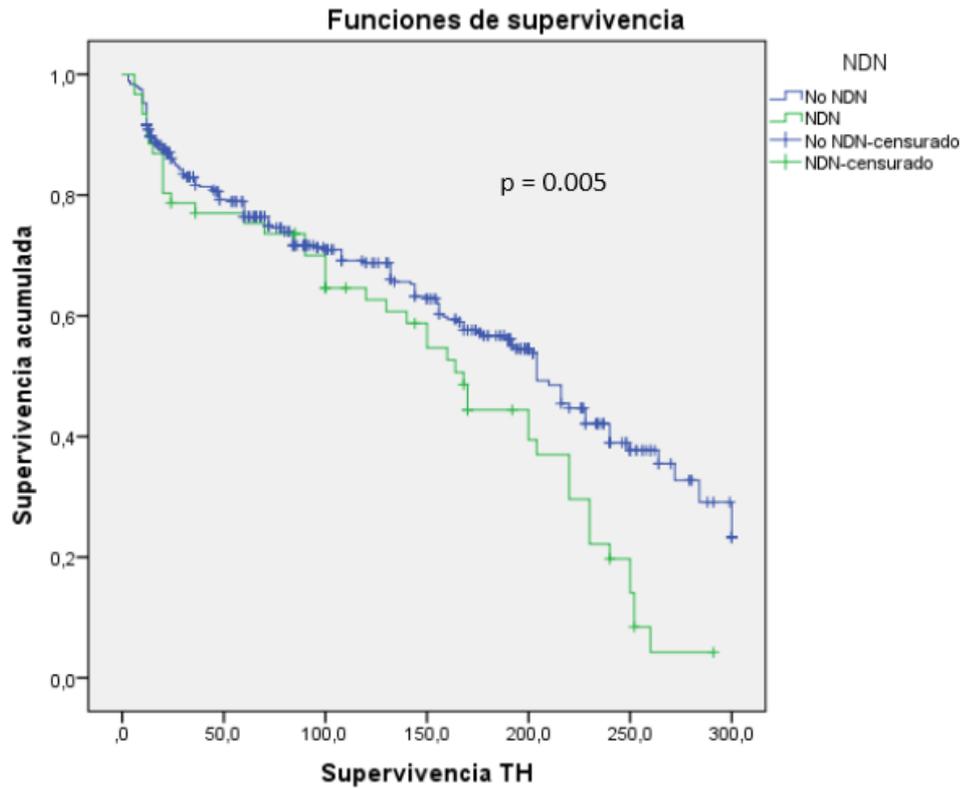


Figura 5. Número de casos de neoplasias *de novo* desarrolladas en diferentes etapas del seguimiento postrasplante.



Supervivencia	1 año	5 años	10 años	15 años	25 años
Pacientes sin neoplasia <i>de novo</i> (442)	91.6%	78.3%	73.1%	66.5%	60.2%
Pacientes con neoplasia <i>de novo</i> (61)	85.2%	75.4%	63.9%	49.2%	24.6%

Figura 6. La supervivencia de los pacientes que desarrollaron neoplasia *de novo* fue significativamente inferior respecto al grupo de pacientes que no la desarrollaron.

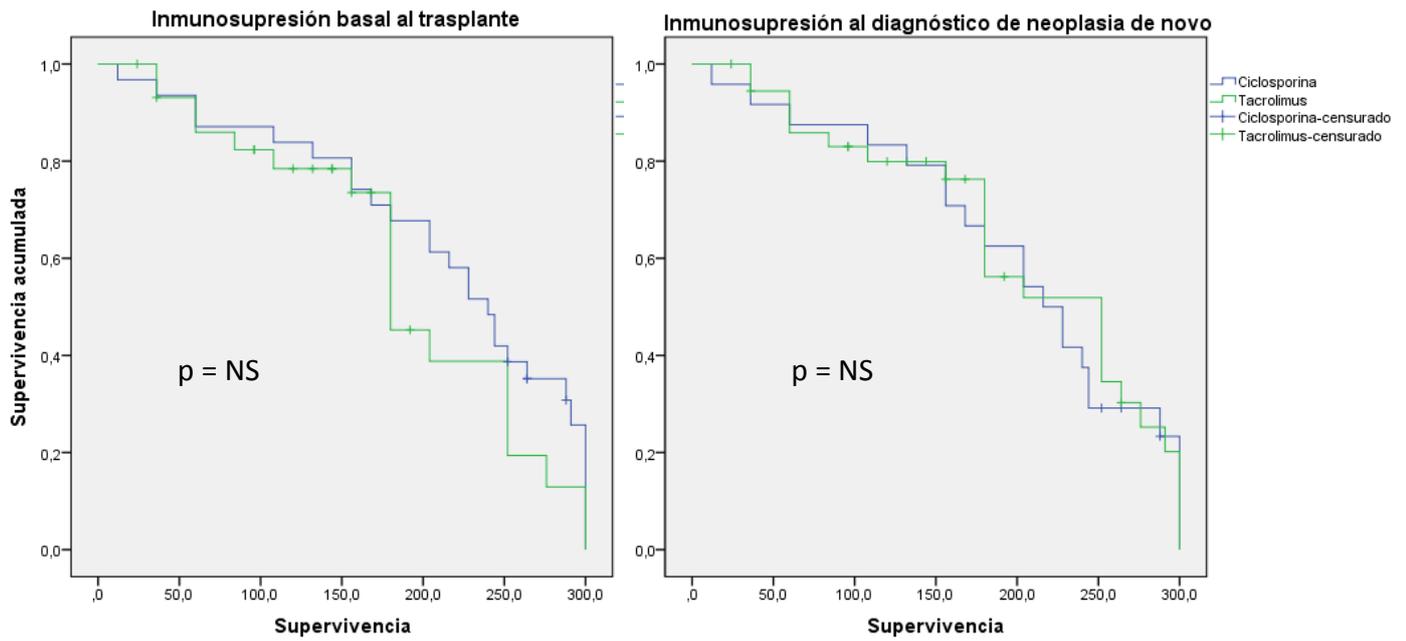


Figura 7. En el grupo de pacientes con neoplasias *de novo*, no objetivamos diferencias significativas en la supervivencia entre los que recibieron ciclosporina o tacrolimus, tanto de forma basal (al inicio del trasplante) como en el momento del diagnóstico de la neoplasia *de novo*.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los inmunosupresores.

	Clase	Fármaco	Mecanismo de acción
Agentes farmacológicos inmunosupresores	Corticosteroides		Inhibe la transcripción de citosinas por las células presentadoras de antígeno. Espectro amplio de efectos
	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina, tacrolimus	Inhibe la señal de transducción 2
	Antimetabolitos	Azatioprina, Micofenolato	Inhibe la señal 3 de transducción y previene la proliferación de los linfocitos T
	Inhibidores de mTOR	Sirolimus, Everolimus	Inhibe la señal 3 de transducción y previene la proliferación de los linfocitos T
Agentes biológicos inmunosupresores	Agentes deplecionantes de linfocitos T	Anti-CD-30 (monoclonal): OKT3	Interfiere con la señal de transducción 1
		ATG/ALG: caballo y conejo	Interfiere con la señal de transducción 1-3
		Anti-CD52 Campath-1H (Alemtuzumab)	Depleciona de timocitos, linfocitos T, B y monocitos
	Agentes no deplecionantes de linfocitos T	Anti-receptor de IL-2: basiliximab, daclizumab	Inhibe la proliferación de los linfocitos T y la señal de transducción 3
		Belatacept	Inhibe la señal de transducción 2

Tabla 2. Virus relacionados con neoplasias *de novo* en pacientes tras el TH.

Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa Carcinoma nasofaríngeo
Papiloma virus humano	Cáncer de cérvix, ano-genital (pene y vulva).
Papiloma virus humano 58	Enfermedad de Bowen.
Papiloma virus humano 8, 19	Cáncer de piel no melanótico.
Papiloma virus humano 16, 20	Cáncer de piel y amígdala
Poliomavirus (BKV,JVC,SV40)	Mesotelioma, T. SNC
Herpes virus humano tipo 8	Sarcoma de Kaposi, linfoma de cavidades, enfermedad de castleman.
Virus de la hepatitis C y hepatitis B	Carcinoma hepatocelular.

Tabla 3. Registro español de neoplasias *de novo* de pacientes con TH (1984-2007). Como puede observarse, la mayoría de las neoplasias estuvieron relacionadas con virus oncogénicos o con el consumo el alcohol y tabaco.

Neoplasia	1º tumor	2º Tumor	Total n (%)	
C. no melanótico	131	17	148 (28,6%)	T. Virus oncogénicos 47,8 %
ELPT	77	2	79 (15,3%)	
Anogenital	5	0	5 (1%)	
S. Kaposi	15	0	15 (2,9%)	
Pulmón	45	7	52 (10,1%)	Tabaco, alcohol 33,5 %
Boca y lengua	32	3	35 (6,8%)	
Laringe	29	1	30 (5,8%)	
Vejiga	25	1	26 (5%)	
Colon	17	3	20 (3,9%)	
Estómago	14	1	15 (2,9%)	
Esófago	14	1	15 (2,9%)	
Mama	13	1	14 (2,7%)	
Riñón	12	0	12 (23%)	
Próstata	11	1	12 (2,3%)	
Páncreas	7	1	8 (1,5%)	
Endometrio	7	0	7 (1,4%)	
Melanoma	4	0	4 (0,8%)	
Leucemia	6	0	6 (1,2%)	
Metástasico	6	0	6 (1,2%)	
Otros	6	0	6 (1,2%)	
Total	478	39	517	

Tabla 4. Programas de detección precoz de neoplasia tras el trasplante. CUN; Clínica Universitaria de Navarra. CEP: colangitis esclerosante primaria.

	Duvoux	Buell	Fung	CUN
Piel	Dermatólogo	Autoexamen		Dermatólogo
ORL	Laringoscopia		Laringoscopia (fumadores)	Laringoscopia (hª tabaquismo)
Pulmón	Rx. Tórax		Rx. Tórax	Rx. Tórax TAC (2006)
Cérvix	Papanicolaou	Papanicolaou	Papanicolaou	
Mama		Mamografía (1-2 años)	Mamografía (1-2 años)	Mamografía (1-2 años)
Colon	Colonoscopia (anual CEP)	SOH anual Sigmoidoscopia cada 5 a	Colonoscopia alto riesgo	Colonoscopia cada 5-10 a. (2 a. sin pólipos)
Próstata		PSA (> 40 años)	PSA	PSA (> 60 años)
Otros				Ecografía abdominal. Citología orina

Tabla 5. Características clínicas de los 503 pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en el programa de trasplante del HUMV, 1990-2016.

Características clínicas y demográficas de los pacientes trasplantados		
	n = 503	
	n	%
Sexo: Varón/ Mujer	358/145	71.2/28.8
Edad (mediana, rango)	58 (28-69)	
Enfermedad hepática		
Cirrosis alcohólica	244	48.5
Cirrosis por virus C	188	37.4
Hemocromatosis	9	1.8
Fulminante	16	3.2
Otras	46	9.1
Inmunosupresión inicial		
Ciclosporina A	263	47.9
Tacrolimus	240	43.7
Neoplasias <i>de novo</i>		
Seguimiento (años), mediana y rango	61	12.1
Inmunosupresión al trasplante de neoplasia <i>de novo</i>		
Ciclosporina A	31	50.8
Tacrolimus	30	49.2
Inmunosupresión al diagnóstico de neoplasia <i>de novo</i>		
Ciclosporina A	24	39.3
Tacrolimus	37	60.7

Tabla 6. Tipo y frecuencia de las 61 neoplasias *de novo* en los 503 pacientes adultos del programa de trasplante del HUMV, 1990-2016

Tipo de tumor	n	n:61 (%)	n:503 (%)	Cirrosis alcohólica n (%)	Tabaco-pre n (%)	Tabaco-post n (%)	Diagnóstico neoplasia <i>de novo</i> (meses)	Seguimiento posterior (meses)	Estado (vivo/muerto)
Carcinoma de colon	10	16.4	1.9	8 (80)	5 (50)	0 (0)	79 (14-230)	35 (6-220)	(4/6)
Carcinoma orofaríngeo	3	4.9	0.6	3 (100)	2 (66)	2 (66)	72 (26-121)	71 (33-110)	(0/3)
Carcinoma de laringe	6	9.8	1.2	6 (100)	6 (100)	6 (100)	66 (13-124)	70 (12-110)	(1/5)
Carcinoma de pulmón	16	26.2	3.2	10 (62)	16 (100)	13 (81)	85(10-156)	80 (10-150)	(1/15)
Carcinoma de esófago	4	6.6	0.8	4 (100)	4 (100)	4 (100)	113 (94-145)	100 (70-140)	(0/4)
Carcinoma gástrico	3	4.9	0.6	2 (66)	3 (100)	0 (0)	105 (6-144)	100 (20-200)	(1/2)
Carcinoma de páncreas	2	3.3	0.4	2 (100)	2 (100)	0 (0)	125 (94-156)	103 (84-123)	(0/2)
Carcinoma de próstata	4	6.6	0.8	3 (75)	3 (75)	0 (0)	144 (62-240)	81 (30-160)	(2/2)
Carcinoma de vejiga	2	3.3	0.4	2 (100)	2 (100)	0 (0)	144 (25-264)	18 (6-30)	(1/1)
Carcinoma de mama	1	1.6	0.2	1 (100)	0 (0)	0 (0)	145	130	(0/1)
Linfoma no Hodgkin	4	6.6	0.8	0 (0)	3 (75)	0 (0)	103 (38-228)	45 (6-200)	(3/1)
Leucemia	1	1.6	0.2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	150	110	(0/1)
Mieloma múltiple	1	1.6	0.2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	109	100	(0/1)
Melanoma	4	6.6	0.8	3 (75)	2 (50)	0 (0)	107 (85-155)	50 (6-110)	(2/2)

Tabla 7. Neoplasias *de novo* observadas (Obs) y esperadas (Esp). Razones de incidencia estandarizada (SIR) en los 503 pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en el programa de trasplante del HUMV, 1990-2016.

Neoplasia	Obs	Esp	SIR	IC95%
Global	61	23	2.6	1.9-3.7
Colon	10	1.9	5.3	1.2-23.8
T. aerodigestivo	13	1.2	11	1.7-67.9
Pulmón	16	2.8	5.7	1.7-19.3
Gástrico	3	0.9	3.3	0.3-34
Próstata	4	2.5	1.6	0.3-7.5
Vejiga	2	1.7	1.2	0.2-8.8
Mama	1	3	0.3	0.04-3.1
LNH	4	0.9	4.4	0.5-42.6
Hematológicos	2	1.7	1.2	0.2-8.8
Melanoma	4	0.3	13.3	0.4-590
Páncreas	2	--	--	--

Tabla 8. Neoplasias *de novo* observadas (Obs) y esperadas (Esp). Razones de incidencia estandarizada (SIR) en los 503 pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en el programa de trasplante del HUMV, 1990-2016, por periodos de tiempo desde el trasplante.

Tipo neoplasia	<2 años				2-9 años				≥10 años			
	Obs	Esp	SIR	IC95%	Obs	Esp	SIR	IC95%	Obs	Esp	SIR	IC95%
Global	10	4.1	2.4	0.8-7.3	26	12.4	2.1	1.2-3.7	25	6.5	3.8	1.7-8.5
Colon	3	0.3	10	0.2-419	3	1.0	3	0.3-28	4	0.6	6.7	0.5-98
T. aerodigestivo	2	0.3	6.7	0.2-304	6	0.6	10	0.7-138	5	0.3	17	0.4-652
Pulmón	3	0.5	6	0.31-117	7	1.5	4.7	0.8-26	6	0.8	7.5	0.8-75
Gástrico	1	0.2	5	0-1-600	1	0.5	2	0.1-58	1	0.2	5	0.1-600
Próstata	0	0.4	0	--	2	1.3	1.5	0.1-13	2	0.8	2.5	0.2-33
Vejiga	0	0.9	0	--	1	0.3	3.3	0.1-194	1	0.5	2	0.1-58
Mama	0	0.5	0	--	0	1.6	0	--	1	0.9	1.1	0.1-18
LHN	0	0.2	0	--	3	0.5	6	0.3-117	1	0.2	5	0.1-600
Hematológicos	0	0.3	0	--	1	0.9	1.1		1	0.5	2	0.1-58
Melanoma	0	0	--	--	2	0.1	20	0.1-11 ³	2	0.4	5	0.2-146
Páncreas	0	--	--	--	1	--	--	--	1	--	--	--