



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA** FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUCINDA AMORIM RAMOS DE LONET DELGADO

***Carcinoma pulmonar em doentes com transplante de órgão sólido***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

FEV/2020

# ***CARCINOMA PULMONAR EM DOENTES COM TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO***

Lucinda Amorim Ramos de Lonet Delgado<sup>1</sup>, Daniela Sofia Madama Santos Silva<sup>1,2</sup>,  
Carlos Robalo Cordeiro<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra;

<sup>2</sup>Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Endereço de correio eletrónico: [lucindaamorim27@gmail.com](mailto:lucindaamorim27@gmail.com)

## Índice

1	Lista de abreviaturas .....	1
2	Resumo.....	2
3	<i>Abstract</i> .....	3
4	Introdução .....	4
5	Material e Métodos.....	5
6	Resultados .....	6
6.1	Carcinoma pulmonar.....	6
6.2	Transplantação de órgão sólido .....	9
6.3	Carcinoma pulmonar em doentes com transplante de órgão sólido .....	14
6.3.1	Transplante cardíaco.....	14
6.3.2	Transplante hepático.....	17
6.3.3	Transplante pancreático.....	19
6.3.4	Transplante pulmonar .....	20
6.3.5	Transplante renal .....	23
6.4	Seguimento após transplantação de órgão sólido .....	26
7	Conclusão .....	28
8	Agradecimentos .....	30
9	Bibliografia .....	31

## **Índice de figuras**

Figura 1 - Nº estimado de novos casos de cancro em 2018, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades. Fonte: Adaptado de GLOBOCAN 2018 <sup>3</sup> .....	6
Figura 2 - Nº de transplantes cardíacos, hepáticos, pancreáticos, pulmonares e renais realizados mundialmente desde o ano 2000 a 2018. Fonte: Adaptado de GODT <sup>4</sup> .....	9
Figura 3 - Nº de transplantes cardíacos, hepáticos, pancreáticos, pulmonares e renais realizados em Portugal desde o ano 2000 a 2018. Fonte: Adaptado de GODT <sup>4</sup> .....	10
Figura 4 - Nº de transplantes realizados consoante o órgão, no ano de 2018, em Portugal. Fonte: Adaptado de GODT <sup>4</sup> .....	10

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante cardíaco. ....	15
Tabela 2 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante hepático. ....	18
Tabela 3 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante pulmonar. ....	21
Tabela 4 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante renal. ....	24

## 1 Lista de abreviaturas

CPNM - Cancro da Pele Não-Melanoma

CPPT - Carcinoma Pulmonar Pós-Transplantação

DLPT - Distúrbios Linfoproliferativos Pós-Transplantação

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DP - Desvio Padrão

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FPI - Fibrose Pulmonar Idiopática

GLOBOCAN - *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence*

GODT - *Global Observatory on Donation and Transplantation*

IC - Intervalo de Confiança

IL- Interleucina

MeSH - *Medical Subject Headings*

mTOR - Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos

NELSON - *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*

Nº - Número

PSA - Antígeno Específico da Próstata

RENDA - Registo Nacional de Não Dadores

RR - Risco Relativo

SIR - *Standardized Incidence Ratio*

TAC - Tomografia Computorizada

TOS - Tumores de Órgão Sólido

UMA - Unidade Maço Ano

## 2 Resumo

A transplantação de órgão sólido é, atualmente, uma oportunidade terapêutica para diversas doenças em fase terminal que afetam órgãos como o coração, fígado, rim, pulmão e pâncreas. Apesar dos resultados cada vez mais promissores, existem inúmeras complicações resultantes dos regimes imunossupressores e do aumento da sobrevida. Uma das complicações tardias mais frequentes e também causa de elevada mortalidade é a doença oncológica. Porém, dentro deste grupo a incidência do carcinoma pulmonar em doentes transplantados é controversa.

Deste modo, o objetivo desta revisão da literatura, foi explorar a possível relação entre doentes com transplante de órgão sólido e o posterior desenvolvimento de carcinoma pulmonar. Adicionalmente, foram também investigadas possíveis causas para esta associação.

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science*, com restrição para artigos redigidos em inglês, português e espanhol, com data de publicação entre 2008 e 2019, inclusive.

Vários estudos demonstraram que doentes com transplante cardíaco, hepático ou pulmonar tiveram uma incidência superior de cancro do pulmão em relação à população geral. Relativamente aos doentes com transplante renal, diversos autores consideraram que a incidência de carcinoma pulmonar nestes doentes foi semelhante à da população geral.

O tabagismo permaneceu como principal fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma pulmonar em doentes transplantados. Entre outros fatores etiologicamente relacionados destacam-se a idade avançada, o álcool na transplantação hepática e a fibrose pulmonar idiopática ou enfisema em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica na transplantação pulmonar.

O seguimento destes doentes é fulcral para que seja realizado um diagnóstico precoce do cancro do pulmão, com conseqüente aumento da sobrevida. Alguns autores aconselham o uso da tomografia computadorizada torácica de baixa dose em doentes com risco superior para o desenvolvimento de cancro do pulmão após transplante de órgão sólido.

**Palavras-chave:** Carcinoma pulmonar, transplantação de órgão sólido, recetores de transplante, epidemiologia e seguimento.

### **3 Abstract**

Solid organ transplantation is a therapeutic option for patients with end-stage organ disease. Despite the promising results, there are several complications associated with immunosuppressive strategies and patient survival. Post-transplant malignancy is a common late complication and an important cause of mortality. However, the incidence of lung cancer in transplant recipients is controversial.

The goal of this literature review was to explore the possible relationship between solid organ transplantation and the later development of lung cancer. Following this association, the possible causes that may support this relationship were also reviewed.

The research was done using the PubMed and Web of Science databases, with two restrictions. One was made to insure that only articles written in English, Portuguese and Spanish, would appear. The other was to limit the search results to articles published between, 2008 and 2019, including both years.

Several studies have shown that in people which have undergone a cardiac, liver or lung transplant, the incidence of lung cancer was higher than general population. Regarding kidney transplant recipients, several authors have considered that the incidence of lung cancer in these patients was similar to the general population.

Smoking remained the main risk factor for the development of post-transplant lung cancer. Other risk factors identified were advanced age, alcohol for liver transplant and idiopathic pulmonary fibrosis or emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease for lung transplant.

The follow-up of these patients is crucial for an early detection of lung cancer, with a significant improvement in patient's survival rates. Some authors consider that, after solid organ transplantation, patients with high-risk to develop lung cancer should be screened with low-dose chest computed tomography.

**Keywords:** Lung cancer, solid organ transplantation, transplant recipients, epidemiology and follow-up.



## 4 Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),<sup>1</sup> a transplantação é a transferência de células, tecidos ou órgãos humanos de um dador para um recetor com o objetivo de restaurar funções no organismo. Apesar dos seus benefícios, existem algumas complicações inerentes à transplantação resultantes, principalmente, dos regimes de imunossupressão que são necessários realizar posteriormente. Este estado de imunossupressão tem como consequência a aquisição de um risco superior à população geral para o desenvolvimento de neoplasias, as quais podem ser divididas em cancro da pele não-melanoma (CPNM), distúrbios linfoproliferativos pós-transplantação (DLPT) e tumores de órgão sólido (TOS).<sup>2</sup> Dentro deste último grupo, os subtipos de neoplasias diferem consoante o órgão transplantado, porém o foco desta revisão será o carcinoma pulmonar.

Ao longo de vários anos, o cancro do pulmão tornou-se uma preocupação a nível mundial, sendo por isso, cada vez mais estudado, a nível de epidemiologia, de mecanismos de doença, de tratamento e de medidas de prevenção. Segundo os dados do *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence* (GLOBOCAN)<sup>3</sup> de 2018, constitui a doença oncológica com maior incidência e mortalidade a nível mundial. Em Portugal, no ano de 2018, o cancro do pulmão correspondeu a 11,1% de todos os novos casos de doença oncológica, sendo o terceiro mais incidente de todos os carcinomas e a primeira causa de morte por patologia oncológica.<sup>3</sup>

Segundo a *Global Observatory on Donation and Transplantation* (GODT),<sup>4</sup> ao longo das últimas décadas a transplantação tem sido cada vez mais realizada, incentivando a realização de novos estudos sobre esta temática e sobre o seguimento dos doentes que foram submetidos a este processo. O conhecimento das complicações no período pós-transplantação é de extrema importância para que as mesmas possam ser prevenidas, diagnosticadas e tratadas atempadamente.

O objetivo desta revisão foi averiguar a relação entre a transplantação de órgão sólido, mais especificamente, a transplantação cardíaca, hepática, pancreática, pulmonar e renal, e o posterior desenvolvimento do cancro do pulmão. Para além disso, foram investigadas quais as possíveis causas desta associação. Deste modo, se esta patologia for efetivamente reconhecida como complicação da transplantação, poderá ser benéfico efetuar modificações no protocolo de *follow-up* destes doentes.

## 5 Material e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa online nas bases de dados *Web of Science* e *PubMed*, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “*lung cancer*”, “*solid organ transplantation*”, “*transplant recipients*” e “*screening*”. Foram também aplicados termos *MeSH*, nomeadamente, “*lung neoplasms*”, “*epidemiology*” e “*transplantation*”. A pesquisa foi restringida a artigos redigidos em inglês, português e espanhol, entre os anos 2008 e 2019, inclusive.

Iniciou-se a pesquisa através da base de dados *Web of Science*, onde foram obtidos 102 artigos. De seguida, foi realizada a pesquisa na *PubMed*, com um resultado de 51 artigos, dos quais 30 eram duplicados da pesquisa anteriormente realizada. Para o desenvolvimento desta revisão da literatura resultaram 123 artigos, aos quais foi atribuída igual relevância a artigos de revisão, a artigos científicos originais e a projetos de investigação realizados em diversas instituições. Pelo título e pela leitura do resumo, verificou-se que 72 artigos não se enquadravam no tema abordado, correspondiam a casos clínicos ou retratavam investigações cujos dados foram apenas colhidos previamente ao ano 2000 tendo sido, conseqüentemente, rejeitados. Foi incluída uma referência bibliográfica de um artigo, considerada oportuna. Após todo o processo de pesquisa resultaram 51 artigos.

Adicionalmente, ainda foram consultadas duas bases de dados *online*, nomeadamente, a GLOBOCAN e a GODT.

## 6 Resultados

### 6.1 Carcinoma pulmonar

O carcinoma pulmonar é a doença oncológica mais incidente a nível mundial, com um valor estimado de 11,6% dos novos casos de cancro em 2018 (Figura 1).<sup>3</sup> Esta patologia oncológica é também considerada a mais letal, sendo responsável por 18,4% de todas as mortes por cancro em 2018.<sup>3</sup>

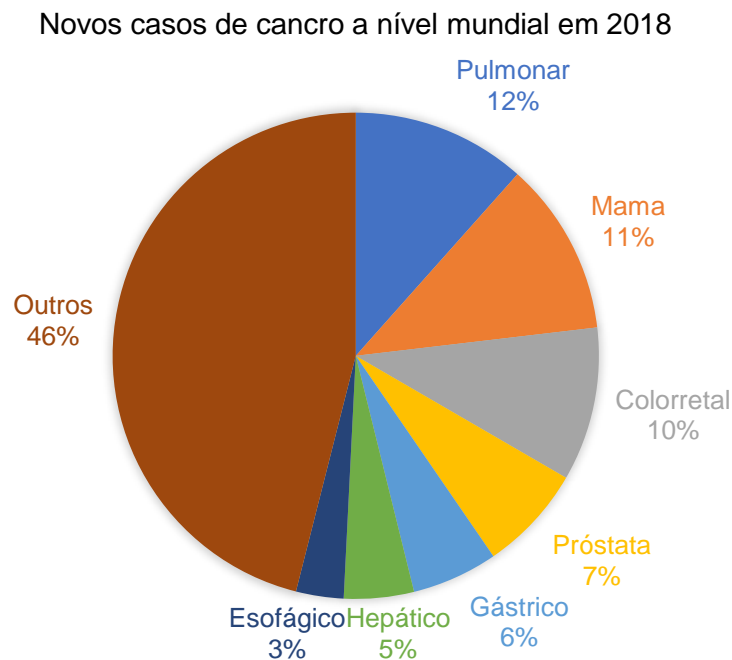


Figura 1 - Nº estimado de novos casos de cancro em 2018, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades. Fonte: Adaptado de GLOBOCAN 2018<sup>3</sup>

A nível nacional, o cancro do pulmão é o terceiro mais incidente, representando cerca de 11,1% de todos os novos casos de patologia oncológica em 2018.<sup>3</sup> Este carcinoma é responsável pela maior taxa de mortalidade oncológica global e no sexo masculino em particular.<sup>3</sup>

Segundo a *American Cancer Society*,<sup>5</sup> o carcinoma pulmonar divide-se em dois grandes grupos: carcinoma de pequenas células (10-15%) e não pequenas células (85%). Dentro deste último destacam-se o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou epidermóide, carcinoma de grandes células<sup>5</sup> e outros de menor prevalência, como por exemplo, o adenoescamoso, sarcomatóide e o pleomórfico.

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum (40%), quer nos doentes fumadores quer nos isentos deste hábito.<sup>5</sup> Esta nomenclatura deriva do processo de carcinogénese que se inicia a nível do tecido epitelial glandular, sendo caracterizado por um

crescimento lento nas zonas mais periféricas do pulmão.<sup>5</sup> O carcinoma epidermóide é o segundo tipo histológico mais comum, originando-se nas células escamosas que revestem o interior das vias aéreas e com localização, habitualmente, central.<sup>5</sup> O carcinoma de grandes células pode ser identificado em qualquer parte do pulmão,<sup>5</sup> no entanto, ocorre mais frequentemente na zona periférica.

O carcinoma de pequenas células corresponde a cerca de 10 a 15% dos carcinomas pulmonares, destacando-se pelo rápido crescimento tumoral e pela disseminação metastática precoce.<sup>5</sup> Encontra-se intimamente relacionado com hábitos tabágicos.<sup>5</sup>

O tumor carcinóide constitui uma minoria dos carcinomas do pulmão (<5%), no entanto, não se enquadra em nenhum dos subtipos anteriormente mencionados, principalmente por ter origem em células neuroendócrinas.<sup>5</sup>

Existem vários fatores de risco identificados para o cancro do pulmão, nomeadamente, tabaco, exposição ao amianto, radão, arsénio, entre outros.<sup>5</sup> Destes, o mais reconhecido é o tabagismo, que é etiologicamente responsável por mais de 90% dos carcinomas pulmonares no sexo masculino e cerca de 50% no sexo feminino.<sup>6</sup> Previsivelmente, o risco de desenvolver patologia oncológica pulmonar aumenta com a carga tabágica (fator de risco dose-dependente), sendo de extrema importância a quantificação dos hábitos tabágicos através do cálculo da unidade maço ano (UMA). Destaca-se também que um maior número de anos de consumo tem maior influência do que o número de maços consumidos.<sup>6</sup> Embora a nicotina não seja isoladamente carcinogénica, as diferentes substâncias presentes no fumo de tabaco são consideradas malignas, como por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.<sup>7</sup> Estas substâncias estão associadas a diferentes processos fisiopatológicos, nomeadamente a metilação de genes, alterações na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA), amplificação ou deleção de DNA e ganho ou perda cromossómica.<sup>7</sup>

O tabagismo passivo, presente em 40% da população pediátrica e em 35% da população não fumadora,<sup>7</sup> é também considerado um importante fator de risco. Causa mais de sete mil mortes anualmente por carcinoma pulmonar,<sup>5</sup> sendo, maioritariamente observado no sexo feminino, numa proporção de quatro para um.<sup>8</sup> Por conseguinte, além da exploração do consumo de tabaco pelo próprio, deve ser sempre avaliada a exposição ao fumo de tabaco ou convivência com indivíduos fumadores.

Nos grupos etários mais jovens difundiu-se um novo hábito: o uso de cigarros eletrónicos. Os riscos a longo prazo deste consumo têm sido um tema bastante debatido, e Barta *et al*<sup>7</sup> afirma que o meio condicionado pelo vapor do cigarro eletrónico induz padrões de expressão genética nas células epiteliais dos brônquios equiparáveis aos do meio com fumo de tabaco convencional.

Outros fatores de risco conhecidos são os combustíveis de biomassa não processados, como a madeira e o carvão, por vezes usados para aquecimento das habitações ou para confeção de alimentos. A exposição a altas emissões de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e benzeno, devido às propriedades carcinogénicas, conferem um risco cinco vezes superior (RR de 4,9; IC de 95%: 3,7–6,5) para o cancro do pulmão.<sup>7</sup> Relativamente à poluição do ar ambiente, um estudo europeu descreveu a associação entre as concentrações de materiais particulados e um risco superior de desenvolver cancro do pulmão, particularmente o adenocarcinoma.<sup>7</sup>

Uma das causas ocupacionais para o cancro do pulmão é a exposição ao asbesto, havendo maior suscetibilidade nos trabalhadores de minas, construção, reparação naval e automóvel.<sup>7</sup> A carcinogénese decorre da indução de danos oxidativos com consequentes deleções de DNA, desenvolvimento de fibrose e/ou dano direto do epitélio das vias aéreas.<sup>7</sup> O risco de carcinoma pulmonar é mais elevado em doentes com asbestose do que em doentes apenas expostos ao amianto. Este fator de risco ainda demonstra um efeito sinérgico com o tabagismo.<sup>7</sup>

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma patologia com risco acrescido de desenvolver cancro do pulmão. A justificação pode advir de características típicas destes doentes, como idade avançada, elevado grau de obstrução da via aérea, capacidade de difusão do monóxido de carbono inferior a 80% e presença de enfisema, sendo a extensão do mesmo um preditor de mortalidade. Atualmente, considera-se que a prevalência de DPOC em doentes com carcinoma pulmonar varia entre 30% a 70% e os processos identificados para o desenvolvimento da patologia englobam a remodelação da matriz e a reparação pulmonar com consequente carcinogénese.<sup>7</sup> Foi, ainda, demonstrado que doentes com tuberculose sem antecedentes de hábitos tabágicos, apresentam maior risco de desenvolver cancro do pulmão, principalmente no lado afetado pela infeção prévia.<sup>8</sup>

Adicionalmente, também existem fatores genéticos que contribuem para o aumento da suscetibilidade a esta patologia, como por exemplo, a existência de história familiar de cancro do pulmão, que confere aproximadamente o dobro do risco (RR 1,8; IC de 95%: 1,6-2,1) para o desenvolvimento desta patologia.<sup>7</sup> Diversos genes estão também relacionados com o aparecimento de neoplasia pulmonar, nomeadamente mutações em EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, HER-2, BRAF, RET, entre outros.<sup>8</sup>

## 6.2 Transplantação de órgão sólido

Desde o início do século XX, o processo de transplantação foi submetido a constantes mudanças. Tal como a maioria das inovações médico-cirúrgicas, os primeiros avanços decorreram da experimentação animal, particularmente no que diz respeito à autotransplantação.<sup>9</sup> De seguida, foram realizados xenotransplantes em seres humanos, que não obtiveram o resultado expectável.<sup>9</sup> Em 1954, Joseph Edward Murray realizou o primeiro transplante renal entre dois gémeos idênticos,<sup>9</sup> pelo qual recebeu o Prémio Nobel da Medicina em 1990. Este avanço fulcral demonstrou a importância do controlo do sistema imunológico para a transplantação decorrer sem rejeição.<sup>9</sup> O ano de 1963, foi marcado pela realização dos primeiros transplantes hepáticos pela equipa médica coordenada por Starzl, no entanto os doentes acabaram por falecer no decorrer do procedimento cirúrgico ou poucos dias após o mesmo.<sup>9</sup> Um ano mais tarde, foi efetuado o primeiro transplante cardíaco,<sup>9</sup> por Christiaan Barnard em África do Sul. Seguidamente, foram realizados os primeiros transplantes pancreático e pulmonar em 1966 e 1983, respetivamente.<sup>9</sup>

Como se pode verificar nas Figura 2 e Figura 3, o processo de transplantação está cada vez mais difundido em virtude dos progressos cirúrgicos e também farmacológicos ocorridos nas últimas décadas.

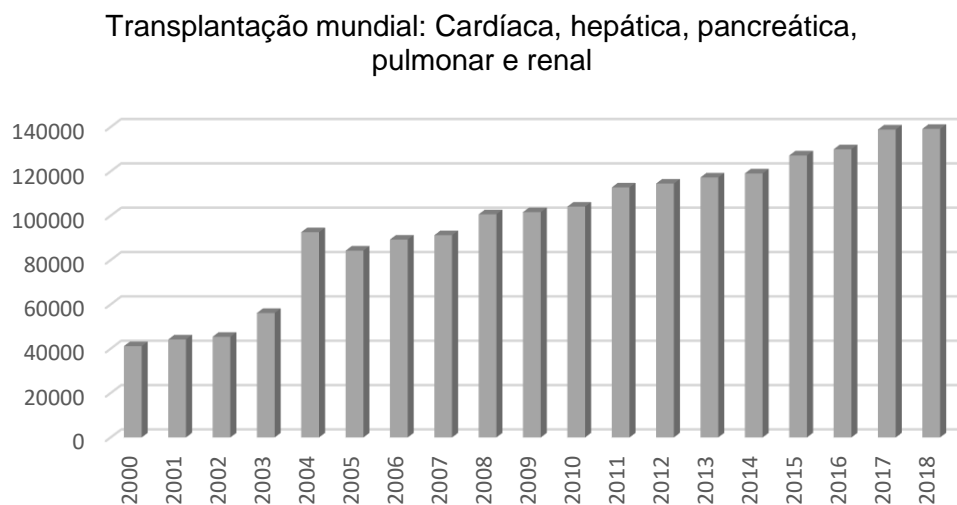


Figura 2 - Nº de transplantes cardíacos, hepáticos, pancreáticos, pulmonares e renais realizados mundialmente desde o ano 2000 a 2018. Fonte: Adaptado de GODT<sup>4</sup>

### Transplantação em Portugal: Cardíaca, hepática, pancreática, pulmonar e renal

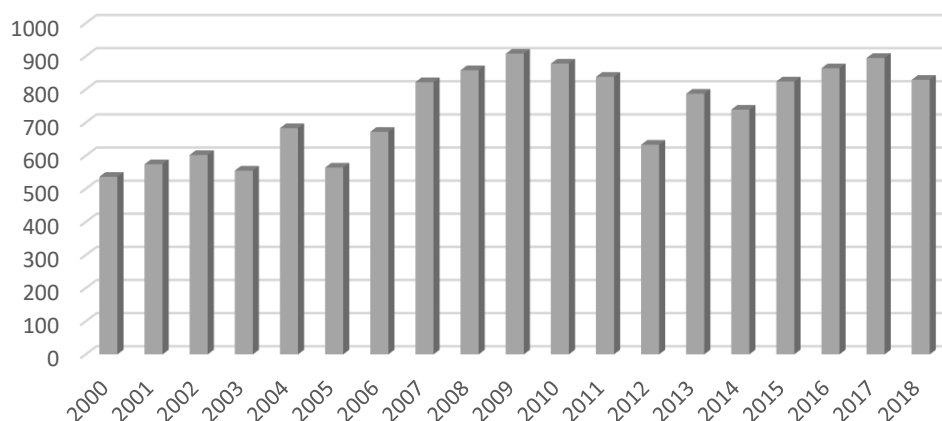


Figura 3 - Nº de transplantes cardíacos, hepáticos, pancreáticos, pulmonares e renais realizados em Portugal desde o ano 2000 a 2018. Fonte: Adaptado de GODT<sup>4</sup>

Segundo a GODT,<sup>4</sup> desde o ano 2000 até ao ano 2018, foram mundialmente realizados cerca de 1,2 milhões de transplantes renais, 400 mil transplantes hepáticos, 105 mil transplantes cardíacos, 70 mil transplantes pulmonares e 40 mil transplantes pancreáticos. No ano de 2018, o transplante renal foi realizado 502 vezes em Portugal, um número que, evidentemente, difere dos 27 transplantes pulmonares (Figura 4).<sup>4</sup>

### Distribuição de transplantes de órgão sólido em Portugal

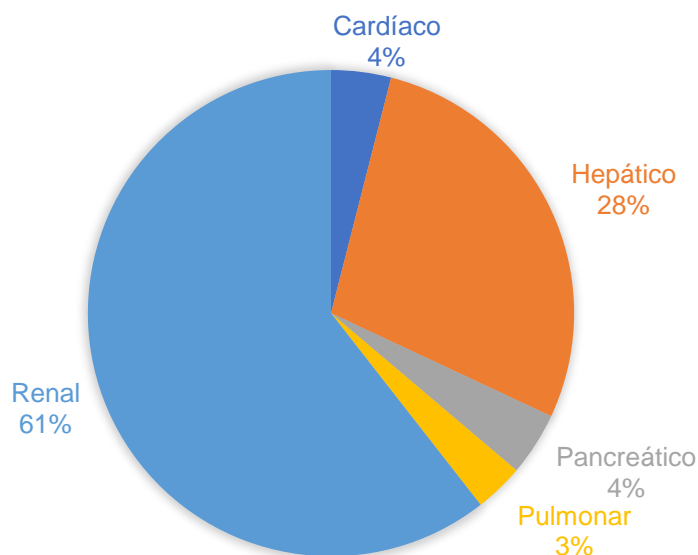


Figura 4 - Nº de transplantes realizados consoante o órgão, no ano de 2018, em Portugal. Fonte: Adaptado de GODT<sup>4</sup>

O Instituto Português do Sangue e da Transplantação é responsável por regular o processo de transplantação a nível nacional. Este processo é ponderado em todos os doentes que possuam uma lesão irreversível num dos seus órgãos refratária ao tratamento médico, sendo a transplantação a única opção terapêutica para melhoria da morbilidade e mortalidade.<sup>10</sup>

As lesões irreversíveis anteriormente referidas variam consoante o órgão transplantado, nomeadamente, a nível do transplante cardíaco são consideradas a insuficiência cardíaca terminal, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia isquémica, doença coronária severa, entre outras. Já a nível hepático, temos como exemplo, a esteato-hepatite não alcoólica, cirrose hepática alcoólica, doenças hepáticas metabólicas ou carcinoma hepatocelular.<sup>9</sup> A transplantação pancreática é indicada para indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 com episódios frequentes de hipoglicemias graves e para doentes diabéticos com complicações secundárias, como por exemplo, a neuropatia, retinopatia e/ou nefropatia diabéticas.<sup>11</sup> Por diversas vezes, a transplantação pancreática é executada em simultâneo com a transplantação renal, devido às indicações anteriormente mencionadas associadas a doença renal crónica terminal com necessidade de diálise imediata ou em menos de 6 meses.<sup>12</sup> A nível pulmonar, a transplantação é indicada em variadas situações, como por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (FPI), DPOC, fibrose quística, entre outros. A nível da transplantação renal, a principal indicação é a doença renal crónica terminal.<sup>9</sup>

Relativamente à doação de órgãos, existem dois tipos de dadores: dadores vivos e dadores cadáver, tanto após morte cerebral, como após morte cardiocirculatória. A doação em vida é possível, se o dador tiver idade mínima e ausência de patologia física e/ou mental.<sup>10</sup> Este tipo de dádiva é permitida em casos de doação de rim, doação parcial de fígado (adequada para casos pediátricos), ou doação total de fígado<sup>9</sup> (como dadores com polineuropatia amiloidótica familiar).

No que respeita aos dadores cadáver, atualmente todos os cidadãos que não se inscrevem no Registo Nacional de Não Dadores (RENDA) são dadores.<sup>10</sup> Nos casos de dadores em morte cerebral, é necessário o diagnóstico deste estado clínico e verificar que o doente não se encontra inscrito no RENDDA. Posteriormente, é averiguado se o doente reúne critérios para ser dador, e se reunir, a equipa médica informa a família do doente sobre a situação de morte cerebral e sobre este ser um potencial dador de órgãos.

Nos dadores em paragem cardiocirculatória, inicialmente é confirmado o óbito, é feita a consulta do RENDDA e se os critérios para ser dador forem cumpridos, os familiares do potencial dador são contactados. A circulação extracorpórea é por vezes instituída com o objetivo de diminuir o tempo de isquémia e preservar órgãos vitais.



Relativamente à distribuição de órgãos, esta segue dois parâmetros: critérios regionais e critérios clínicos.<sup>10</sup> O primeiro baseia-se na distância dador-recetor, de modo a diminuir o máximo tempo de isquémia, isto é, o tempo máximo que pode decorrer entre a colheita do órgão e o seu transplante no recetor.<sup>10</sup> O segundo tem em conta a compatibilidade entre dador e recetor e a gravidade do doente.<sup>10</sup> Este último, principalmente a necessidade do transplante, é um critério preferencial perante o critério regional.<sup>10</sup> Deste modo, quando existe um órgão disponível para transplantação, a equipa de transplantes, decide perante a lista de espera, qual o doente mais indicado para recebê-lo, consoante os dois critérios mencionados.<sup>10</sup> Posteriormente, o doente selecionado é contactado e a intervenção é realizada o mais precocemente possível.<sup>10</sup>

Tal como todos os procedimentos médicos, a transplantação acarreta diversas complicações, nomeadamente, o desenvolvimento de rejeição aguda ou crónica do órgão transplantado. A rejeição aguda não é, atualmente uma complicação comum, uma vez que a sobrevivência no primeiro ano após a realização de transplante de órgão sólido é aproximadamente de 90%.<sup>13</sup> Contrariamente, a rejeição crónica do transplante continua a ser uma causa habitual de perda do enxerto.<sup>13</sup> Como tal, estes doentes são devidamente acompanhados após a transplantação e têm como medicação *ad eternum*, fármacos imunossupressores. O principal objetivo terapêutico é minimizar o risco destas rejeições, através da diminuição da proliferação e citotoxicidade das células T, bem como supressão da formação de anticorpos pelas células B.<sup>9</sup>

A terapêutica imunossupressora que é iniciada durante o período perioperatório, é intitulada de terapêutica de indução. Esta é da responsabilidade da equipa de anestesiologia e promove uma imunossupressão intensa e de curta duração, através do uso de anticorpos monoclonais (alemtuzumab) ou policlonais (timoglobulina).<sup>13</sup> Estes agentes diminuem a probabilidade de rejeição aguda do órgão transplantado e aumentam a sobrevivência do mesmo, através da diminuição das células T.<sup>13</sup> Outra opção nesta fase são os antagonistas do recetor da IL-2, como por exemplo o basiliximab, pertencentes aos anticorpos monoclonais.<sup>13</sup>

A terapêutica de manutenção consiste, na maioria das vezes, num conjunto de três fármacos que atingem diferentes pontos alvo da resposta imunitária: inibidores de calcineurina, corticosteróides (por exemplo: prednisolona) e agentes antiproliferativos.<sup>13</sup> Os inibidores de calcineurina, como a ciclosporina ou tacrolímus, inibem a IL-2 e consequentemente, a proliferação de células T, no entanto 25% dos doentes desenvolvem nefrotoxicidade.<sup>13</sup> Adicionalmente, foi demonstrado que estes fármacos promovem o crescimento tumoral, não só por influenciar a imunidade mediada por células, como por influenciar a morfologia celular.<sup>14</sup> Everolímus e sirolímus pertencem aos agentes

antiproliferativos, e são inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR).<sup>13</sup> Além de prevenirem a proliferação de células T mediada pela IL-2,<sup>13</sup> estes fármacos inibem a replicação celular, induzem a apoptose e demonstram efeitos antiangiogénicos.<sup>14</sup> Normalmente são usados em período pós-transplantação ou são prescritos no tratamento de neoplasias avançadas, tanto renais como pancreáticas.<sup>15</sup> Já o micofenolato de mofetil, também agente antiproliferativo, inibe a síntese de nucleótidos de guanosina com consequente diminuição da proliferação de linfócitos B e T, visto que estes são dependentes da síntese de novo das purinas.<sup>13</sup>

A elaboração dos planos terapêuticos difere consoante o órgão transplantado e as características do recetor. Por norma, durante o primeiro ano as doses utilizadas são elevadas, diminuindo progressivamente, e o regime de três fármacos pode também ser alterado para dois ou até um, sempre dependente da evolução clínica do doente.<sup>13</sup>

Contudo, estes regimes terapêuticos levam ao desenvolvimento de complicações infecciosas, tanto virais como bacterianas, doenças linfoproliferativas, doenças neoplásicas, disfunção de órgão por exposição a imunossuppressores, entre outras.<sup>13</sup>

### **6.3 Carcinoma pulmonar em doentes com transplante de órgão sólido**

Durante os primeiros anos da transplantação, a complicação mais frequente correspondia à rejeição aguda do órgão transplantado. Porém, com o avanço dos regimes imunossupressores e com o conseqüente aumento da sobrevida, o panorama alterou-se e as doenças cardiovasculares e neoplasias constituem atualmente, as complicações tardias mais frequentes.<sup>16</sup> Segundo vários estudos, a incidência de doenças neoplásicas é cerca de duas a sete vezes superior nos doentes transplantados<sup>2</sup> e estas são normalmente refratárias ao tratamento, demonstrando um pior prognóstico.<sup>17</sup> Deste modo, as neoplasias são uma causa de morte comum no grupo de doentes transplantados.<sup>17</sup>

As doenças neoplásicas mais frequentes são o cancro da pele não-melanoma (CPNM), os distúrbios linfoproliferativos pós-transplantação (DLPT) e os tumores de órgão sólido (TOS).<sup>2</sup> A imunossupressão é uma das principais causas para estas patologias, em conseqüência da redução da resposta imune às células malignas, às infeções virais com potencial oncogénico e por se associar a efeitos oncogénicos diretos.<sup>18</sup> Outros fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de neoplasias são, por exemplo, o alcoolismo, o tabagismo e a idade avançada.<sup>18</sup>

Dentro dos TOS, uma das patologias oncológicas diagnosticada é o cancro do pulmão. Apesar de estarmos perante um grupo com características imunologicamente distintas, o tabagismo permanece como principal fator de risco, tendo sido comprovado que fumadores ativos possuem o mesmo risco que ex-fumadores, sendo o risco praticamente nulo quando se analisa doentes sem hábitos tabágicos.<sup>19</sup>

#### **6.3.1 Transplante cardíaco**

Na transplantação cardíaca são consideradas diversas complicações tardias, como por exemplo, vasculopatias coronárias do transplante cardíaco e neoplasias.<sup>20</sup> Recentemente, diferentes autores têm observado incidências significativas de carcinoma pulmonar após a transplantação cardíaca e, inclusivamente, descrevem uma sobrevida limitada associada a este diagnóstico.<sup>21</sup> A incidência de carcinoma pulmonar após transplantação cardíaca foi descrita como 2,1 a 2,8 vezes superior à população geral.<sup>22</sup>

Crespo Leiro *et al*<sup>23</sup> referiu que entre os doentes que desenvolveram carcinoma pulmonar pós-transplantação (CPPT), 96,1% eram do sexo masculino, com uma idade média à data de transplantação de 55,3 anos (DP de 7,9 anos) e com história de tabagismo em 78,4% dos doentes. O diagnóstico foi realizado, em média 6,4 anos após a transplantação (DP de 3,7), sendo na maioria das vezes caracterizados histologicamente como epidermóides e adenocarcinomas.<sup>23</sup> Adicionalmente, demonstrou que os doentes submetidos a cirurgias

curativas apresentaram uma sobrevida de 70,0% aos 2 anos, sendo este valor bastante superior aos 16,0% dos doentes não intervencionados cirurgicamente.<sup>23</sup>

Bruschi *et al*<sup>21</sup> afirmou que dos doentes com CPPT, 90,9% eram do sexo masculino, com idade média à data da transplantação de 54,5 anos (DP de 5,2), sendo que 68,0% mencionaram hábitos tabágicos. A indicação mais frequentemente encontrada foi a cardiomiopatia isquémica (55,0%).<sup>21</sup> Em média, o carcinoma pulmonar foi diagnosticado 6,1 anos (DP de 2,5) após o transplante e metade dos doentes encontravam-se em estadio IIIB ou superior.<sup>21</sup>

Tanto Van Keer *et al*<sup>20</sup> como Delgado *et al*<sup>24</sup> afirmaram que dentro das doenças oncológicas pós-transplantação cardíaca, o cancro do pulmão foi o mais prevalente dos TOS. Não obstante, Youn *et al*<sup>25</sup> descreveu o carcinoma do pulmão como o segundo mais frequente dentro dos TOS, sendo que o mais comum teria sido o carcinoma da próstata.

Kellerman *et al*<sup>26</sup> demonstrou que dos doentes com carcinoma pulmonar pós-transplantação cardíaca, cerca de 87,5% eram do sexo masculino e 75,0% tinham hábitos tabágicos. Apesar disso, não foi evidenciado um risco superior relativamente à população geral de desenvolver cancro do pulmão.<sup>26</sup> Uma justificação apresentada pelo estudo, consiste no facto de apenas existir história tabágica em 40,0% da população em estudo, sendo inferior à prevalência destes hábitos noutros estudos.<sup>26</sup>

Tabela 1 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante cardíaco.

Primeiro autor	Intervalo de anos de aquisição de dados	Nº de doentes que realizou transplantação cardíaca	Nº de novos casos de carcinoma pulmonar pós-transplantação cardíaca	Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante cardíaco
Crespo Leiro <i>et al</i> <sup>23</sup>	1984-2008	4357	102	2,3%
Delgado <i>et al</i> <sup>24</sup>	1984-2010	4561	127	2,8%
Bruschi <i>et al</i> <sup>21</sup>	1985-2006	660	22	3,3%
Van Keer <i>et al</i> <sup>20</sup>	1987-2013	541	41	7,6%
Kellerman <i>et al</i> <sup>26</sup>	1994-2007	851	8	0,9%
Kimura <i>et al</i> <sup>27</sup>	1999-2007	103	0	0,0%
Youn <i>et al</i> <sup>25</sup>	2000-2011	17587	171	1,0%
Miyazaki <i>et al</i> <sup>28</sup>	2001-2010	83	0	0,0%

Nos estudos apresentados, a incidência do carcinoma do pulmão em doentes com transplante cardíaco teve uma ampla variação (0,0% - 7,6%), como representado na Tabela 1. Alguns valores são importantes destacar, como por exemplo, a incidência de 7,6% obtida por Van Keer *et al.*<sup>20</sup> A discrepância desta percentagem para os valores comumente apresentados foi justificada pelo acompanhamento prolongado dos doentes relativamente a outros estudos, mais especificamente, um seguimento médio de 10,7 anos (DP de 6,7)<sup>20</sup> *versus* um seguimento médio de 2 anos (DP de 2,1),<sup>21</sup> 5,3 anos (DP de 3,7)<sup>26</sup> ou 6,7 anos<sup>23</sup>.

Após uma análise geral, é perceptível a predominância no sexo masculino, com percentagens que variaram entre os 87,5% e os 96,1%.<sup>21,23,26</sup> Cerca de 68,0% a 78,4% dos doentes referiam hábitos tabágicos,<sup>21,23,26</sup> e o diagnóstico de carcinoma pulmonar foi realizado, em média, 6,1 a 6,4 anos após o transplante cardíaco.<sup>21,23</sup>

Vários autores defendem que os desencadeantes da relação entre a transplantação cardíaca e o desenvolvimento de carcinoma pulmonar são o consumo de tabaco e a idade avançada.<sup>21</sup> A idade avançada é principalmente considerada pelo fenómeno de imunosenescência, que corresponde ao envelhecimento do sistema imune, com conseqüente diminuição das defesas e da capacidade adaptativa.<sup>20</sup> Este processo é agravado pelos regimes de imunossupressão realizados, tornando os doentes extremamente vulneráveis às patologias neoplásicas.<sup>20</sup> O tabaco através da lesão endotelial, agregação plaquetar, *stress* oxidativo e aterosclerose é um fator de risco para o desenvolvimento da cardiomiopatia isquémica ou até para síndrome coronário agudo.<sup>21</sup> A cardiomiopatia isquémica é uma das indicações para a transplantação cardíaca, e posto isto, os doentes com esta indicação e com hábitos tabágicos, já seriam, *à priori*, uma população em risco para o desenvolvimento de cancro do pulmão.<sup>21</sup> Esta associação é corroborada por Crespo Leiro *et al.*<sup>23</sup> que assume um risco quatro vezes superior (IC de 95%: 2,5-6,4) de CPPT em doentes fumadores.

Em relação aos tratamentos imunossupressores, diversas investigações tentam objetivar se o uso de inibidores mTOR, estará associado a uma menor taxa de neoplasias pós-transplantação, como já foi descrito em alguns estudos na área da transplantação renal. Uma destas investigações<sup>15</sup> obteve uma incidência significativamente inferior de neoplasias pós-transplantação com a instituição de terapêutica com everolímus, em comparação com o grupo de doentes a realizar imunossupressão com micofenolato de mofetil.

Quanto ao prognóstico dos doentes com CPPT, na maioria das vezes, este é reservado, principalmente devido à rápida evolução do cancro do pulmão quando este apresenta invasão linfática.<sup>21</sup> Deste modo, indivíduos diagnosticados em estadios iniciais demonstram sobrevidas mais prolongadas relativamente a doentes diagnosticados em estadios avançados.<sup>21</sup>

### 6.3.2 Transplante hepático

No que diz respeito à transplantação hepática são conhecidas algumas complicações tardias, como por exemplo, as infeções virais por citomegalovírus e *Epstein-barr*, DLPT, estenoses biliares e trombozes tardias. O carcinoma pulmonar é uma doença que não pode ser desvalorizada, uma vez que diversos artigos abordam o desenvolvimento desta patologia após a realização da transplantação.

Bernal Bellido *et al*<sup>2</sup> realizou uma análise retrospectiva, com uma população maioritariamente submetida à transplantação hepática por cirrose hepática alcoólica (40,5%). A patologia neoplásica pós-transplante foi superiormente diagnosticada nos indivíduos do sexo masculino, após os 54 anos de idade.<sup>2</sup> Dentro dos TOS, o cancro do pulmão foi o mais comum, seguindo-se os tumores da cabeça e pescoço e os tumores gastrointestinais.<sup>2</sup> A neoplasia pulmonar foi detetada, em média, 6,3 anos (amplitude de valores entre 0,7 e 21,0) após a transplantação hepática.<sup>2</sup> O carcinoma pulmonar obteve a sobrevida mais limitada de todas as neoplasias, mais especificamente uma sobrevida aos 5 anos após o diagnóstico de 0,0%.<sup>2</sup>

Kocher *et al*,<sup>29</sup> durante a sua investigação, demonstrou que os doentes submetidos a transplantação hepática têm um risco superior à população geral para o desenvolvimento de carcinoma pulmonar, mais precisamente de 4,4 (IC de 95%:1,6-11,3) vezes para o sexo feminino e 2,6 (IC de 95%:1,5-4,1) vezes para indivíduos do sexo masculino. Dentro do grupo de doentes com CPPT, 77,3% eram indivíduos do sexo masculino e 90,5% referiram hábitos tabágicos.<sup>29</sup> O desenvolvimento do carcinoma ocorreu, em média 6,6 anos (IC de 95%: 3,9-9,2) após a realização do transplante hepático e em termos histológicos, cerca de 36,4% foram caracterizados como epidermóides e 22,7% como adenocarcinomas.<sup>29</sup> A doença hepática alcoólica, apesar de não ser a indicação para transplante hepático, foi diagnosticada em 59,1% dos doentes.<sup>29</sup> Metade da população com CPPT foi diagnosticada em estadio IV.<sup>29</sup>

Taborelli *et al*<sup>60</sup> descreveu uma incidência cumulativa de CPPT aos 5 e 10 anos de 0,6% e 1,3%, respetivamente. O desenvolvimento desta patologia foi coincidente com os efeitos carcinogéneos do consumo de álcool e tabaco.<sup>30</sup>

Em Itália,<sup>31</sup> decorreu uma investigação em que dos doentes diagnosticados com CPPT, 75,0% afirmaram ter hábitos tabágicos prévios e/ou posteriores à transplantação. Além disso, é ainda importante referir que 75,0% das mortes por melanomas ou TOS foram justificadas pelo carcinoma pulmonar.<sup>31</sup>

Schrem *et al*<sup>62</sup> desenvolveu uma análise retrospectiva, na qual demonstrou que a incidência de carcinoma pulmonar em doentes transplantados é superior à incidência desta patologia na população geral, com um *standardized incidence ratio* (SIR) de 1,9 (IC de 95%:

1,1-3,1). Esta análise também descreveu que 71,4% dos doentes com cancro do pulmão pertenciam ao sexo masculino e que o tempo decorrido desde a transplantação até ao diagnóstico de carcinoma pulmonar foi, em média, 9 anos (amplitude de valores entre 2,8 e 16,6).<sup>32</sup> Cerca de 70,0% dos CPPT foram diagnosticados em estadio IV.<sup>32</sup>

A incidência de neoplasias após a transplantação hepática foi também explorada por Egeli *et al.*<sup>16</sup> Neste estudo a incidência de neoplasias foi de 2,1%, sendo que 44,4% das mesmas correspondiam a carcinoma pulmonar epidermóide.<sup>16</sup> Dentro deste grupo, todos os doentes pertenciam ao sexo masculino, 75,0% referiram hábitos tabágicos e 50,0% tinham antecedentes de doença hepática alcoólica.<sup>16</sup> Os estadios em que foram diagnosticados, dividiram-se igualmente entre III e IV, com uma sobrevida após o diagnóstico, que variou entre 1 a 7 meses.<sup>16</sup>

Na Coreia do Sul, Heo *et al.*<sup>33</sup> apenas investigou doentes com desenvolvimento de neoplasias pós-transplante hepático por carcinoma hepatocelular. A nível geral, o cancro mais comum foi o do pulmão, que correspondeu a 16,5% das neoplasias.<sup>33</sup>

Krynitz *et al.*<sup>34</sup> realizou um estudo que abrangeu todas as faixas etárias e obteve uma incidência de 0,5% de CPPT, sendo as indicações mais comumente encontradas a colangite esclerosante primária (22,0%) e as hepatites virais (17,0%).

Tabela 2 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante hepático.

Primeiro autor	Intervalo de anos de aquisição de dados	Nº de doentes que realizou transplantação hepática	Nº de novos casos de carcinoma pulmonar pós-transplantação hepática	Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante hepático
Taborelli <i>et al.</i> <sup>30</sup>	1985-2014	2832	28	1,0%
Kocher <i>et al.</i> <sup>29</sup>	1987-2012	967	22	2,3%
Bernal Bellido <i>et al.</i> <sup>2</sup>	1990-2015	1071	34	3,1%
Baccarani <i>et al.</i> <sup>31</sup>	1991-2005	417	4	1,0%
Chatrath <i>et al.</i> <sup>35</sup>	1997-2004	534	13	2,4%
Egeli <i>et al.</i> <sup>16</sup>	1998-2016	429	4	0,9%
Miyazaki <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2001-2010	4226	24	0,6%

Ao analisar a Tabela 2, verifica-se que a incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante hepático variou entre 0,6% e 3,1%. O sexo masculino demonstrou ter maior probabilidade de desenvolver CPPT, com percentagens entre 71,4% e 100,0%<sup>16,32</sup> e o

intervalo de tempo médio entre a realização do transplante e o diagnóstico de carcinoma pulmonar foi de 6,3 a 9 anos.<sup>2,29,32</sup>

De modo semelhante à população geral, o tabaco mantém-se como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da neoplasia pulmonar neste grupo de doentes.<sup>16</sup> Em adição a este fator devemos considerar o consumo de álcool, que justifica o diagnóstico de doença hepática alcoólica e cirrose hepática alcoólica, sendo esta última uma das indicações para realização de transplante. Normalmente, doentes com estas patologias, além do consumo excessivo de álcool, referem hábitos tabágicos paralelos.<sup>22</sup> Posto isto, estes doentes adquirem maior probabilidade de desenvolver cancro do pulmão do que doentes transplantados por outras indicações ou do que doentes sem doença hepática alcoólica.<sup>6</sup> Da mesma forma que existe a associação entre cirrose hepática alcoólica e cancro da cabeça e pescoço, existe também associação entre cirrose hepática alcoólica e fumadores, com consequente ligação ao cancro do pulmão.<sup>6</sup> Isoladamente, o álcool tem efeito carcinogénico através da redução da atividade das células *natural killer* com consequente diminuição da ação anti-tumoral.<sup>31</sup>

De forma semelhante, foi identificado um risco superior de cancro do pulmão nos doentes indicados para realização de transplante hepático por hepatite B, C ou D.<sup>32</sup> Pensa-se que a explicação supracitada é semelhante para este fator de risco, isto é, estilo de vida desfavorável, como comportamentos sexuais de risco ou consumo de drogas endovenosas, e consumos excessivos de álcool e tabaco.<sup>32</sup>

Em diversos estudos, metade ou mais de metade da população com CPPT foi diagnosticada em estadio IV,<sup>16,29,32</sup> e foram demonstradas sobrevidas muito limitadas.<sup>2,16</sup>

### **6.3.3 Transplante pancreático**

Até ao ano de 2016, cerca de 40 mil transplantes pancreáticos tinham sido realizados a nível mundial,<sup>12</sup> o que corresponde a um número muito diminuto quando comparado com os outros tipos de transplantação abordados. Consequentemente, os trabalhos que abordam este tema são muito escassos, sobretudo no que diz respeito às complicações tardias deste.

A transplantação pancreática trata-se de um procedimento cirúrgico *major* e as complicações maioritariamente descritas estão relacionadas com esta intervenção. Uma complicação a destacar é a rejeição de órgão que pode afetar até um quarto da população transplantada, dependendo do regime imunossupressor utilizado e da ocorrência de rejeições agudas não diagnosticadas ou não tratadas totalmente, que constituem um fator de risco para atrofia do órgão a longo prazo.<sup>12</sup>



Em termos de patologia oncológica, apenas os DLPT são relatados como uma causa significativa de morbidade.<sup>11</sup> Miyazaki *et al*<sup>8</sup> demonstrou que nenhum dos doentes submetidos a transplantação pancreática desenvolveu carcinoma pulmonar.

#### 6.3.4 Transplante pulmonar

No que concerne à transplantação pulmonar, a principal causa de morte durante o primeiro ano é a disfunção primária do enxerto, sendo incomum o desenvolvimento de neoplasias, porém quando ocorrem são maioritariamente DLPT. Após o primeiro ano, a principal causa de morte é a disfunção crónica do aloenxerto pulmonar, devido ao síndrome da bronquiolite obliterante.<sup>36</sup> O desenvolvimento de doenças oncológicas é mais comum nesta fase, sendo o CPNM o mais prevalente. Nos tumores de órgão sólido é demonstrada uma incidência representativa do cancro da mama, do cólon e do pulmão, sendo que este último tem sido cada vez mais diagnosticado.<sup>36</sup>

Perez-Callejo *et al*<sup>6</sup> demonstrou que 66,7% dos casos de carcinoma pulmonar pós-transplantação pulmonar se desenvolveram no pulmão nativo e 33,3% no órgão transplantado. Dos doentes que desenvolveram cancro no pulmão nativo, 72,2% tinham hábitos tabágicos prévios e a transplantação tinha sido realizada maioritariamente por FPI ou por enfisema.<sup>36</sup> Ainda dentro deste grupo, os tipos histológicos mais comuns foram o adenocarcinoma (50,0%) e o carcinoma epidermóide (33,3%), sendo que 72,2% dos doentes foram diagnosticados em estadio IV.<sup>36</sup>

Espinosa *et al*<sup>7</sup> observou que todos os doentes do seu estudo que desenvolveram carcinoma do pulmão eram do sexo masculino. O carcinoma no pulmão transplantado apenas foi diagnosticado em um dos nove casos, correspondendo ao único doente que realizou transplantação bilateral.<sup>37</sup> Os tipos histológicos adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide, demonstraram igual prevalência, sendo importante referir que a maioria das neoplasias foi estratificada em estadio I ou II, quando diagnosticadas.<sup>37</sup> Os diagnósticos em estadio mais precoce foram atribuídos ao seguimento exigente preconizado no hospital em causa.<sup>37</sup>

Grewal *et al*<sup>8</sup> depreendeu do seu estudo, que a maioria dos carcinomas pulmonares se desenvolveram na sequência de transplantação unilateral, mais precisamente no pulmão nativo. Dos doentes com CPPT, 77,8% eram fumadores e o diagnóstico foi realizado entre os 9 meses e 10 anos pós-transplantação (média de 2,3 anos).<sup>38</sup>

Minai *et al*<sup>9</sup> e Raviv *et al*<sup>40</sup> afirmaram que todos os doentes com CPPT eram ex-fumadores. Adicionalmente, é de referir que ambos corroboraram estudos prévios ao demonstrar que 91,7%<sup>39</sup> e 85,7%<sup>40</sup> dos tumores foram diagnosticados no pulmão nativo após transplante unilateral. Cerca de 71,4% dos doentes foram diagnosticados em estadio IV<sup>40</sup> e a mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico foi de 75,0%<sup>39</sup> e 85,0%<sup>40</sup>.

Triplette *et al*<sup>41</sup> mencionou que o risco de desenvolver CPPT é cerca de 4,8 vezes superior à população geral (IC de 95%: 4,1-5,5), e quando são restringidos os dados para carcinoma pulmonar nativo após transplante unilateral, o risco aumenta para 13 vezes superior à população geral (IC de 95%: 11-15). A maioria das indicações para o transplante foram a DPOC ou a FPI, sendo que apenas foi comprovada evidência de risco aumentando de CPPT para os doentes com FPI.<sup>41</sup> Adicionalmente, verificou-se que o cancro do pulmão foi diagnosticado em média, 3,9 anos após o transplante (amplitude interquartil de 1,8 a 6,2).<sup>41</sup>

Yserbyt *et al*<sup>14</sup> descreveu que 8,9% doentes desenvolveram cancro do pulmão após transplante unilateral e 1,0% após transplante bilateral. Os doentes com CPPT foram diagnosticados em média 3,4 anos (DP de 2,3) após o transplante, sendo que 69,2% eram do sexo masculino.<sup>14</sup> Todos tinham hábitos tabágicos prévios, em média 29 UMA (amplitude de valores entre 10-50) e o seu consumo foi interrompido cerca de 8 anos (DP de 5) antes do cancro ser diagnosticado.<sup>14</sup> Cerca de 53,8% dos doentes com CPPT, foram diagnosticados em estadio IV da doença.<sup>14</sup>

Tabela 3 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante pulmonar.

Primeiro autor	Intervalo de anos de aquisição de dados	Nº de doentes que realizaram transplante pulmonar	Nº de novos casos de carcinoma pulmonar pós-transplantação pulmonar	Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante pulmonar
Triplette <i>et al</i> <sup>41</sup>	1987-2012	8993	183	2,0%
Minai <i>et al</i> <sup>39</sup>	1990-2006	520	12	2,3%
Grewal <i>et al</i> <sup>38</sup>	1990-2012	457	9	2,0%
Chatron <i>et al</i> <sup>42</sup>	1992-2017	463	11	2,4%
Espinosa <i>et al</i> <sup>37</sup>	1993-2010	336	9	2,7%
Perez-Callejo <i>et al</i> <sup>36</sup>	1994-2016	633	18	2,8%
Raviv <i>et al</i> <sup>40</sup>	1997-2009	290	7	2,4%
Yserbyt <i>et al</i> <sup>14</sup>	2000-2011	494	13	2,6%
Miyazaki <i>et al</i> <sup>28</sup>	2001-2010	179	0	0,0%
Belli <i>et al</i> <sup>43</sup>	2001-2011	335	7	2,1%

As incidências dos diversos estudos encontram-se, maioritariamente, entre os 2,0% e os 2,8% (Tabela 3). O único valor discrepante, corresponde ao estudo desenvolvido no Japão,

que apresentara como possível justificação o baixo número de transplantes pulmonares realizados.<sup>28</sup>

Também neste tipo de transplantação, o sexo masculino continua a ser o mais afetado.<sup>14,37</sup> O diagnóstico de carcinoma pulmonar foi realizado, em média, entre os 2,3 e 3,9 anos após a transplantação.<sup>14,38,41</sup>

Existem vários fatores de risco identificáveis, os quais podem ser divididos em fatores de risco do recetor e do dador. Dentro deste último, devemos englobar o consumo de tabaco e a idade avançada, visto que o número de dadores com idade superior a 55 anos duplicou do ano 2000 para o ano 2009.<sup>36</sup> Dentro dos fatores de risco do recetor devem ser considerados: hábitos tabágicos, com variação entre 77,8% a 100,0% nas investigações apresentadas<sup>14,38</sup>, a idade avançada e a presença de FPI ou enfisema nos doentes com DPOC. Dando atenção à idade dos recetores, é de salientar que o risco de carcinoma pulmonar na população geral duplica a partir dos 60 anos e Chatron *et al*<sup>42</sup> mencionou que no ano de 2006, 23,4% dos recetores tinham idade superior a 65 anos.

O fator de risco considerado mais crítico é a presença de FPI e enfisema nos doentes com DPOC,<sup>41</sup> e como podemos constatar estas foram definidas como as principais indicações para a realização de transplante pulmonar em diversos estudos.<sup>14,36,37,41</sup> Posto isto, depreende-se facilmente que doentes com transplante unilateral, possuem um risco acrescido de desenvolver carcinoma pulmonar relativamente aos transplantados bilateralmente,<sup>38</sup> dado que a patologia que constitui indicação para realização do transplante permanece num pulmão e os processos patológicos continuam a decorrer, principalmente no pulmão nativo, mas mais tardiamente, também no pulmão transplantado.

Além dos fatores de risco supracitados, outra justificação é a terapêutica imunossupressora, uma vez que neste tipo de transplantação os regimes terapêuticos têm uma agressividade superior aos dos restantes transplantes de órgão sólido, devido à elevada incidência de rejeição aguda e crónica de órgão.<sup>38</sup>

Também pela associação entre a terapêutica imunossupressora e o risco de consequentes neoplasias, Grewal *et al*<sup>38</sup> interrompeu o uso de micofenolato de mofetil, quando foi feito o diagnóstico de carcinoma pulmonar no pulmão explantado de alguns doentes, o que segundo o mesmo estudo, não se associou a um aumento da rejeição aguda do transplante. Noutros casos, com base em alguns benefícios obtidos na transplantação renal, após o diagnóstico de carcinoma pulmonar no pulmão explantado a imunossupressão com micofenolato de mofetil foi alterada para um regime com sirolímus.<sup>36,40</sup>

Em alguns dos estudos abordados, os doentes com CPPT foram maioritariamente diagnosticados em estadio IV,<sup>14,36,40</sup> tendo sido descritas mortalidades elevadas no primeiro ano após o diagnóstico.<sup>39,40</sup>

### 6.3.5 Transplante renal

O transplante renal é o transplante de órgão sólido mais realizado a nível mundial. A melhoria das técnicas imunossupressoras possibilitou um aumento considerável na sobrevivência destes doentes, porém propiciou um aumento da frequência de doenças malignas enquanto complicação tardia. Considera-se que a incidência de neoplasias em doentes transplantados, chega a ser duas a dez vezes superior à população geral.<sup>44,45</sup> Assim, a mortalidade dos doentes que realizam transplantação renal deve-se, sobretudo, a doenças cardiovasculares, infeções ou neoplasias.<sup>46</sup>

Um estudo retrospectivo realizado em Córdoba, descreveu que na transplantação renal, os TOS são uma complicação comum e relevante, porém, o cancro do pulmão é muito pouco frequente dentro deste grupo.<sup>47</sup> Por outro lado, Keles *et al*<sup>44</sup> obteve uma incidência de 0,8% de doenças neoplásicas, onde 6,6% destas correspondiam a carcinomas do pulmão. O diagnóstico foi realizado, em média, 6 anos após a transplantação renal (amplitude de valores entre 2 e 10).

Fraille *et al*<sup>48</sup> identificou o cancro do pulmão como um dos TOS pós-transplantação mais frequentes no sexo masculino, correspondendo a 60,0% das causas de morte por neoplasias nos indivíduos deste sexo. Contudo, a incidência do carcinoma pulmonar foi semelhante à população geral.<sup>48</sup>

Outra investigação com maior enfoque na mortalidade específica por doença neoplásica após transplantação renal<sup>49</sup> demonstrou que a segunda causa de morte por cancro pós-transplantação renal foi o cancro do pulmão (17,6%). Quando apenas foi explorado o sexo masculino, o carcinoma pulmonar foi identificado como a principal causa de mortalidade específica por patologia oncológica.<sup>49</sup>

Rousseau-Gazaniol *et al*<sup>50</sup> demonstrou que todos os doentes que desenvolveram CPPT tinham hábitos tabágicos, mais precisamente, um consumo médio de 30 UMA (amplitude de valores entre 15 e 107). Além disso, descreveu que 60,0% dos carcinomas foram diagnosticados em estadio IV, em média, 7 anos (amplitude de valores entre 0,5 e 47) após a transplantação.<sup>50</sup>

Tessari *et al*<sup>51</sup> referiu que os indivíduos do sexo masculino foram os mais diagnosticados com CPPT, correspondendo a uma percentagem de 94,4%. Ainda no mesmo estudo, o carcinoma pulmonar foi detetado, em média, 8 anos após a transplantação

(amplitude de valores entre 0,1 e 23,9), tendo demonstrado a pior sobrevida aos 10 anos, nomeadamente, de 0,0%.<sup>51</sup>

Tabela 4 - Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante renal.

Primeiro autor	Intervalo de anos de aquisição de dados	Nº de doentes que realizou transplantação renal	Nº de novos casos de carcinoma pulmonar pós-transplantação renal	Incidência de cancro do pulmão em doentes com transplante renal
De Mier <i>et al</i> <sup>47</sup>	1979-2015	1450	8	0,6%
Tessari <i>et al</i> <sup>51</sup>	1980-2011	3537	18	0,5%
Rossetto <i>et al</i> <sup>52</sup>	1995-2010	636	4	0,6%
Piselli <i>et al</i> <sup>53</sup>	1997-2009	7217	36	0,5%
Stratta <i>et al</i> <sup>54</sup>	1998-2005	400	3	0,8%
Rousseau-Gazaniol <i>et al</i> <sup>50</sup>	2003-2012	15873	30	0,2%
Zilinska <i>et al</i> <sup>46</sup>	2007-2015	1421	6	0,4%
Keles <i>et al</i> <sup>44</sup>	2008-2012	4000	2	0,1%
Miyazaki <i>et al</i> <sup>28</sup>	2001-2010	4600	12	0,3%

Com base na Tabela 4, a incidência do carcinoma pulmonar variou entre 0,1%-0,8%, sendo que representam valores inferiores aos anteriormente relatados para outros tipos de transplantes de órgão sólido.

Tal como observado anteriormente, o sexo masculino foi o mais afetado,<sup>48,51</sup> e, relativamente ao tabagismo, o único estudo que abordou este hábito, identificou-o em toda a população com CPPT.<sup>50</sup> Os doentes foram diagnosticados, em média, entre o sexto e oitavo ano após o transplante renal.<sup>44,50,51</sup>

Diversas investigações descreveram uma fraca correlação entre o transplante renal e o carcinoma pulmonar, sendo a incidência deste carcinoma nos doentes transplantados comparável à incidência na população geral.<sup>44,47,48,51,53,54</sup> Adicionalmente, concluiu-se que as neoplasias sólidas mais frequentemente diagnosticadas foram os carcinomas urogenitais e gastrointestinais.<sup>45,52</sup>

Relativamente ao tratamento imunossupressor, é de destacar que o uso de inibidores mTOR, neste tipo de transplantação, foi associado a uma diminuição da incidência de

neoplasias, devido às suas propriedades antiproliferativas.<sup>46,53</sup> Em contraste, o uso de inibidores de calcineurina, principalmente em doses altas, foi associado ao aumento de desenvolvimento de neoplasias pós-transplantação.<sup>44</sup>

#### 6.4 Seguimento após transplantação de órgão sólido

Visto que as neoplasias são uma importante causa de morte no período pós-transplantação, o seguimento dos doentes transplantados deve ser exigente e pormenorizado. Em relação ao cancro do pulmão, sabe-se que a sua sobrevida está estreitamente relacionada com o estadió da doença,<sup>21</sup> sendo, por isso, essencial a realização de um diagnóstico precoce.

Além dos rastreios aplicados à população geral, devem ser seguidos protocolos específicos durante o período pós-transplantação. Existem diversos protocolos para o seguimento de doentes em contexto pós-transplante, no entanto a qualidade e o suporte científico destes são desconhecidos.<sup>17</sup> Alguns autores sugerem que o rastreio de neoplasias para doentes em período pós-transplantação, deveria ser realizado anualmente, com a inclusão de exame oral e dermatológico, radiografia simples do tórax, colonoscopia, em ambos os sexos, mamografia e citologia cervical no sexo feminino e determinação do antígeno específico da próstata (PSA), nos indivíduos do sexo masculino com mais de 40 anos.<sup>55</sup> Todas estas recomendações devem ser adaptadas caso haja fatores de risco individuais, como hábitos tabágicos, alcoólicos, história familiar de carcinomas, entre outros. Como as neoplasias mais comumente diagnosticadas são os CPNM, a maioria das *guidelines* recomendam a auto-examinação regular da pele e o acompanhamento anual pela dermatologia.<sup>55</sup>

Quanto ao carcinoma pulmonar após transplantação é fulcral reduzir os fatores de risco promotores desta patologia, especialmente o tabagismo, e detetá-la precocemente, devido à sobrevida limitada que apresenta.<sup>22</sup> Na transplantação cardíaca, alguns autores<sup>21</sup> sugerem a realização de rastreio para o carcinoma pulmonar com tomografia computadorizada (TAC) torácica anual em doentes de alto risco, particularmente, em doentes com idade avançada, do sexo masculino ou fumadores com cardiomiopatia isquémica, de modo a permitir um diagnóstico em fases precoces da patologia. Kocher *et al*<sup>29</sup> defende a realização de um rastreio específico para o cancro do pulmão, devido ao risco superior em relação à população geral de carcinoma pulmonar pós-transplantação hepática, e também pelo número considerável de doentes diagnosticados com a neoplasia durante o seguimento. Perez-Callejo *et al*<sup>36</sup> aconselha um programa de *follow-up* com inclusão da TAC torácica de baixa dose, indicado para doentes de alto risco após transplantação pulmonar, nomeadamente fumadores ou com FPI e/ou enfisema.<sup>36</sup>

A TAC torácica de baixa dose, distingue-se da TAC convencional pela sua menor dose efetiva, isto é, menor efeito da radiação, tendo em conta a radiosensibilidade do tecido irradiado, neste caso em particular, o pulmão. Relativamente ao rastreio de base populacional para o cancro do pulmão com o uso de TAC de baixa dose, é necessário constatar uma diminuição na mortalidade específica do cancro para que este seja implementado.<sup>56</sup> Por

consequente, diversas investigações foram iniciadas, sendo que dois dos projetos mais marcantes foram o *National Lung Screening Trial* e o *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) Trial*.<sup>56</sup> O *National Lung Screening Trial*, publicado em 2011, foi dirigido a indivíduos com idades compreendidas entre os 55 e os 74 anos e hábitos tabágicos iguais ou superiores a 30 UMA ou com cessação há menos de 15 anos.<sup>56</sup> Foi comparada a mortalidade entre as populações rastreadas com radiografia anual do tórax e com TAC torácica de baixa dose anual.<sup>56</sup> Nesta última, foi descrita uma redução de 20% das mortes por cancro do pulmão.<sup>56</sup> Recentemente, o *NELSON Trial* incluiu indivíduos com idades compreendidas entre os 55 e os 74 anos e hábitos tabágicos iguais ou superiores 15 UMA ou cessação há menos de 10 anos.<sup>56</sup> O grupo de controlo não foi rastreado, enquanto que o grupo de estudo realizou rastreio com TAC torácica de baixa dose no início do estudo e um, 3 e 5 anos e meio após o início do mesmo.<sup>56</sup> No sexo masculino, foi demonstrada uma redução de 26% da mortalidade específica do carcinoma pulmonar, enquanto que no sexo feminino a redução foi de 39%.<sup>56</sup> Os resultados promissores de ambos os estudos mencionados permitiram que vários países iniciassem o rastreio populacional do cancro do pulmão com TAC de baixa dose em doentes de alto risco. No entanto, este mesmo rastreio ainda não é realizado em Portugal. Um dos principais riscos da sua implementação é a exposição à radiação, que é considerada baixa mesmo após vários anos a realizar o exame e as desvantagens mais comuns são os resultados falsos positivos.<sup>56</sup>

Apesar da utilização da TAC torácica de baixa dose como rastreio na população geral ser cada vez mais aceite, a aplicabilidade deste rastreio nos doentes transplantados é ainda controversa.



## 7 Conclusão

Ao longo dos anos, as complicações decorrentes no período pós-transplantação têm sido alvo de alterações. Atualmente, as patologias cardiovasculares e doenças neoplásicas constituem as principais complicações tardias, com destaque ao longo desta revisão da literatura para o carcinoma pulmonar em doentes com transplante de órgão sólido.

No que concerne ao transplante cardíaco, o cancro do pulmão é cerca de duas a três vezes mais frequente nos doentes transplantados do que na população geral e nos vários estudos apresentados a sua incidência variou entre os 0,0% e os 7,6%. Há uma predominância desta patologia no sexo masculino e nos doentes com antecedentes tabágicos. Sabe-se também que uma das indicações para a realização de transplante cardíaco é a cardiomiopatia isquémica e que os hábitos tabágicos, além de serem referidos pela maioria destes doentes, são uma das causas para o desenvolvimento da patologia.

Relativamente à transplantação hepática, a incidência do carcinoma pulmonar em doentes transplantados é mais elevada do que na população geral, com incidências nos estudos apresentados que variaram entre 0,6% e 3,1%. Os indivíduos do sexo masculino e os indivíduos com hábitos tabágicos são os mais afetados. O consumo paralelo de tabaco e álcool parece justificar esta correlação, visto que a cirrose hepática alcoólica e a doença hepática alcoólica são diagnosticadas na maioria dos doentes com cancro do pulmão após a realização de transplante hepático. Outro fator de risco é o estilo de vida desfavorável destes doentes que pode levar ao desenvolvimento de hepatites virais, também uma indicação para transplantação.

Na transplantação pulmonar, a incidência de carcinoma pulmonar nos diferentes estudos citados variou maioritariamente entre 2,0% e 2,8%, com algumas investigações a descreverem um risco quase cinco vezes superior à população em geral. São identificados diversos fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia como, por exemplo, idade avançada, hábitos tabágicos, presença de fibrose pulmonar idiopática ou enfisema nos doentes com DPOC. Estas patologias são das indicações mais comuns para transplantação pulmonar e, nestes casos, o transplante unilateral tem maior risco de carcinoma pulmonar como complicação. Estudos futuros poderiam explorar o benefício de ser realizado transplante pulmonar bilateral em doentes com fibrose pulmonar idiopática, visto que a incidência de cancro do pulmão é superior em doentes com transplante unilateral.

A incidência de carcinoma pulmonar pós-transplante renal nas diversas investigações apresentadas, variou entre 0,1% e 0,8%, sendo os valores de incidência mais diminutos quando comparados com outros tipos de transplantação. Assim, vários estudos assumem que a incidência do carcinoma pulmonar nos doentes transplantados renais é comparável à

incidência na população geral. Neste tipo de transplantação, o uso de inibidores mTOR diminui a incidência de neoplasias. Seria oportuno, serem desenvolvidas novas investigações sobre as propriedades anti-tumorais destes fármacos noutros tipos de transplantação.

Apesar da incidência de carcinoma pulmonar nos diferentes transplantes de órgão sólido não ser elevada, na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado em estadio avançado e há limitação da terapêutica instituída visto se tratar de uma população de doentes transplantados. Deste modo, o cancro do pulmão é uma complicação pouco incidente, porém de elevada mortalidade, sendo necessário que o seu diagnóstico seja realizado atempadamente.

Na transplantação pancreática, não foi possível relacionar a transplantação e o consequente desenvolvimento de carcinoma pulmonar, principalmente devido à escassez de artigos que abordam o tema.

O uso da TAC torácica de baixa dose para rastreio do carcinoma pulmonar é cada vez mais consensual. Alguns autores defendem o uso deste rastreio em doentes com risco superior de cancro do pulmão após transplante de órgão sólido, porém o mesmo ainda não está totalmente implementado.

## **8 Agradecimentos**

*À minha orientadora, Doutora Daniela Madama pela simpatia, ajuda e dedicação na realização deste trabalho.*

*Ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, pela partilha de conhecimentos.*

*À minha família por sempre acreditarem em mim e por me fazerem crescer todos os dias.*

*Ao meu namorado pela paciência e pelo apoio nos momentos difíceis.*

*Aos meus amigos porque a vida é feita de partilha.*

*Lucinda Delgado*

## 9 Bibliografia

1. World Health Organization. Transplantation. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Sept 9]. Available from: <https://www.who.int/topics/transplantation/en/>
2. Bernal Bellido C, Suarez Artacho G, Alamo Martinez JM, Marin Gomez LM, Cepeda Franco C, Barrera Pulido L, et al. Incidence and survival rate of de novo tumors in liver transplants. *Cirurgia Espanola* 2018;96(8):501-507.
3. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2019 Sept 12]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
4. World Health Organization. Global Observatory on Donation and Transplantation. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jan 27]. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
5. American Cancer Society. Lung Cancer. Atlanta; 2019 [updated 2019 Oct 1; cited 2019 Dec 17]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>
6. Jimenez C, Manrique A, Marques E, Ortegz P, Loinaz C, Gomez R, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant International* 2007;20(1):57-63.
7. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 2019;85(1).
8. Rivera GA, Wakelee H. Lung Cancer in Never Smokers. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:43-57.
9. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21(st) century. *Ann Transl Med* 2018;6(20):409.
10. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Transplantes. Lisboa: The Institute; 2017 [cited in 2019 Dec 2]. Available from: <http://ipst.pt/index.php/doacao-e-transplantacao/informacao-cidadao/transplantes>
11. Liong SY, Dixon RE, Chalmers N, Tavakoli A, Augustine T, O'Shea S. Complications following pancreatic transplantations: imaging features. *Abdom Imaging* 2011;36(2):206-14.
12. Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V. Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med* 2016;109(4):141-6.
13. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin* 2017;35(3):365-380.

14. Yserbyt J, Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Doooms C. Bronchial carcinoma after lung transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(6):585-90.
15. Wang YJ, Chi NH, Chou NK, Huang SC, Wang CH, Wu IH, et al. Malignancy After Heart Transplantation Under Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 2016;48(3):969-973.
16. Egeli T, Unek T, Ozbilgin M, Agalar C, Derici S, Akarsu M, et al. De Novo Malignancies After Liver Transplantation: A Single Institution Experience. *Experimental and Clinical Transplantation* 2019;17(1):74-78.
17. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *American Journal of Transplantation* 2017;17(1):103-114.
18. Herrero JI. Screening of de novo tumors after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27(6):1011-1016.
19. 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 Transplantation* 2011;17(4):402-408.
20. Van Keer J, Droogne W, Van Cleemput J, Voros G, Rega F, Meyns B, et al. Cancer After Heart Transplantation: A 25-year Single-center Perspective. *Transplantation Proceedings* 2016;48(6):2172-2177.
21. Bruschi G, Conforti S, Torre M, Colombo T, Russo CF, Pedrazzini G, et al. Long-term results of lung cancer after heart transplantation: Single center 20-year experience. *Lung Cancer* 2009;63(1):146-150.
22. Bellido CB, Artacho GS, Martinez JMA, Gomez LMM, Franco CC, Pulido LB, et al. Incidence and survival rate of de novo tumors in liver transplants. *Cirugia Espanola* 2018;96(8):501-507.
23. Crespo-Leiro MG, Villa-Arranz A, Manito-Lorite N, Paniagua-Martin MJ, Rabago G, Almenar-Bonet L, et al. Lung Cancer after Heart Transplantation: Results from a Large Multicenter Registry. *American Journal of Transplantation* 2011;11(5):1035-1040.
24. Delgado JF, Alonso-Pulpon L, Mirabet S, Almenar L, Villa FP, Gonzalez-Vilchez F, et al. Cancer Incidence in Heart Transplant Recipients With Previous Neoplasia History. *American Journal of Transplantation* 2016;16(5):1569-1578.

25. Youn JC, Stehlik J, Wilk AR, Cherikh W, Kim IC, Park GH, et al. Temporal Trends of De Novo Malignancy Development After Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71(1):40-49.
26. Kellerman L, Neugut A, Burke B, Mancini D. Comparison of the Incidence of De Novo Solid Malignancies After Heart Transplantation to That in the General Population. *American Journal of Cardiology* 2009;103(4):562-566.
27. Kimura Y, Yanase M, Mochizuki H, Iwasaki K, Toda K, Matsuda S, et al. De novo malignancy in heart transplant recipients: A single center experience in Japan. *Journal of Cardiology* 2019;73(3-4):255-261.
28. Miyazaki T, Sato S, Kondo T, Kusaka M, Gotoh M, Saiki Y, et al. National survey of de novo malignancy after solid organ transplantation in Japan. *Surgery Today* 2018;48(6):618-624.
29. Kocher F, Finkenstedt A, Fiegl M, Graziadei I, Gamerith G, Oberaigner W, et al. Liver Transplantation-Associated Lung Cancer: Comparison of Clinical Parameters and Outcomes. *Clinical Lung Cancer* 2015;16(5):E75-E81.
30. Taborelli M, Piselli P, Ettorre GM, Lauro A, Galatioto L, Baccarani U, et al. Risk of virus and non-virus related malignancies following immunosuppression in a cohort of liver transplant recipients. Italy, 1985-2014. *International Journal of Cancer* 2018;143(7):1588-1594.
31. 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.
32. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013;19(11):1252-61.
33. Heo J, Noh OK, Oh YT, Chun M, Kim L. Second primary cancer after liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study. *Hepatol Int* 2017;11(6):523-528.
34. Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, Baecklund E, Brattstrom C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013;132(6):1429-38.
35. Chatrath H, Berman K, Vuppalachchi R, Slaven J, Kwo P, Tector AJ, et al. De novo malignancy post-liver transplantation: a single center, population controlled study. *Clin Transplant* 2013;27(4):582-90.

36. Perez-Callejo D, Torrente M, Parejo C, Laporta R, Ussetti P, Provencio M. Lung cancer in lung transplantation: incidence and outcome. *Postgraduate Medical Journal* 2018;94(1107):15-19.
37. Espinosa D, Baamonde C, Illana J, Arango E, Carrasco G, Moreno P, et al. Lung Cancer in Patients With Lung Transplants. *Transplantation Proceedings* 2012;44(7):2118-2119.
38. Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, Divo M, Rosas IO, Camp PC, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients. *Respiratory Medicine* 2015;109(3):427-433.
39. Minai OA, Shah S, Mazzone P, Budev MM, Sahoo D, Murthy S, et al. Bronchogenic Carcinoma after Lung Transplantation: Characteristics and Outcomes. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3(12):1404-1409.
40. Raviv Y, Shitrit D, Amital A, Fox B, Rosengarten D, Fruchter O, et al. Lung cancer in lung transplant recipients: Experience of a tertiary hospital and literature review. *Lung Cancer* 2011;74(2):280-283.
41. Triplette M, Crothers KA, Yanik EL, Valapour M, Lynch CF, Schabath M, et al. Increased Risk Of Lung Cancer In Lung Transplant Recipients In The United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195.
42. Chatron E, Degot T, Salvaterra E, Dumazet A, Porzio M, Hirschi S, et al. Lung cancer after lung transplantation: An analysis of 25 years of experience in a single institution. *Clinical Transplantation* 2019;33(1).
43. Belli EV, Landolfo K, Keller C, Thomas M, Odell J. Lung cancer following lung transplant: Single institution 10 year experience. *Lung Cancer* 2013;81(3):451-454.
44. Keles Y, Tekin S, Duzenli M, Yuksel Y, Yucetin L, Dosemeci L, et al. Post-transplantation Malignancy After Kidney Transplantation in Turkey. *Transplantation Proceedings* 2015;47(5):1418-1420.
45. Zhang J, Ma LL, Xie ZL, Guo YW, Sun W, Zhang L, et al. Epidemiology of post-transplant malignancy in Chinese renal transplant recipients: a single-center experience and literature review. *Medical Oncology* 2014;31(7).
46. Zilinska Z, Sersenova M, Chrastina M, Breza J, Sr., Bena L, Baltsova T, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. *Neoplasma* 2017;64(2):311-317.

47. de Mier VPR, Cabello MDN, Vaquera SM, Lopez-Andreu M, Morales MLA, Rodriguez-Benot A, et al. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2015;47(9):2618-2621.
48. Fraile P, Garcia-Cosmes P, Martin P, Garcia-Bernalt V, Tabernero JM. Non-skin Solid Tumors as a Cause of Morbidity and Mortality After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2009;41(6):2433-2434.
49. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney International* 2014;85(6):1395-1403.
50. Rousseau-Gazaniol C, Fraboulet S, Couderc LJ, Kreis H, Borie R, Tricot L, et al. Lung cancer in renal transplant recipients: A case-control study. *Lung Cancer* 2017;111:96-100.
51. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of Primary and Second Cancers in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2013;13(1):214-221.
52. Rossetto A, Tulissi P, De Marchi F, Gropuzzo M, Vallone C, Adani GL, et al. De Novo Solid Tumors After Kidney Transplantation: Is It Time for a Patient-Tailored Risk Assessment? Experience From a Single Center. *Transplantation Proceedings* 2015;47(7):2116-2120.
53. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *European Journal of Cancer* 2013;49(2):336-344.
54. Stratta P, Morellini V, Musetti C, Turello E, Palmieri D, Lazzarich E, et al. Malignancy after kidney transplantation: results of 400 patients from a single center. *Clinical Transplantation* 2008;22(4):424-427.
55. Turkeli M, Simsek M, Aldemir MN, Yildirim N, Cankaya E, Erdemci B, et al. Are We Late in the Diagnosis of Malignities Occurring in Solid Organ Transplant Patients? 11 Years' Experience. *Eurasian Journal of Medicine* 2016;48(1):33-36.
56. Arenberg D. Update on screening for lung cancer. *Translational lung cancer research* 2019;8:77-87.