

## Transplante Cardíaco e Neoplasias: Experiência na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

*Cardiac Transplantation and Neoplasms: Experiences at Escola Paulista de Medicina of the Federal University of São Paulo*

Walter Teixeira de Mello Junior, João Nelson R. Branco, Roberto Catani, Luciano de Figueiredo Aguiar, Rodrigo Pereira Paez, Enio Buffolo  
Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP

### OBJETIVOS

Analisar ocorrência e tipos de neoplasias que se desenvolveram em pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, no Programa de Transplante Cardíaco da Escola de Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

### MÉTODOS

O presente estudo apresenta uma análise observacional de 106 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, no período de novembro de 1986 a setembro de 2002, que sobreviveram por período superior a trinta dias após o procedimento. O regime de imunossupressão consistiu de terapia tríplice com ciclosporina A, azatioprina e corticosteróide. Apenas dois pacientes receberam, além da terapia tríplice, a adição de ortoclone OKT-3. O período médio de acompanhamento foi de 61,4 meses. (variação de dois meses a 192 meses).

### RESULTADOS

Vinte e três pacientes (21,3%) desenvolveram neoplasias, dos quais 56,5% apresentaram neoplasia de pele, 30,1% apresentaram tumores sólidos e 13,4%, doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). O intervalo médio entre o transplante e o diagnóstico de neoplasia foi: pele - 54,9 meses, tumores sólidos - 24,8 meses e DLPT - 70,3 meses.

### CONCLUSÕES

A ocorrência de neoplasias malignas foi relativamente comum na população analisada. O câncer de pele prevaleceu em relação às demais neoplasias e os tumores sólidos foram mais diagnosticados do que as doenças linfoproliferativas nessa série de pacientes.

### PALAVRAS-CHAVE

Transplante cardíaco, neoplasias, cirurgia cardíaca

### OBJECTIVE

To study the occurrence and types of neoplasms developed by patients who underwent an orthotopic cardiac transplantation under the Program of Cardiac Transplantation of Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo.

### METHODS

This is an observational study of 106 patients who underwent orthotopic cardiac transplantation from November 1986 to September 2002 and survived at least thirty days following the procedure. The triple immunosuppressive regimen given included cyclosporin A, azathioprine and a corticosteroid agent. Only two patients received OKT3 in addition to the regimen established. Mean follow-up was 61.4 months (ranging from two months to 192 months).

### RESULTS

Twenty-three patients (21.3%) developed neoplasms – 56.5% of these were skin neoplasm, 30.1%, solid tumors, and 13.4% of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD). Mean interval between transplantation and diagnosis of neoplasm was: 54.9 months for skin neoplasm; 24.8 months for solid tumors and 70.3 months for PTLT.

### CONCLUSION

Malignant neoplasms are relatively common in the population studied. Skin cancer was the most common type compared to the other types of neoplasms. Solid tumors were more frequently diagnosed than the lymphoproliferative diseases in the population examined.

### KEY WORDS

cardiac transplantation, neoplasms, surgery

Progressivamente, centros de cirurgia cardíaca têm incorporado o transplante ortotópico de coração em suas atividades como opção terapêutica para pacientes portadores de cardiopatias em fases terminais. Avanços nas técnicas cirúrgicas e nas técnicas de preservação miocárdica, seleção rigorosa de receptores, grandes progressos no controle da rejeição e a habilidade de prevenir e tratar diversos tipos de infecções contribuíram para o aumento da sobrevida de receptores de transplantes de órgãos<sup>1,2</sup>. Apesar desses avanços, a ocorrência de complicações tardias, como doença vascular do enxerto e neoplasias, afetam a sobrevivência desses pacientes.

Um dos primeiros estudos relacionando neoplasias, transplantes e imunossupressão foi publicado por Penn e cols. em 1969<sup>3</sup>. Posteriormente, várias publicações confirmaram o aumento de incidência de neoplasias na população transplantada<sup>4-9</sup>. Se, por um lado, os avanços farmacológicos na terapia imunossupressora garantiram um controle mais efetivo da rejeição aguda e ampliaram a sobrevivência dos pacientes a curto prazo, por outro, as incidências de certas neoplasias constituíram um dos principais fatores limitantes a longo prazo, desses pacientes<sup>2,10</sup>.

Em pacientes transplantados, o risco de desenvolver neoplasias é cerca de três a quatro vezes maior que a população geral, porém para certos tipos de neoplasias esse risco aumenta até várias centenas de vezes<sup>2,7</sup>. O tempo médio de aparecimento de neoplasias pós-transplante varia de doze a dezoito meses, sendo estimada a incidência de 1% a 2% dessas doenças a cada ano<sup>1</sup>. Os tumores de pele e lábios são os que predominam nos pacientes com transplantes. Muitas das neoplasias malignas encontradas na população geral (pulmão, próstata, mama, cólon), contudo, não apresentam aumento de incidência na população transplantada submetida a imunossupressão<sup>2</sup>.

Nos transplantados observa-se aumento da frequência de alguns tumores relativamente raros na população geral, incluindo linfomas não Hodgkin e distúrbios linfoproliferativos, atualmente agrupados sob a denominação de distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPT). A origem dos DLPT é incerta, porém acredita-se que possa depender de proliferação monoclonal ou policlonal de linfócitos B, com a participação de infecção pelo vírus Epstein-Barr. Outras neoplasias além das citadas têm incidência aumentada nos transplantados, como o sarcoma de Kaposi, carcinomas renais, carcinomas *in situ* do colo uterino, carcinomas hepatobiliares, carcinomas anogenitais e outros sarcomas.

Com relação aos tumores de pele e lábios, em pacientes submetidos a transplante, características incomuns à população geral são observadas, como maior proporção de carcinomas espinocelulares com relação aos carcinomas basocelulares<sup>11</sup>. Outras características incomuns são ocorrência de tumores em múltiplas topografias, freqüente associação com sarcoma de Kaposi e incidência em pacientes mais jovens<sup>12,13</sup>. Ocorrência

em idades mais precoces do que na população geral também se verificam com neoplasias anogenitais<sup>2</sup>. Em relação aos DLPT, associação com infecções pelo vírus Epstein-Barr, foram observados: envolvimento de sítios extraganglionares e acentuada predileção para o envolvimento cerebral e do órgão transplantado<sup>12-18</sup>.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo observacional de uma série de 129 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico no Programa de Transplante Cardíaco da disciplina de cirurgia cardiovascular da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo, no período compreendido entre novembro de 1986 e setembro de 2002. Desse total de pacientes inicialmente considerados, 23 deles morreram por diferentes causas antes de completar um mês de pós-operatório, sendo por isso excluídos do estudo. Os 106 pacientes que efetivamente fizeram parte do estudo eram: 87 masculinos e dezenove femininos, com idade média à época do transplante de 43,7 anos (com amplitude de doze a 64 anos).

O transplante foi indicado para o tratamento das seguintes cardiopatias em fases terminais: cardiomiopatia dilatada idiopática - 44 (41,5%) pacientes; cardiomiopatia chagásica - 31 (29,2%); cardiomiopatia isquêmica - 23 (21,6%); cardiomiopatia periparto 3 (2,8%); outras cardiomiopatias cinco (4,7%) (um cardiomiopatia hipertrófica; um cardiomiopatia congênita; um cardiomiopatia valvular; um cardiomiopatia virótica; um cardiomiopatia pós-radioterapia). Em cinco pacientes havia história de tabagismo importante. Todos os pacientes foram submetidos à terapia imunossupressora de manutenção com esquema tríplice, ciclosporina A, azatioprina e corticosteróide. Durante esse período, dois pacientes receberam ortoclone (OKT-3) para tratamento de rejeição. O tempo médio de acompanhamento pós-transplante foi de 62,5 meses (amplitude de dois meses a 192 meses).

Terapia imunossupressora - O protocolo de imunossupressores utilizado consistiu na administração de esquema tríplice com ciclosporina A, azatioprina e corticosteróide, conforme mostra a tabela 1.

**Observações:** nos portadores de doença de Chagas, ou naqueles que desenvolveram diabetes ou psicoses como complicações do uso de prednisona, a droga foi suspensa no segundo ou terceiro mês de pós-operatório; a terapia de indução não foi utilizada; apenas dois pacientes fizeram uso de OKT-3 para tratamento de episódios de rejeição; nos episódios de rejeição moderada/grave: metilprednisona 1g IV/dia durante três dias seguido de prednisona 0,5 - 1mg/kg/dia até normalização da biópsia.

Monitorização da rejeição - Os pacientes foram rotineiramente submetidos a biópsias endomiocárdicas, realizadas de acordo com o seguinte esquema: uma vez por semana no primeiro mês; de quinze em quinze dias no segundo mês; uma vez por mês até completar seis meses,

e a cada dois meses até completar um ano. Biópsias adicionais foram realizadas quando alterações clínicas ou achados em testes objetivos (exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma) sugerissem rejeição do órgão.

Dos 106 pacientes analisados, 23 pacientes (21,6%) desenvolveram neoplasias. O tempo médio de acompanhamento desses últimos foi de 73,1 meses (amplitude de onze e 192 meses).

A média de idade dos pacientes à época do transplante foi de 52,04 anos (intervalo de 29 a 62 anos). Entre os pacientes que desenvolveram neoplasias, 22 (95,6%) eram do sexo masculino e apenas um paciente (4,4%) pertencia ao sexo feminino. As indicações para o transplante nos pacientes que desenvolveram neoplasias

## RESULTADOS

Características dos pacientes - O perfil clínico dos pacientes que desenvolveram neoplasias é mostrado na tabela 2.

Tabela 1 – Protocolo de imunossupressão

Medicação	Dosagem inicial	Dosagem de manutenção
Ciclosporina A	Dose de 4-6 mg/Kg de peso por dia, iniciada no quarto dia de pós-operatório, ajustada com base em níveis plasmáticos (variação de 200-300 ng/ml nos três primeiros meses).	Manutenção de níveis plasmáticos entre 100-200 ng/ml entre o 4-8 meses e 100-150 ng/ml nos meses seguintes.
Azatioprina	Dose de 2-2,5 mg/kg de peso/dia via oral precedidos de 4 mg/kg de peso no pré-operatório imediato, com doses mais baixas na vigência de leucopenia, trombocitopenia ou disfunção hepática.	
Metilprednisolona	Iniciada no período intra-operatório na dose de 500 mg IV seguida de 750 mg a 1/g até o terceiro dia pós-operatório.	
Prednisona	Dose de 1-1,5 mg/kg de peso/dia por via oral a partir do quarto dia de pós-operatório	Dose mínima de 10 mg/dia aos seis meses e em dose mínima diária ou sem uso da droga em um ano de pós-operatório.

Tabela 2 – Perfil clínico de pacientes que desenvolveram neoplasias

Nº do paciente	Idade (anos)	Sexo	Miocardiopatia	Tabagismo	Extensão da doença	Intervalo transplante/diag (meses)	Tipo histológico	Tratamento	Sobrevida pós-transplante (meses)	Evolução
1	47	M	Dilatada	N	Localizada	116	BSC Pele	Cirúrgico	192	Vivo
2	59	M	Dilatada	N	Localizada	75	CEC Pele	Cirúrgico	168	Vivo
3	54	M	Dilatada	N	Localizada	24	BSC Pele	Cirúrgico	48	Óbito
4	55	M	Dilatada	N	Localizada	48	CEC Pele	Cirúrgico	143	Vivo
5	62	M	Dilatada	S	Localizada	43	CEC Pele	Cirúrgico	93	Óbito**
6	55	M	Isquêmica	S	Localizada	58	BSC Pele	Cirúrgico	98	Óbito**
7	49	M	Hipertensiva	N	Localizada	23	CEC Pele	Cirúrgico	45	Óbito**
8	56	M	Isquêmica	S	Localizada	43	BSC Pele	Cirúrgico	83	Vivo
9	50	M	Chagásica	N	Localizada	55	CEC Pele	Cirúrgico	72	Vivo
10	56	M	Dilatada	N	Localizada	63	BSC Pele	Cirúrgico	72	Vivo
11	59	M	Dilatada	N	Localizada	5	CEC Pele	Cirúrgico	57	Vivo
12	48	M	Dilatada	N	Localizada	89	CEC Pele	Cirúrgico	144	Vivo
13	55	M	Isquêmica	S	Localizada	60	CEC Pele	Cirúrgico	78	Vivo
14	43	M	Dilatada	S	Localizada	79	DLPT/CEC	Quimiot	84	Óbito/Ca
15	60	M	Dilatada	S	Avançada	50	Pulmão	Radiot	70	Óbito/Ca
16	47	M	Isquêmica	N	Avançada	17	Adenoc Próstata	Cirúrgico	29	Óbito/Ca
17	55	M	Isquêmica	S	Avançada	22	Adenoc Próstata	Cirúrgico	44	Óbito/Ca
18	60	M	Isquêmica	S	Avançada	19	Adenoc	*	22	Óbito/Ca
19	56	M	Chagásica	N	Avançada	36	CEC/esôfago	Radiot	38	Óbito/Ca
20	58	M	Dilatada	N	Avançada	9	Adenoc Mama	Quimiot	11	Óbito/Ca
21	45	M	Dilatada	N	Avançada	11	Adenoc	*	11	Óbito/Ca
22	29	F	Pos - Parto	N	Localizada	75	DLPT	&	75	Óbito**
23	39	M	Dilatada	S	Localizada	39	DLPT	&	57	Óbito/Ca

\* tratamento de suporte, & diagnóstico por necropsia, \*\* óbito por outras causas que não neoplasias. BSC- carcinoma basocelular; CEC – carcinoma espinocelular; Adenoc- adenocarcinoma; Quimiot - quimioterapia; Radiot - radioterapia

foram para o tratamento das seguintes cardiopatias: cardiomiopatia dilatada idiopática, doze pacientes (52,1%); cardiomiopatia isquêmica, sete pacientes (30,4%); cardiomiopatia chagásica, dois pacientes (8,6%); cardiomiopatia pós-radioterapia, um paciente (4,3%); e cardiomiopatia hipertrófica, um paciente (4,3%). O tempo médio entre os transplantes e a detecção da neoplasia foi de 44,9 meses (intervalo de dois a 116 meses).

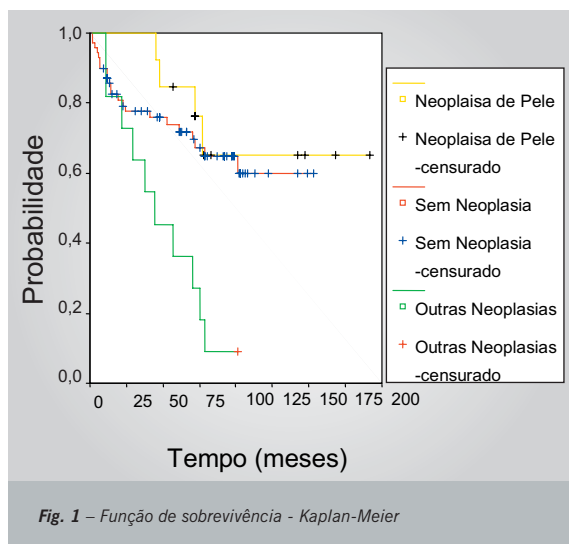
A distribuição de frequências e os tipos de neoplasias encontradas são mostradas na tabela 3.

**Tabela 3 – Distribuição de frequências segundo os tipos de neoplasias**

Neoplasia	Tipo histológico	Nº de casos	%	
Pele	Carcinoma espinocelular	8	34,8%	
	Carcinoma basocelular	5	21,7%	
Tumores Sólidos	Próstata	Adenocarcinoma	2	8,6%
	Pulmão	Carcinoma epidermóide	1	4,3%
	Mama	Adenocarcinoma	1	4,3%
	Esôfago	Carcinoma epidermóide	1	4,3%
	Adenocarcinomas *		2	8,6%
DLPT		3	13,4%	
Total		23	100%	

\* Dois pacientes apresentaram adenocarcinomas metastáticos cujos sítios primários não foram localizados

Sobrevivência dos pacientes - A sobrevida dos pacientes transplantados é analisada através da função de sobrevivência obtida pelo estimador de Kaplan-Meier. Na figura 1, a função de sobrevivência é apresentada separadamente para os indivíduos “sem neoplasia”, “com neoplasia de pele” e “com outras neoplasias” (tumores sólidos e DLPT). Nessa figura observa-se que a probabilidade de sobrevivência é maior para os indivíduos “com neoplasia de pele” e “sem neoplasia” do que os “com outras neoplasias”.



Estimativas pontuais e intervalares do tempo médio de vida (em meses) após os transplantes cardíacos, calculados utilizando o estimador Kaplan-Meier, encontram-se na tabela 4. O tempo de vida média estimada para indivíduos “com outras neoplasias” apresenta uma diferença considerável em relação aos indivíduos “sem neoplasia” e “com neoplasia de pele”.

**Tabela 4 - Estatísticas para o tempo de sobrevivência após transplante cardíaco**

Fatores	Média	Intervalo de confiança (95%)	
	(meses)	Limite inferior	Limite superior
Com outras neoplasias	48,82	31,96	65,67
Sem neoplasia	107,37	91,84	122,90
Com neoplasia de pele	146,95	110,57	183,33

## DISCUSSÃO

Pelos relatos da literatura médica, a incidência de neoplasias malignas que surgem em pacientes submetidos a transplantes cardíacos situa-se entre 1% e 2% ao ano. Os tumores cutâneos são os que se desenvolvem com maior frequência em pacientes portadores de órgãos transplantados e incluem os carcinomas espinocelulares (de células escamosas), carcinomas de células basais, melanomas e carcinomas de células de Merkel<sup>19-22</sup>. Em segundo lugar em termos de frequência vêm as doenças linfoproliferativas pós-transplante, DLPT. Seguindo esses dois tipos de tumores, que constituem a maioria dos tumores malignos de novo vistos em receptores de transplantes, estão os tumores de órgãos sólidos<sup>23-28</sup>. As neoplasias de órgãos sólidos são classificadas em dois grupos: neoplasias que são encontradas com frequência similar àquelas de grupos comparáveis da população geral, que incluem carcinoma de pulmão, carcinoma da mama, câncer de próstata e do cérebro, e neoplasias encontradas com maior incidência, que incluem carcinoma de células renais (em receptores de transplantes renais) e neoplasias genitais em pacientes do sexo feminino como câncer do colo de útero, carcinomas perianais/anaís e carcinomas da vulva<sup>2</sup>. Dados estatísticos mais recentes mostram que o carcinoma do cólon ocorre com frequência maior em receptores de órgãos transplantados do que na população geral<sup>29</sup>, e o câncer de ovário é a única neoplasia identificada em menor incidência na população de pacientes transplantados em relação à população geral<sup>30-33</sup>.

Nesta pequena série de 106 pacientes submetidos a transplante cardíaco, a incidência de neoplasias malignas foi de 1,35% ao ano, e predominaram em frequência os carcinomas de pele do tipo não-melanomas que corresponderam a 56,5% dos casos de neoplasias encontradas, que coincidem com os relatados na literatura médica internacional. A exposição excessiva à luz solar é

um fator de risco para desenvolvimento de câncer de pele, como demonstrado em diversos estudos que apontam um incremento de cerca de 21 vezes no risco de câncer em áreas da pele excessivamente expostas ao sol<sup>12,16,17,21-23</sup>. Essa frequência de carcinomas de pele nesta série pode ter ligação com as características climáticas do Brasil, onde observamos dias ensolarados a maior parte do ano. De fato, os dados estatísticos do Ministério da Saúde informam que o câncer de pele é o tipo de tumor de maior incidência no Brasil, com risco estimado em 2005 de 62 casos a cada cem mil homens, e de sessenta a cada cem mil mulheres<sup>33</sup>.

As doenças linfoproliferativas pós-transplante, DLPT, são o segundo tipo de neoplasia que mais se desenvolvem em receptores de transplantes<sup>34-36</sup>. A maioria dos casos de DLPT se apresenta durante o primeiro ano após o transplante e parece estar relacionada ao vírus Epstein-Barr (EBV). A minoria dos casos de DLPT que são soronegativos para EBV apresenta-se igualmente distribuída em um período de dez anos após o transplante<sup>37-40</sup>. Na apresentação da DLPT pode haver predominância de células T ou células B com padrão monomórfico ou polimórfico<sup>36</sup>. A forma mais benigna, freqüentemente descoberta de modo incidental em pacientes transplantados pediátricos, se apresenta na forma de hiperplasia das amídalas. A DLPT pode se desenvolver em um único sítio anatômico ou em múltiplos sítios, podendo envolver órgãos sólidos ou linfonodos, ou ainda variar histologicamente de lesões hiperplásicas a linfomas<sup>36,41-44</sup>.

Alguns fatores associados a um melhor prognóstico são: pacientes mais jovens na apresentação da doença, DLPT localizada em um único sítio anatômico, acometimento limitado ao enxerto e pacientes nos quais possam ser reduzidas as doses de imunossupressores<sup>45</sup>. A presença de envolvimento do sistema nervoso central, por outro lado, comporta prognóstico reservado<sup>46,47</sup>. Alguns estudos demonstram que pacientes soronegativos para EBV nos quais se utilizou OKT-3 como terapia imunossupressora de indução possam correr maior risco para desenvolvimento de DLPT<sup>45,48,49</sup>.

Em nosso estudo, três pacientes desenvolveram DLPT (13,04% de todas as neoplasias diagnosticadas). Em um paciente que evoluiu para óbito por outras complicações (rejeição aguda, infecção por *P. carini* e coagulação intravascular disseminada) havia acometimento por DLPT do mediastino, hiperplasia reacional com expressão para o vírus Epstein-Barr e infiltrado linfomononuclear atípico presente no parênquima esplênico.

Outro paciente que evoluiu para o óbito enquanto se elaborava o diagnóstico teve confirmação de DLPT obtida por necropsia, que constatou o envolvimento do fígado, com pesquisa de EBV positiva. Um terceiro paciente apresentou quadro de extensa infiltração da mucosa anorretal cuja biópsia com estudos histopatológico e imuno-histoquímico resultou no diagnóstico de DLPT com

padrão de linfoma B polimorfo. Esse paciente também apresentou pesquisa positiva para vírus Epstein-Barr.

Com relação aos tumores sólidos, esses foram mais freqüentes do que as DLPT, correspondendo a 30,1% das neoplasias diagnosticadas. Dentre os sete tipos de neoplasias que se desenvolveram nessa população submetida a transplante cardíaco, dois foram adenocarcinoma de próstata, um carcinoma epidermóide de pulmão, um adenocarcinoma de mama, um carcinoma de esôfago e dois pacientes se apresentaram com neoplasia metastática disseminada (adenocarcinoma) cujo sítio primário não foi detectado. Fatos relevantes nos pacientes que desenvolveram câncer de próstata foram o surgimento em período relativamente precoce após o transplante (intervalo médio de 19,5 meses); média de idade inferior (52 anos) aos pacientes com câncer de próstata da população geral (72 anos)<sup>26</sup> e baixa sobrevida após o diagnóstico (média de 36,5 meses).

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais freqüente em homens da população geral e a terceira mais freqüente em homens da população de transplantados. Os carcinomas de pulmão e do esôfago encontravam-se em estágio avançado quando foram diagnosticados. Em pacientes transplantados, o câncer de pulmão possui comportamento biológico agressivo, com disseminação metastática precoce e conseqüente estágio avançado por ocasião do diagnóstico<sup>5,9,24</sup>. O câncer de mama, de forma semelhante a outras neoplasias observadas em transplantados, ocorre em pacientes com idade inferior à da população geral e possui um comportamento biológico mais agressivo. Além disso, uma porcentagem maior de homens com câncer de mama tem sido identificada na população de transplantados do que na população geral<sup>50,51</sup>.

Candidatos a transplantes com história progressiva de câncer de mama ou com câncer de mama ativo são comumente encontrados<sup>52,53</sup>. Um estudo recente examinou pacientes candidatos a transplantes que foram portadores de câncer de mama e submetidos a intervenções curativas apropriadas, tendo como base o estágio do tumor<sup>53</sup>. Todos os pacientes aguardaram cinco ou mais anos antes de serem submetidos ao transplante. Os pacientes com neoplasias em estágio I ou II demonstraram taxa de recorrência de 5% a 8%, enquanto os de estágio III exibiram taxa de recorrência de 64%<sup>53</sup>. Os resultados desse estudo sugerem que na presença de estágio III ou maior de câncer de mama há contra-indicação absoluta para transplante, enquanto pacientes com história progressiva de câncer de mama com estágio I ou II submetidos a tratamento curativo apropriado e um prolongado período de espera podem ser candidatos a transplante.

Em nosso estudo houve um caso de adenocarcinoma de mama em paciente do sexo masculino com história progressiva de câncer de mama tratado com ressecção cirúrgica associado a radioterapia. A neoplasia foi considerada curada e o transplante cardíaco foi indicado

para tratamento de cardiomiopatia pós-radioterapia em fase terminal. Houve recorrência do tumor de mama nove meses após o transplante. Todos os pacientes que desenvolveram tumores em órgãos sólidos faleceram em decorrência das neoplasias.

É importante fazer menção a um estudo de autores nacionais que examinou a incidência e características de neoplasias após transplante cardíaco indicado para o tratamento da doença de Chagas crônica, comparado a transplante cardíaco realizado em decorrência de outras miocardiopatias<sup>54</sup>. Nesse estudo abrangendo 91 pacientes, dezesseis eram portadores de cardiomiopatia chagásica. Seis desses dezesseis pacientes (37,5%) desenvolveram neoplasias malignas (três casos de doença linfoproliferativa pós-transplante, sarcoma de Kaposi em dois e um carcinoma de células escamosas), detectadas durante o seguimento clínico pós-transplante por um período de  $25,3 \pm 2,1$  meses, em contraste com dois dos 75 pacientes (2,7%) do grupo de cardiomiopatia não-chagásica que apresentaram neoplasias (um caso de doença linfoproliferativa pós-transplante e um caso de schwannoma afetando a pele), após um seguimento clínico pós-transplante de  $34,6 \pm 3,6$  meses, concluindo que há maior incidência de neoplasias malignas em pacientes com cardiomiopatia chagásica submetidos a transplante cardíaco.

No presente estudo de 106 pacientes submetidos a transplante cardíaco, em 31 (29,2%) a indicação do transplante se deu por cardiomiopatia chagásica crônica, e desses, apenas dois (6,4%) desenvolveram neoplasia (um câncer de pele e um câncer de esôfago).

Um consenso sobre vigilância de neoplasias em pacientes portadores de órgãos transplantados foi recentemente publicado no *American Journal of Transplantation*<sup>54</sup>. As recomendações incluem: a

realização de radiografia do tórax uma vez ao ano, e em pacientes do sexo feminino com idade superior a dezoito anos, exame ginecológico com teste de Papanicolaou para detectar a presença de displasia cervical ou câncer; mamografias a cada dois anos, a partir dos quarenta anos nas pacientes de alto risco e, a partir dos cinquenta anos de idade nas de menor risco para câncer de mama; colonoscopia inicial a partir de cinquenta anos de idade e, posteriormente, a cada cinco anos, ou na presença de sintomas ou de sangue oculto nas fezes; todos os pacientes portadores de colangite esclerosante primária devem ser submetidos a colonoscopia anualmente na presença de doença intestinal crônica; na presença de polipose intestinal os receptores de órgãos transplantados devem ser submetidos a colonoscopia a cada seis meses até a eliminação dos pólipos, quando esse intervalo pode ser aumentado; exame anual da próstata incluindo toque digital e dosagens de PSA; exame físico rigoroso da superfície corpórea para detectar a presença de lesões cutâneas ou o surgimento de novas lesões. Outras recomendações podem ser feitas, como evitar exposição excessiva à luz solar, o uso de cremes com filtros protetores solares e orientações para o auto-exame da pele.

Com base na série de pacientes estudada conclui-se: A incidência de neoplasias em pacientes transplantados cardíacos é alta, comparada à população geral.

As neoplasias de pele nesse grupo são as mais freqüentes e, ao contrário do que se observa na população geral, predomina o carcinoma espinocelular.

A incidência de doenças linfoproliferativas no grupo analisado não foi tão predominante como os relatados na literatura médica.

Ao contrário das neoplasias de pele, os tumores sólidos e as doenças linfoproliferativas pós transplante podem ser importantes causas de óbito nesse grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Hosenpud JD, Nvick RJ, Breen TJ et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 805-15.
- Penn I. Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression, *Drug Safety* 2000; 23(2): 101-13.
- Penn I, Hammond W, Bretschneider L et al. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplantation Proc* 1969; 1: 106-12.
- Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S328-S336.
- Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC et al. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 60: 1783-9.
- Bieber CP, Hunt SA, Schwinn DA et al. Complications of long term survivors of cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1981; 13(1): 207-11.
- Penn I. Solid tumors in cardiac allograft recipients. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1550-60.
- Chen JM, Barr MJ, Chadburn A et al. Management of lymphoproliferative disorders after cardiac transplantations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 57-8.
- Rinaldi M, Pellegrini C, Darmini AM et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 696-701.
- Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 31: 175.
- Hartevelt MM, Bouwes-Bavinck JN, Koote AM et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49 (3): 506-9.
- Penn I. De novo cancers in organ allograft recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 1995; 3: 188-96.
- Mullen DL, Silberberg SG, Penn I et al. Squamous cell carcinoma of the skin and lip in renal homograft recipients. *Lancet* 1989; 2 (8656): 224-5.
- Lennard L, Thomas M, Harrington C et al. Skin cancer in renal transplant patients is associated with increased concentrations of 6-thioguanine nucleotide in red blood cells. *Br J Dermatol* 1985; 113: 723-9.
- Hanto DW. Classification of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative diseases: implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. *Ann Rev Med* 1995; 46: 381-94.

16. Penn I. The problem of cancer in organ transplant recipients: an overview. *Transplant Sci* 1994; 4: 23-32.
17. Penn I. Malignancy after immunosuppressive therapy: how can the risk be reduced? *Clin Immunother* 1995; 9: 207-18.
18. Sklarin NT, Dutcher JP, Wiernik PH. Lymphoma following cardiac transplantation: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 37: 105-11.
19. Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, Daller JA, Shahinian VB. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66: 383-9.
20. Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003; 3: 1481-7.
21. Sheil AGR. Skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Sci* 1994; 4: 42-5.
22. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant* 1997; 2: 28-32.
23. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1383-4.
24. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1623-6.
25. Woodle ES. Post-transplant outcomes for recipients with previous cancer: IPITTR. Program and abstracts from the ASTS 3<sup>rd</sup> Annual Winter Symposium; January 24-26, 2003; Miami, Florida.
26. Garnick MB: Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 804-18.
27. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Ficher SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac – transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-8.
28. Nalesnik MA, Makowka L, Starzl TE. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988; 25: 365-472.
29. Port F. Standardized incidence ratio: the rate of de novo malignancies by site and transplanted organ compared to population-based controls. Presented at the 3<sup>rd</sup> Annual ASTS Winter Symposium; January 24-26, 2003; Miami Beach, Florida.
30. Molmenti EP, Molmenti H, Weinstein J et al. Syndromic incidence of ovarian carcinoma after liver transplantation, with special reference to antecedent breast cancer. *Dig Dis Sci* 2003; 76: 741-3.
31. Buell JF, Woodle ES. Syndromic incidence of ovarian cancer: is breast cancer an antecedent risk? *Liver Transplantation* 2004; 10: 156-7.
32. Boardman RE, Gross TG, Hanaway MJ et al. De novo ovarian cancer post solid organ transplantation. *AM J Transplantation* 2003; 3 (suppl 5): 188.
33. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. INCA, 2003, Rio de Janeiro.
34. Buell JF, Gross TG, Beebe TM et al. Cancer after renal transplantation. *Cancer and the Kidney*. Eds. Cohen E. New York: Oxford University Press, 2004.
35. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M, Rudich SR, Woodle ES. Malignancies associated with liver transplantation. In: Busuttill RW, Klintmalm GB (eds). *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co., 2004. In press.
36. Feng S, Buell JF, Cherikh WS et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation*. 2002; 74: 1657-63.
37. Imashuku S, Teramura T, Tauchi H et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Baar virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2004; 89: 183-8.
38. Niller HH, Salamon D, Ilg K et al. EBV-associated neoplasms: alternative pathogenetic pathways. *Med Hypotheses* 2004; 62: 387-91.
39. Ranganathan S, Jaffe R. Is there a difference between Hodgkin's disease and a Hodgkin's-like post-transplant lymphoproliferative disorder, and why should that be of any interest? *Pediatric Transplant* 2004; 8: 6-8.
40. Baudouin V, Dehee A, Pedron-Grossetete B et al. Relationship between CD8+ T=cell phenotype and function, Epstein-Barr virus load, and clinical outcome in pediatric renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2004; 77: 1706-13.
41. Aull M, Trofe J, Alloway RR et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients post-transplant lymphoproliferative disorder: a report from the Israel Penn Transplant Tumor Registry. *Transplantation* 2004; in press.
42. Merchen T, Gupta M, First MR et al. PTLD following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3(suppl5): 157.
43. Hanaway MJ, Buell JF, Gross TG et al. Effects of PTLD-sites of presentation on survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(suppl5): 187.
44. Hanaway MJ, Buell JF, Gross TG et al. Effect of sites of presentation of PTLD markedly influences survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; (suppl 8): 521.
45. Ganschow R, Schulz T, Meyer T, Broering DC, Burdelski M. Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver graft recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 198-203.
46. Castellano-Sanchez AA, Li S, Qian J, Lagoo A, Weir E, Brat DJ. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 246-53.
47. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ et al. Post transplant lymphoproliferative disorder: the significance of central nervous system involvement. *Am J Transplant* 2002; 2 (suppl3): 373.
48. Green M, Webber S. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 1471-91.
49. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinn LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1289-93.
50. Buell JF, Hanaway MJ, Trofe J et al. De novo breast cancer in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1778-9.
51. Boardman RE, Woodle ES, Gross TG et al. De novo breast cancer post solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(suppl 8): 449.
52. Friedman AL, Muthiah C, Beebe TM, Woodle ES, Buell JF. Collective experience with renal transplantation from donors with a history of breast cancer. *Am J Transplant* 2003; 3 (suppl 5): 288.
53. Buell JF, Aktan LO, Beebe TM et al. Recurrence risk of pré-existing breast cancer after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2003; (suppl 5): 284.
54. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1988 Apr; 17(4): 399-405.