

> REVISIÓN

Cáncer broncogénico y trasplante pulmonar

Marina Blanco Aparicio, Carmen Montero Martinez, Hector Vereza Hernando

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un problema importante de salud en España. Cada año se diagnostican 20.000 casos nuevos y causa la muerte a 17.000 personas. En el Mundo industrializado es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre y la cuarta en la mujer¹. En las últimas dos décadas se observa que la tendencia es a disminuir en el hombre pero a aumentar en la mujer a un ritmo de 2, 4% cada año, con variación según zonas geográficas².

El principal factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad es el hábito de fumar. El riesgo es 20-30 veces mayor en fumadores y recientemente también se observó que en los no fumadores con exposición al humo de tabaco de sus cónyuges se incrementaba el 20 % la probabilidad de padecer la enfermedad. Otros factores de riesgo son agentes exposicionales (asbesto, sílice, radón etc.) así como causas genéticas y las situaciones prolongadas de inmunosupresión.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los trasplantes de órganos sólidos son las causas más frecuentes de inmunosupresión prolongada y este grupo de población está aumentando. En pacientes con SIDA o portadores de VIH se ha demostrado un aumento de la incidencia de sarcoma de Kaposi, linfoma y cáncer de cérvix, pero existen dudas sobre el incremento de otros tipos de tumores. Así la incidencia de cáncer de pulmón oscila entre el 1,4 y el 4,5 y no se ha demostrado relación con el grado de inmunosupresión ni con el padecimiento previo de infecciones oportunistas. En las publicaciones iniciales sobre cáncer

de pulmón en pacientes con SIDA había un incremento en la incidencia de este tumor pero no se había contemplado el hábito de fumar, que es más frecuente en esta población. Las aportaciones más recientes demuestran que casi el 100% de los pacientes con SIDA o VIH son fumadores y por ello el tabaco podría ser un factor de confusión y no hay razones suficientes para atribuir a esta enfermedad el aumento de la incidencia de cáncer de pulmón³.

En los pacientes trasplantados⁴ es bien conocido que la incidencia de neoplasias está aumentada debido fundamentalmente a la intensidad de la inmunosupresión y el papel carcinógeno de determinados virus como el virus de Epstein-Barr (EBV), virus herpes (HHV-8) y papiloma virus humano (HPV). Por otra parte, a medida que han mejorado las pautas inmunosupresoras y se ha logrado disminuir el rechazo se ha alcanzado un aumento de la supervivencia y, por consiguiente, de la incidencia de tumores. De hecho se habla de las neoplasias en el trasplante como "el precio de la inmunosupresión".

Las principales neoplasias en esta población son las enfermedades linfoproliferativas durante el primer año postrasplante y los tumores de piel (principalmente carcinoma espinocelular) en los supervivientes a partir del 5º año. También se encuentra marcadamente incrementada la frecuencia de carcinoma in situ de cuello uterino, cáncer anogenital, carcinoma de vías urinarias, cáncer de faringe, laringe o cavidad oral, entre otros⁵. Sin embargo, los cánceres más comunes en la población general como el pulmón, mama, próstata o colon están sólo ligeramente incrementados^{4,6}.

Correspondencia: Marina Blanco Aparicio
Servicio de Neumología
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Xubias de Arriba s/n, A Coruña

Correo electrónico: mba@mun-do-r.com

La frecuencia de cáncer en trasplante renal o cardiaco es de aproximadamente 6%, pero debido al relativo corto periodo de seguimiento la frecuencia de neoplasias después del trasplante pulmonar no se conoce bien⁷. El Registro Internacional ha comunicado una incidencia de malignidad a 1 año de seguimiento después del trasplante pulmonar de 5.2%, correspondiendo aproximadamente un 50% a enfermedades linfoproliferativas⁸. Sin embargo, pocos estudios hasta la fecha han proporcionado información sobre carcinoma broncogénico en los receptores de trasplante de órganos sólidos y, en especial, en trasplante pulmonar.

INCIDENCIA DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO EN TRASPLANTADOS DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Es muy difícil definir la prevalencia o incidencia de carcinoma broncogénico en una cohorte de pacientes trasplantados, ya que es una población que en un periodo de seguimiento de 10 años más de la mitad mueren por otras causas, fundamentalmente rechazo crónico y complicaciones infecciosas. La incidencia de carcinoma broncogénico después de trasplante de órganos sólidos permanece controvertida, pero en general es baja. Esta opinión es compartida por muchas series que sugieren que la incidencia no está aumentada comparada con población general ajustada por edad, tabaco y sexo en receptores de riñón, hígado o pulmón⁹⁻¹². Sin embargo, algunos autores encontraron una frecuencia especialmente elevada en receptores de trasplante cardiaco oscilando entre 0.6% y 4.1%¹³⁻¹⁸, pero parece estar sólo ligeramente aumentada con respecto a la población general. Penn y cols¹⁰ describen 397 carcinomas de pulmón en una serie de 7248 tumores en receptores de trasplante de diversos órganos sólidos pertenecientes al Registro de Tumores en trasplante de Cincinnati. De estos 548 eran trasplantados cardiacos y 35 (6.4%) desarrollaban cáncer de pulmón. De Perrot y cols¹⁹ en una muestra constituida por 3374 trasplantes de diversos órganos sólidos realizados entre los años 1985 y 2000 y seguidos durante un periodo medio de 63 meses (rango 9-126 meses) encontraron una incidencia total 0.3%, siendo para riñón 0.2%, hígado 0.3%, pulmón 0.3% y corazón 0.6%.

Las mayores tasas encontradas en general en trasplante cardiaco se han atribuido a que los receptores pertenecen a un grupo relacionado con alto riesgo debido a edad y alto consumo de tabaco. En este sentido los datos son

conflictivos de si el trasplante confiere mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón o si la incidencia es comparable con la de la población general con similares factores de riesgo²⁰.

Incidencia de carcinoma broncogénico en trasplante pulmonar

Aunque sería esperable una alta incidencia de cáncer de pulmón en esta población debido a la coexistencia de tabaquismo y tratamiento inmunosupresor, en realidad se cifra entre 0-3.4% después de trasplante unipulmonar y aumenta a 2-4% si se consideran solo los pacientes con enfisema y fibrosis^{7,16,19,21-27}.

Entre las series con menor incidencia figuran las de Spierkerkoeter y cols⁷ en la que desarrollaban carcinoma escamoso el 0.5% de 219 trasplantes de pulmón. En una serie más amplia²¹ constituida por 2168 trasplantados de pulmón (975 unipulmonar, 932 bipulmonar y 279 cardiopulmonar) se describe carcinoma broncogénico en 24 (1%), todos en pulmón nativo. Por otra parte autores como McAdams y cols²⁴ en un estudio sobre complicaciones que afectan al pulmón nativo después del trasplante unipulmonar comunicaban una frecuencia de carcinoma broncogénico de 3 (2.7%) en 111 receptores de trasplante pulmonar. Datos similares son los publicados por Dickson y cols²⁵ en 262 trasplantes pulmonares (131 unipulmonar y 131 bipulmonar) de los cuales desarrollaron cáncer de pulmón 9 (3.4%).

Teniendo en cuenta que en estudios de screening en población de alto riesgo^{28,29} la incidencia se ha cifrado entre 1-3%, se puede concluir que es similar a la encontrada en pacientes con trasplante de pulmón.

Incidencia de carcinoma broncogénico en pulmón explantado

El carcinoma broncogénico se considera una contraindicación estricta para el trasplante pulmonar. La excepción la constituye el carcinoma bronquioloalveolar, del que 3 grupos han comunicado sus resultados para estadio avanzado no reseccable confinado al pulmón³⁰⁻³². En un total de 10 pacientes 5 (50%) presentaban recurrencia después de 9 a 48 meses (media 23 meses) y los otros 5 permanecieron libres de enfermedad después de un seguimiento de 11 a 65 meses (media de 40 meses). Las neoplasias no detectadas en los pulmones ex-

plantados pueden complicar los resultados a corto y largo plazo del receptor de trasplante pulmonar. La frecuencia oscila entre 0.5% y 2% según las series 33-36. Stewart y cols³⁴ describen sólo 1 caso (0,5%) de adenocarcinoma entre 183 pulmones explantados. La experiencia en una serie de 214 trasplantes pulmonares consecutivos en el Transplant Center en Cleveland³⁵ durante el periodo 1991-2000 describe 4 casos (2%) de carcinoma oculto en los pulmones explantados, de los cuales 3 correspondían a adenocarcinomas y 1 carcinoma epidermoide. Los 3 pacientes trasplantados por enfisema con cáncer oculto estadio I no mostraron recurrencia a los 3 años al igual que lo referido por otros autores³³. Una serie más amplia³⁶ describe las características de 43 pacientes con carcinoma broncogénico detectado de forma incidental en los pulmones explantados, de los cuales 22 (51%) correspondían a estadio I, 14 (32.5%) estadio II-III y 7 (16%) eran carcinoma bronquioloalveolar multifocal. Solo 5 (12%) correspondían a carcinoma anaplásico de célula pequeña. Durante un periodo medio de seguimiento de 30 meses (3-120 meses) recidivaron el 23% en estadio I, el 64% en estadio II-III y el 57% de carcinoma bronquioloalveolar. Los pacientes en estadio I tuvieron una supervivencia a 5 años de 51%, muy similar a la supervivencia media del trasplante de pulmón. Sin embargo, los estadios II-III el 64% morían de recurrencia después de una media de 8 meses (4-16 meses) debido a metástasis diseminadas. En nuestro país Peñalver y cols³⁷ en una serie de 286 trasplantes de pulmón describen el hallazgo en los pulmones explantados de 2 carcinomas broncogénicos que correspondían a un adenocarcinoma en estadio IIA (T1N1M0) y un carcinoma bronquioloalveolar multifocal. Ambos pacientes fallecieron de metástasis generalizadas en un plazo de 16 y 6 meses respectivamente a pesar de la realización de trasplante bilateral.

La detección previa en determinados casos es difícil ya que los marcadores tumorales como el CEA no tienen valor como marcador de tumor oculto al estar elevado en enfermedades pulmonares en estadio final, especialmente FPI³⁸. Hasta el momento el PET no se ha incluido en el screening de neoplasia en candidatos a trasplante pulmonar.

Recidiva de carcinoma bronquioloalveolar

El carcinoma bronquioloalveolar constituye una indicación controvertida de trasplante pulmonar debido al conocido riesgo de recidiva en el pulmón trasplantado.

Garver y cols³¹ describen una serie de 7 casos de los cuales recidivaron 4 casos (57%) entre 10 y 48 meses. Los tres pacientes sin evidencia de recidiva tenían un seguimiento de 23, 43 y 56 meses. Zorn y cols³⁹ en una serie de 9 casos recidivaron 6 (67%) entre 9 y 49 meses y la recurrencia a los 5 años fue de 75%. No obstante, en ocasiones las recurrencias son de lento crecimiento a pesar del tratamiento inmunosupresor.

En aquellos casos seleccionados para trasplante es aconsejable realizar un estadiaje exhaustivo con TAC toraco-abdominal, RM cerebral, gammagrafía ósea, PET, repitiendo las mencionadas pruebas cada 3 meses durante la permanencia en lista de espera y deberían someterse a mediastinoscopia en el momento del trasplante con un plan para otro receptor si se detectan adenopatías metastásicas.

Transmisión por el pulmón del donante

La transmisión de células malignas por el donante es rara, pero puede suceder y resultar en cáncer metastásico en receptores de trasplante de órganos sólidos inmunosuprimidos⁴⁰⁻⁴⁶. En una serie del Registro de Tumores de Cincinnati⁴⁶ que incluía 22 pacientes que habían recibido un corazón y/o pulmón procedentes de donantes con historia de malignidad, se desarrollaban tumores malignos en 45% de los receptores, siendo la hipótesis más plausible la presencia de células malignas ocultas en el órgano trasplantado. El riesgo de una transmisión inadvertida de células malignas del donante parece depender del tipo y extensión del cáncer. Los tumores con mayor riesgo de transmisión (sobre 25%) son melanomas, coriocarcinomas, carcinoma de vejiga, renal, sarcomas, mielomas^{10,47}, pero ha sido documentada en una variedad de malignidades entre las cuales figura el cáncer de pulmón⁴⁸. De Perrot y cols¹⁹ describen en una etapa inicial del trasplante cuando el riesgo de transmisión no era tan conocido 1 caso de carcinoma broncogénico que apareció 6 semanas después de la cirugía y fue transmitido por el donante. Del mismo modo De Soyza y cols⁴⁹ describe un caso de cáncer de pulmón small-cell transmitido por el donante a un receptor con

FQ, que se manifestó 13 meses después del trasplante con enfermedad metastásica. Las técnicas de genética molecular revelaron que el tumor primario y las metástasis eran diferentes a los tejidos del receptor confirmando el origen del donante.

Esto puede tener mucha trascendencia en la liberalización de los criterios de los donantes > 55 años con carga tabáquica de > 20 paquetes/año¹⁹.

FACTORES DE RIESGO

En general, el cáncer de pulmón en receptores de un trasplante de éste órgano ha sido descrito típicamente en pacientes con fuertes factores de riesgo para la neoplasia antes del trasplante²⁶.

Tabaco: Constituye el principal factor de riesgo, aunque podría haber un ligero aumento de riesgo en trasplantados no fumadores⁵⁰. La mayoría de los casos están asociados con tabaquismo oscilando desde 85-90%^{19,21,51} hasta 100%²⁵. En una revisión de 12 casos de carcinoma broncogénico diagnosticados en 1735 receptores de trasplante pulmonar en España (datos no publicados) observamos que hasta 93% tenían historia de tabaquismo y 88% eran varones.

Edad: La edad media comunicada por distintos autores oscila entre 50 y 60 años^{21,25}. No se ha descrito cáncer de pulmón en los receptores de trasplante pulmonar jóvenes. En la literatura se ha descrito relación entre edad avanzada y riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en la población general.

Sexo: la mayoría de autores encuentran distribución similar en hombres y mujeres^{21,25}. Sin embargo, en España 86% de los carcinomas broncogénicos en trasplantados de pulmón suceden en hombres (datos no publicados) de forma similar a lo que sucede con la población general en nuestro país.

Tipo de trasplante: El trasplante unipulmonar constituye otro factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma broncogénico²¹ ya que éste es excepcional en el pulmón trasplantado⁴⁹. Dickson y cols²⁵ en una serie de 1297 trasplantes la incidencia de carcinoma broncogénico era de 6.9% en trasplante unilateral y 0% en trasplante bilateral durante un seguimiento medio de 52 meses. Este autor establece como principales factores de riesgo la edad, consumo acumulado de > 60 paquetes/año y trasplante unipulmonar.

Patología subyacente: En la población general la EPOC se ha descrito como factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón. De este modo la incidencia más alta sería esperable en los pacientes con trasplante unipulmonar debido a EPOC. No obstante, en algunas series la incidencia fue mayor en FPI, probablemente debido a la mayor frecuencia de trasplante unipulmonar en esta patología frente a predominio de trasplante bipulmonar en EPOC. La frecuencia oscila entre 2-3.7% en EPOC y 3.4-4% en FPI^{21,26}. En España de los pacientes con carcinoma broncogénico postrasplante el 50% la patología subyacente era FPI y el 37.5% enfisema reflejando, probablemente la mayor tendencia a realizar trasplante bipulmonar en enfisema en nuestro país. Esto hace que algunos autores propongan trasplante bipulmonar en pacientes con fuerte historia de tabaquismo²⁵.

Inmunosupresores: si el efecto de la inmunosupresión fuera directo en la producción de cáncer de pulmón la frecuencia sería por igual en el pulmón nativo y trasplantado y, sin embargo, es excepcional en el pulmón trasplantado. Teniendo en cuenta la coexistencia de otros factores de riesgo claramente implicados el papel de la inmunosupresión en el desarrollo de estos tumores no está claro.

Tiempo de seguimiento: A medida que aumenta el tiempo de seguimiento la probabilidad de desarrollar neoplasia aumenta. El tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico suele ser de 3-5 años, pero se han descrito casos tan precoces como a los 6 meses²¹.

RADIOLOGÍA

Desde el punto de vista radiológico la presentación es variada siendo la más frecuente en forma de nódulos o masas de bordes irregulares, no calcificadas, con o sin adenopatías hiliares/mediastínicas o atelectasias. El derrame pleural puede estar presente hasta en un 15% de los casos²¹. Un hecho destacable es que un alto porcentaje de las lesiones radiológicas podían observarse de un modo retrospectivo, siendo obviadas por diversos motivos (combinación de pequeño tamaño, solapamiento de costillas y baja densidad, mala interpretación de nuevos hallazgos radiológicos como progresión de fibrosis pulmonar o como neumonía o visualización de la lesión solo en proyección lateral). El intervalo de tiempo entre el estudio radiológico previo y detección radiológica era de 1 ½ -28 meses (media de 9 meses).

ESTIRPE HISTOLÓGICA Y ESTADIAJE

El carcinoma de células pequeñas es excepcional en los receptores de trasplante de pulmón, correspondiendo la mayoría de los casos a adenocarcinoma o carcinoma escamoso^{21,25,27}. En España el 88% pertenecían a las dos últimas estirpes histológicas.

A pesar de que se hacen muchos estudios radiológicos en el seguimiento de estos pacientes, el carcinoma broncogénico se diagnostica en un alto porcentaje en estadios avanzados. No obstante, los cánceres detectados en radiografías rutinarias de seguimiento tenían incidencias más bajas de estadios III-IV²¹. La distribución por estadios en 9 pacientes descritos por De Perrot y cols¹⁹ ha sido: IA 1 (11%); IB 2 (22%); IIB 2 (22%) IIIA 2 (22%) IIIB 1 (11%) IV 1 (11%).

TRATAMIENTO

El tratamiento es el estándar ya sea quirúrgico, radioterapia o quimioterapia. Si se requiere quimioterapia algunos autores aconsejan suprimir la azatioprina para evitar mielosupresión adicional. La reducción de la inmunosupresión que ha sido efectiva en enfermedades linfoproliferativas postrasplante, hay poca evidencia de que sea efectiva en otros tumores⁵². El porcentaje de pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico oscila entre 38%²¹ hasta el 67% según las series^{19,25} y el tratamiento exclusivamente sintomático entre 22 y 33%. Se han descrito recidivas hasta el 60% de los pacientes operados²⁵.

PRONÓSTICO

El pronóstico se relaciona con muchos factores siendo uno de los más importantes el estadio al diagnóstico. A pesar de que la presentación radiológica es similar a la de otros pacientes de alto riesgo, el curso de la malignidad parece ser más agresivo en receptores de trasplante y el pronóstico en general es malo. A pesar del tratamiento quirúrgico suelen detectarse metástasis precoces.

Arcasoy y cols²⁶ comunican una supervivencia a 1 y 2 años de 33% y 17%, respectivamente. Para Collins y cols²¹ la supervivencia media era de 7 meses (3 días-21 meses) y para Dickson y cols²⁵ de 25 meses (0.6-69 meses).

CONCLUSIONES

En resumen, el carcinoma broncogénico se desarrolla en el pulmón nativo de receptores de trasplante de pulmón fundamentalmente con enfisema y fibrosis pulmonar. La frecuencia oscila entre 0 y 3,4%, siendo similar a la de otras poblaciones de alto riesgo (mayores, fumadores con enfisema u otras enfermedades pulmonares crónicas). Los principales factores de riesgo son la edad, tabaco y trasplante unipulmonar. Sin embargo, el papel de la inmunosupresión en este tipo de neoplasia no está claro. El hallazgo radiológico más frecuente es nódulo o masa no calcificada y no es infrecuente que puedan observarse de forma retrospectiva. Se necesitarían más estudios para determinar si la realización de TAC de seguimiento resultaría en disminución de la mortalidad. La mayoría se diagnostican en estadios avanzados y se asocian con pobre pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer . J Clin* 2000; 50: 7-33.
2. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cancer de pulmón en el Area Sanitaria de A Coruña (Spain): incidencia, abordaje clínico y supervivencia.
3. Grulich A E, Leeuwen M T, Folster M O, Vajdic C M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (7): 59-67
4. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:1767
5. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221.
6. Kasiske B L, Snyder J J, Gilbertson D T, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905.
7. Spiekerkoetter E, Krug N, Hoepfer M, Wiebe K, Hamm M, Harringer W, et al. Prevalence of malignancies after lung transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1523-1524.
8. Trulock E P, Christie J D, Edwards L B, Boucek MM, Aurora O, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-four official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.
9. Kim MS, Kim SI, Kim YS, Oh CK, Park K. De novo cancer in transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 1651-2.
10. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S328-36.
11. Goldstein DJ, Austin JHM, Zuech N, Williams D L, Stoopler M B, Michler R E, et al. Carcinoma of the lung after heart transplantation. *Transplantation* 1996; 62:772-776.
12. Curtil A, Robin J, Tronc F, Ninet J, Boissonnat P, Champsaur G. Malignant neoplasms following cardiac trasnplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 12 : 101-6.
13. Fleming RH, Jennison SH, Naunheim KS. Primary bronchogenic carcinoma in the heart transplant recipient. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1300-1.
14. Johnson WM, Balduresson O, Gross TJ. Double jeopardy: lung cancer after cardiac transplantation . *Chest* 1998; 113: 1720-3.
15. Pham SM, Kormos RL, Landreneau R J, Akihiko K, González-Cancel I, Hardesty R L, et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1623-6.
16. Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR, Burke M, Khaghani A, Yacoub MH. Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1190-7.
17. Delcambre F, Pruvot FR, Ramon P, Noel C, Pol A, Jaillard-Thery S, et al. Primary bronchogenic carcinoma in transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 2884-5.
18. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, Aiello M, Negri M, Arbustini E, et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:696.
19. De Perrot M, Wigle D A, Pierre A F, Tsao M S, Waddell T K, Todd T R J, et al. Bronchogenic carcinoma after solid organ transplantation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 367-71.
20. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; 31: 1260-2.
21. Collins J, Kazerooni E A, Lacomis J, McAdams H P, Leung A N, Shiau M, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: frequency , clinical characteristics, and imaging findings. *Rdiology* 2002; 224: 131-138.
22. Schulman LL, Htun T, Staniloae C, McGregor CC, Austin J HM. Pulmonary nodules and masses after lung and heart-lung transplantation. *J Thoracic Imaging* 2000: 15:173-179.
23. Choi YH, Leung AN, Miro S, Poirier C, Hunt S, Theodore J. Primary bronchogenic carcinoma after heart or lung transplantation : radiologic and clinical findings. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 36-40.
24. McAdams HP, Erasmus JJ, Palmer SM. Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology* 2001; 218:233-241.
25. Dickson RP, Davis R D, Rea J B, Palmer S M. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart lung Transplant* 2006; 25:1297-301.
26. Arcasoy SM, Hersh C, Christie J D, Zisman D, Pochettino A, Rosengard B R, et al. Bronchogenic carcinoma complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1044-53.
27. La Fianza A, Alberici E, Preda L, Petulla M, Minzioni G. Rapidly growing bronchogenic adenocarcinoma in native lung following unilateral lung transplantation. *Radiol Med* 1999; 98: 524-526.

28. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351:1242-1245.
29. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich D P, McGuinness G, Miettinen, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
30. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes J P, Wiesendanger T, Brune J , Mornex J F. Successful double-lung transplantation for bronchioloalveolar carcinoma. *Chest* 1997; 112: 1423-4.
31. Garver RI, Zorn G L, Wu X, McGiffin D C, Young K R, Pinkard N B. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1071-4.
32. Paloyan B, Swinnen L J, Montoya A, Lonchyna V, Sullivan H J, Garrity E. Lung transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma confined to the lungs. *Transplantation* 2000; 69: 2446-8.
33. Svendsen CA, Bengtson R B, Park S J, Shumway SJ. Stage I adenocarcinoma presenting in the pneumonectomy specimen at the time of single lung transplantation . *Transplantation* 1998; 66: 1108-9.
34. Stewart S, McNeil K, Nashef S A, Wells F C, Higenbottam T W, Wallwork J. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14 (6 Pt 1): 1173-86.
35. Abrahams NA, Meziane M, Ramalingam P, Mehta A , Decamp M, Farver C F. Incidence of primary neoplasms in explanted lungs: long-term follow-up from 214 lung transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 2808-11.
36. De Perrot M, Chernenko S, Waddell T K, Shargall Y, Pierre A F, Hutcheon M, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4351-4356.
37. Peñalver Cuesta J C, Jordá Aragón C, Escrivá Peiró J, Cerón Navarro J, Calvo Medina V, Padilla Alarcón J. Lung Transplantation: bronchogenic carcinoma in the native lung. *Arch bronconeumol* 2007; 43 (2): 126-8.
38. Hadjiliadis D, Tapson V F, Davis R D, Palmer S M. Prognostic value of serum carcinoembryonic antigen levels in patients who undergo lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1305-9.
39. Zorn G L, McGiffin D C, Young K R, Alexander C B, Weill D, Kirklin J K. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 45-8.
40. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 274.
41. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh W S. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358.
42. Birkeland S A, Storm H H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74: 1409.
43. Pedotti P, Poli F, Longhi E, Frison S. Epidemiologic study on the origin of cancer after kidney transplantation . *Transplantation* 2004; 77: 426.
44. Armanios MY, Grossman SA, Yang SC, White B, Perry A, Burger P C, et al. transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: case study and review of the literature. *Neuro-oncol* 2004; 6:259.
45. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant* 1991; 23: 1771-2.
46. Buell J F, Trofe J, Hanaway M J, Lo A, Rosengard B, Rilo H, et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130: 660.
47. Trofe J ; Buell JF, Woodle ES, Beebe T M, Hanaway M J, First M R, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or Non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2004; 78: 972.
48. Kauffman H M, McBride M A, Delmonico F L. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747-51.
49. De Soyza A G, Dark J H, Parums D V, Curtis A, Corris P A. Donor-acquired small cell lung cancer following pulmonary transplantation. *Chest* 2001; 120: 1030-1031.
50. Ahmed Z, Marshall M B, Kucharczuk J C, Kaiser L R, Shrager B. Lung cancer in transplant recipients: a single-institution experience. *Arch Surg* 2004; 139: 902.
51. Jett J, Feins R, Kvale P, McCloud T, Miller Y W, Perry M, et al. Pre-treatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-322.
52. Fening E, Brenner B, Rakowsky E, Lapidoth M, Katz A, Sulkes A, et al. Classic Kaposi sarcoma: experience at Rabin Medical Center in Israel. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 498.