

Pacientes con trasplante de órgano sólido y cáncer de piel: determinación de factores de riesgo con énfasis en la fotoexposición y el esquema inmunosupresor. Experiencia de un hospital de tercer nivel

Elva Dalia Rodríguez-Acosta¹, Juan José Calva-Mercado¹, Josefina Alberú-Gómez², Mario Vilatoba-Chapa² y Judith Domínguez-Cherit^{3*}

¹Departamento de Infectología. ²Departamento de Trasplantes. ³Departamento de Dermatología; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ), México, D.F.

Resumen

Introducción: El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados. La incidencia del carcinoma basocelular (CBC) es 10 veces mayor que en la población general, mientras que el carcinoma espinocelular (CEC) lo es 100 veces más. La relación CBC:CEC se invierte e incrementa de acuerdo con el grado de inmunosupresión y exposición solar. Una forma de predecir el riesgo de CPNM debe basarse en factores como el fototipo y el cúmulo total de exposición solar (CTES). **Objetivo:** Determinar la influencia de factores de riesgo en el desarrollo de CPNM y su relación con el tipo y duración del tratamiento inmunosupresor, el tipo de trasplante y el CTES. **Métodos:** Se trabajó con una cohorte mediante la que se identificaron pacientes con trasplante de riñón o hígado y se registró si desarrollaron algún tipo de cáncer de piel. Para el estudio de los factores asociados al CPNM, se recurrió a un estudio de casos y controles. Se realizó una exploración dermatológica, se calculó el CTES y se aplicó un cuestionario de factores de riesgo. **Resultados:** Se incluyeron 120 receptores de trasplante renal y 20 de trasplante hepático. El 100% de los pacientes con CPNM fueron receptores de trasplante renal. Se encontraron 78 lesiones en 40 pacientes: 59 (76%) correspondieron a CEC y 19 (24%), a CBC. Las zonas afectadas fueron: cabeza y cuello (60%), tronco (18%) y extremidades superiores (50%). En el 30% de los pacientes (12/40) se identificaron 22 nuevas neoplasias (18 CEC y 4 CBC). En el análisis multivariado, las características significativas fueron: esquema inmunosupresor (odds ratio [OR]: 59.7; intervalo de confianza [IC] 95%: 10.2-348), CTES > 10 puntos (OR: 19; IC 95%: 3-120) y duración del tratamiento inmunosupresor (OR: 1.06; IC 95%: 0.9-1.1). La media de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de seis años (desviación estándar [DE]: +5.4). **Conclusiones:** La valoración dermatológica es conveniente y fácil de realizar. El diagnóstico y el tratamiento oportuno de las lesiones cutáneas son componentes fundamentales de un programa para la evaluación integral de los pacientes trasplantados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de piel. Trasplante renal. Inmunosupresión. Exposición solar. Prevención.

Abstract

Background: Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common malignancy in transplant patients. The incidence of basal cell carcinoma (BCC) is 10 times greater than in the general population, while squamous cell carcinoma (SCC) is 100 times greater. The relationship between the BCC and SCC reverses and increases according to the degree of immunosuppression

Correspondencia:

*Judith Domínguez Cherit
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: judom59@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 15-01-2014
Fecha de aceptación: 29-05-2014

and sun exposure. One way to predict the risk of NMSC should be based on factors such as: total sun burden factor (TSB). **Objective:** To determine the influence of various risk factors in the development of NMSC and its relation to the type and duration of immunosuppressive treatment, type of transplant, and TSB. **Methods:** We worked with a fledgling historical cohort in which patients with kidney or liver transplant were identified and recorded if they developed some form of skin cancer. To study the factors associated with NMSC, we resorted to the strategy of a case-control study. Dermatological examination was performed and a questionnaire of risk factors made in both groups. **Results:** Of the 140 patients enrolled, 51 were women and 89 men, 120 were renal transplant recipients and 20 liver transplants. Of patients who developed NMSC, 100% were renal transplant recipients. The median age was 48.5 years. Most cancer patients worked outdoors. A total of 78 lesions were found in 40 NMSC patients, 59 (76%) of them were SCC, and 19 (24%) BCC; 45% of all skin cancer patients had more than one injury. The worst affected areas were those photoexposed: 60% head and neck, trunk and upper extremities 18% 50%. In 30% of patients (12/40) 22 new tumors were identified (SCC 18 and BCC 4). No lesions were identified for melanoma. In multivariate logistic regression analysis, statistically significant features were: type-based immunosuppressive regimen of cyclosporine A, azathioprine and prednisone (OR: 59.7; 95% CI: 10.2-348), TSB > 10 (OR: 19; 95% CI: 3-120) and duration of use of immunosuppressive therapy (OR: 1.06; 95% CI: 0.9-1.1). The mean time from transplantation to first dermatological assessment was six years (+5.4). Of the patients, 93% had not regularly used sunscreen before and after transplantation. **Conclusions:** The dermatological assessment is convenient and easy to perform. Primary prevention, close monitoring, diagnosis, and treatment of skin lesions are essential components of a comprehensive program for the evaluation of transplant recipients, the purpose of which is to reduce the incidence and morbidity associated with cancer. (Gac Med Mex. 2015;151:20-6)

Corresponding author: Judith Domínguez Chérit, judom59@hotmail.com

KEY WORDS: Skin cancer. Renal transplantation. Immunosuppression. Sun exposure. Prevention.

Introducción

El CPNM es la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados¹. Respecto a los tipos de CPNM, la incidencia de CBC es 10 veces mayor que en la población general, mientras que el CEC lo es 100 veces más². La relación usual entre el CBC y el CEC es de 4:1, la cual se invierte en pacientes trasplantados, y esta inversión se incrementa conforme disminuye la latitud; por lo tanto, la exposición crónica a radiación ultravioleta tipo B (UVB) puede ser más importante para el desarrollo de CEC que de CBC^{3,4}. El aumento de la incidencia de CPNM es paralelo a la sobrevivencia postrasplante y, por lo tanto, representa un reto particular para los dermatólogos de todo el mundo. Se cree que la exposición a la RUV es uno de los factores de riesgo ambiental más importantes respecto al CPNM y sus precursores^{5,6}. Al interferir con las células de Langerhans en la presentación de antígenos, la radiación ultravioleta (RUV) induce tolerancia a las células fotodañadas y, por lo tanto, una reducción en la respuesta inmune hacia las células tumorales. Altas dosis de UVB (2 kJ/m²) pueden alterar la respuesta inmune a distancia, afectando a sitios no fotoexpuestos, lo que se traduce en una inmunosupresión sistémica⁷⁻⁹.

Un puntaje para predecir el riesgo individual de desarrollo de CPNM en los primeros cinco años postrasplante debe basarse en factores de riesgo establecidos

como fototipo (según la clasificación de Fitzpatrick se define como la sensibilidad de la piel a la luz ultravioleta) y determinación y cuantificación del tiempo de exposición a la luz solar, ya sea de forma recreativa u ocupacional, mediante la medición del CTES¹⁰⁻¹². La relación entre inmunosupresión y el desarrollo de melanoma no ha sido establecida, aunque se ha observado un incremento en la aparición de nevos melanocíticos en pacientes inmunosuprimidos, lo que podría representar un factor de riesgo adicional para melanoma¹³⁻¹⁵.

Material y métodos

Diseño metodológico

Se trabajó con una cohorte incipiente histórica; es decir, que la información se obtuvo de manera retrospectiva mediante la revisión de la base de datos de pacientes activos en el Departamento de Trasplantes del INCMNSZ. Se identificó a todos los pacientes que habían recibido un trasplante de riñón o hígado y se registró si habían desarrollado después de este evento algún tipo de cáncer de piel.

Para el estudio de los factores asociados al cáncer de piel, se recurrió a la estrategia de casos y controles anidada en dicha cohorte histórica. En este estudio se seleccionaron como controles pacientes trasplantados

no diagnosticados de cáncer de piel hasta el momento del estudio, mientras que los pacientes con cáncer de piel fueron seleccionados de forma aleatoria. No se hizo ningún tipo de pareamiento entre casos y controles dado que interesaba averiguar el papel como factor asociado del género, la edad, el tiempo de trasplante, el tipo de piel, etc. Consideramos que cualquier tipo de pareamiento llevaría a un fenómeno de sobrepareamiento que impediría ver el efecto como factor de riesgo de las variables de interés. Se valoró al paciente en una sola ocasión, en la cual se descartó alguna neoplasia de piel en los controles y se aplicó el cuestionario de factores de riesgo asociados en ambos grupos.

Participantes del estudio

Participaron pacientes del Departamento de Trasplantes del INCMNSZ que se encontraban activos durante el periodo del 1 de mayo de 2011 al 1 de mayo de 2012.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes vivos sometidos a trasplante renal o hepático en el INCMNSZ que hubieran firmado un consentimiento informado

Y los criterios de exclusión:

- Pacientes que no desearan participar en el estudio.
- No disponibilidad del expediente clínico para su revisión.

Tamaño de la muestra

Se valoró un total de 140 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido: 40 pacientes con cáncer de piel (casos) y 100 sin cáncer de piel (controles) durante el periodo estipulado.

Variables

La variable principal fue:

- Presencia o no de cáncer de piel:
 - Tipo de cáncer de piel: CBC, carcinoma epidermoide o melanoma.
 - Sitio: topografía de la lesión.

Las variables secundarias fueron:

- Datos demográficos: edad y género.
- Cúmulo total de exposición solar¹¹ calculado en base a:
 - Exposición a tres factores:
 - Residencia en un lugar con clima soleado = 1, no soleado = 0.

- Exposición solar ocupacional: nunca = 0, < 20 h/semana = 1, > 20 h/semana = 3.
- Exposición solar recreativa: nunca = 0, < 14 d/a = 1; > 14 d/a = 2.
- Suma de puntaje durante cuatro periodos de la vida:
 - < 20 años, 20-40 años, 41-60 años, > 60 años.
- Puntaje máximo de 24.
- Categorías de riesgo.
 - Bajo: < 6.
 - Moderado-alto: 6-10.
 - Alto: > 10.
- Fototipo: se define según la clasificación de Fitzpatrick como sensibilidad de la piel a la luz ultravioleta.
- Antecedente de dos o más quemaduras solares dolorosas: quemaduras solares que han generado molestia al paciente, especialmente las que se acompañan de ampollas.
- Uso de protector solar antes y después del trasplante: mediante un cuestionario estandarizado eligiendo una de tres respuestas: nunca, algunas veces o siempre.
- Antecedentes familiares de cáncer de piel en un familiar de primer grado (padre, madre, hermano).
- Lesiones precancerosas cutáneas.
- Tiempo transcurrido desde el trasplante (expresado en años).
- Esquema de tratamiento inmunosupresor: grupo farmacológico al que pertenece cada medicamento.
- Duración del tratamiento inmunosupresor (expresada en años).

Descripción de la maniobra

A partir de una base de datos proporcionada por el Departamento de Trasplantes del INCMNSZ, se seleccionaron pacientes definidos como casos en base al antecedente de cáncer de piel y controles respecto a la ausencia de cáncer de piel.

Se explicaron con detalle los objetivos del estudio y se entregó una carta de información y consentimiento informado. De forma posterior a estar de acuerdo con el estudio se procedió a una revisión completa de la piel mediante la observación directa y con dermatoscopia de alguna lesión sospechosa de malignidad. Esto se llevó a cabo en un consultorio con luz adecuada y en compañía de una enfermera; se solicitó al paciente que retirara su ropa y se colocara una bata de exploración. Posteriormente se aplicó un cuestionario

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Variable	Cáncer*	No cáncer*	Valor de p
Edad (años)	60	44	< 0.001
Género			0.82
Femenino	14 (35%)	37 (37%)	
Masculino	26 (65%)	63 (63%)	
Fototipo			0.48
III	21 (53%)	37 (37%)	
IV	16 (40%)	51 (51%)	

*Datos expresados como medianas.

estandarizado sobre exposición a la luz solar y factores de riesgo para cáncer de piel. La información complementaria se obtuvo del expediente clínico.

Medidas y análisis estadísticos

Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos de medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica, valor mínimo, valor máximo, mediana, moda), así como de frecuencias simples, de los datos obtenidos. Se empleó el programa informático IBM® SPSS Statistics® versión 19 para la elaboración y el análisis de las bases de datos del estudio.

Se compararon los grupos mediante la prueba de χ^2 ; se realizó un análisis de correlación de las características que mostraron diferencias estadísticamente significativas a través de regresión logística uni y multivariada determinando las OR y los IC al 95%.

Sesgos previstos

La mayor parte de la población radicaba en Ciudad de México; por lo tanto, los datos no pueden generalizarse a pacientes trasplantados que residen en otras zonas del país.

Respecto al tipo de esquema inmunosupresor en pacientes trasplantados con cáncer de piel, el uso de sirolimus estuvo subrepresentado ya que sólo estaba incluido en el tratamiento de tres pacientes, todos ellos con antecedente de cáncer de piel.

Resultados

Participantes

En el periodo del 1 de mayo de 2011 al 1 de mayo de 2012 se incluyeron 140 pacientes con trasplante de

Tabla 2. Topografía del cáncer de piel

Topografía	Frecuencia n (%)
Cabeza y cuello	24 (60)
Tronco	7 (17.5)
Extremidades superiores	20 (50)

órgano sólido, de los cuales 100 fueron trasplantados renales y 40 trasplantados hepático. Durante el estudio se realizó una valoración dermatológica en una sola ocasión en la unidad de consulta externa.

Datos demográficos

Las características demográficas se muestran en la tabla 1. De los 140 pacientes incluidos, 51 fueron mujeres y 89, hombres, 120 fueron receptores de trasplante renal y 20, de trasplante hepático. El 100% de los pacientes que desarrollaron CPNM fueron receptores de trasplante renal. La mediana de edad fue de 49 años. La mayoría de los pacientes provenían del Distrito Federal. Entre las ocupaciones destacadas en los pacientes con cáncer se incluyeron: comercio ambulante, campesinos y conductores de vehículos automotrices.

Descripción de las neoplasias identificadas

Se encontraron 78 lesiones de CPNM en 40 pacientes: 59 (76%) correspondieron a CEC y 19 (24%), a CBC. El 45% del total de pacientes con cáncer de piel presentó más de una lesión. Respecto a la localización del CPNM, las zonas más afectadas fueron las fotoexpuestas: cabeza y cuello (60%), tronco (18%) y extremidades superiores (50%) (Tabla 2). En el 30% de los pacientes (12/40) se identificaron 22 nuevas neoplasias (18 CEC y 4 CBC). No se identificaron lesiones correspondientes a melanoma.

Resultados clave

Los grupos no mostraron diferencias respecto al género, el fototipo cutáneo, la exposición solar recreativa, el antecedente familiar de cáncer de piel, las quemaduras solares o el uso de protector solar antes y después del trasplante. Los resultados del análisis comparativo entre los grupos a través de la prueba de χ^2

Tabla 3. Factores asociados a cáncer de piel

Variable	Cáncer*	No cáncer*	Valor de p
CTES	> 10 puntos	< 6 puntos	< 0.001
Tiempo de inmunosupresión	19 años	8 años	< 0.001
Tiempo hasta la primera valoración dermatológica	4 años	3 años	< 0.05
Queratosis actínicas	16 (40%)	23 (23%)	< 0.05

*Datos expresados como medianas.

se muestran en la tabla 3. En este estudio se mostró que los pacientes trasplantados que desarrollaron CPNM eran mayores que los enfermos sin CPNM (mediana de edad: 60 vs. 44 años). Inicialmente se realizó un análisis de regresión logística univariado, cuyos resultados se muestran en la tabla 4. En el análisis de regresión logística multivariado (Tabla 5), las características que mantuvieron significancia estadística fueron, en orden de fuerza de asociación, las siguientes: tipo de esquema inmunosupresor a base de ciclosporina A (CyA), azatioprina (AZA) y prednisona (PDN) (OR: 59.7; IC 95%: 10.2-348), CTES > 10 puntos (OR: 19; IC 95%: 3-120) y duración de uso del tratamiento inmunosupresor (OR: 1.06; IC 95%: 0.9-1.1). Resalta que el 23% (n = 23) de los pacientes sin cáncer tenían lesiones cutáneas premalignas (queratosis actínicas); a su vez, en el 40% (n = 16) de los pacientes con cáncer se observaron lesiones de este tipo. La media de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de seis años (DE \pm 5.4); además, el 34% (n = 34) de los pacientes sin cáncer fueron valorados por primera vez durante el estudio. El 93% de los pacientes no usaban protector solar de forma regular (nunca, algunas veces) antes y después del trasplante. El 80% de los pacientes con neoplasias cutáneas presentaban verrugas virales en sitios fotoexpuestos, con predominio en las extremidades superiores.

Discusión

Todos los medicamentos inmunosupresores disponibles causan inmunosupresión inespecífica y, por lo tanto, aumentan el riesgo de infecciones y neoplasias malignas. El cáncer de piel es una de las lesiones comúnmente observadas después del trasplante, por

Tabla 4. Análisis univariado de los factores de riesgo para cáncer de piel

Variable	OR	IC 95%	Valor de p
Tipo de esquema inmunosupresor*	29	10.8-78.2	< 0.001
Exposición ocupacional > 20 h/semana	7.2	2.6-19.6	< 0.01
Tiempo de inmunosupresión†	1.18	1.1-1.3	< 0.001
Edad‡	1.13	1.08-1.17	< 0.001

*Esquema inmunosupresor: CyA, AZA y PDN.

†Tiempo bajo tratamiento inmunosupresor expresado en años.

‡Se compararon las medianas de edad entre los grupos con y sin cáncer.

lo que iniciamos un programa para la detección de cáncer de piel. Se identificaron 22 lesiones en 12 pacientes; el análisis histológico reportó 59 CEC y 19 CBC, una relación de 3:1, lo que corresponde a lo reportado en la literatura^{4,11,16}.

En el presente estudio el número de CPNM fue significativamente mayor en la cabeza, el cuello y las extremidades que en el tronco. Estos datos confirman la localización del CPNM principalmente en sitios fotoexpuestos, un fuerte indicio de que el sol es un factor implicado en el desarrollo de estos tumores.

La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de seis años; sin embargo, sólo una revisión periódica de los pacientes desde que se lleva a cabo el trasplante proveerá de los datos precisos sobre el tiempo entre el trasplante y la aparición del cáncer de piel. Datos epidemiológicos

Tabla 5. Análisis multivariado de los factores de riesgo para cáncer de piel

Variable	OR	IC 95%	Valor de p
Tipo de esquema inmunosupresor*	59.7	10.2-348	< 0.001
Exposición ocupacional > 20 h/semana	19	3-120	< 0.01
Edad†	1.16	1.07-1.25	< 0.001
Tiempo de inmunosupresión‡	1.06	0.9-1.1	0.1

*Esquema inmunosupresor: CyA, AZA y PDN.

†Tiempo bajo tratamiento inmunosupresor expresado en años.

‡Se compararon las medianas de edad entre los grupos con y sin cáncer.

y moleculares sugieren que el CPNM se asocia con una exposición excesiva a la radiación ultravioleta, particularmente después del trasplante¹⁷. De acuerdo con nuestros resultados, los pacientes con un CTES > 10 puntos presentaron 19 veces mayor riesgo para CPNM, tal como ha sido reportado en otros estudios^{18,19}. Evidentemente el CTES fue un factor de riesgo asociado a CPNM, siendo más significativa la exposición laboral que la recreativa.

La fotoprotección química fue extremadamente baja en nuestros pacientes, a pesar de la evidencia existente de su efecto preventivo de neoplasias cutáneas^{12,20}. En los enfermos que se consideren de riesgo, debido a que desempeñan una actividad continuada al aire libre (laboral o recreativa), debe realizarse una valoración dermatológica frecuente (por lo menos una vez al año), además de insistir en evitar la exposición solar prolongada para fomentar la prevención primaria del cáncer de piel.

Resalta que un porcentaje alto de pacientes fue valorado por un dermatólogo por primera vez durante el estudio, lo que implica una concientización del personal médico sobre la importancia de la detección de lesiones, tanto premalignas como malignas, poco tiempo después del trasplante o idealmente antes. Basándonos en todo ello, proponemos que se incluya la valoración dermatológica como parte del protocolo de trasplante de órgano sólido, antes y después del trasplante; en este último caso, por lo menos una vez al año.

Otro factor importante en el desarrollo de neoplasias postrasplante es el tratamiento inmunosupresor. Los diversos agentes inmunosupresores pueden acelerar el desarrollo de CPNM en este grupo de pacientes mediante dos mecanismos: primero, estos medicamentos pueden ser directamente carcinogénicos, y segundo, la inmunosupresión crónica altera la inmunovigilancia y la erradicación de cambios premalignos. Diversos estudios prospectivos han confirmado el efecto carcinogénico de los inhibidores de la calcineurina^{6,21}.

Según nuestra experiencia, la frecuencia fue significativamente mayor en pacientes tratados con CyA y AZA. Estos agentes pueden incrementar la producción de factores de crecimiento durante la progresión del tumor.

En un estudio retrospectivo realizado en el INCMNSZ por Gómez-Roel, et al.²² se documentó que las neoplasias malignas más frecuentes en los pacientes con trasplante renal fueron el CPNM y los linfomas; el tratamiento inmunosupresor más frecuente fue a base de CyA y AZA.

No se observaron lesiones tipo melanoma en este estudio, lo cual podría explicarse por el tamaño pequeño de la muestra, además de porque la incidencia de esta neoplasia es menor que la del CPNM.

Limitaciones

No pudo obtenerse información respecto a la latencia entre el trasplante y la aparición del CPNM debido a que no se ha llevado a cabo un seguimiento rutinario de estos pacientes para la identificación de lesiones malignas.

Generalización de resultados

La información obtenida en este estudio no es representativa de pacientes trasplantados de otras zonas geográficas del país.

Conclusiones

En conclusión, el CPNM representa la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados, lo que les confiere una morbimortalidad significativa. La valoración dermatológica es simple y fácil de implementar, además de tener una excelente aceptación por parte de los pacientes. La educación intensiva, la prevención primaria, la intervención temprana y el seguimiento estrecho son componentes clave de un programa de detección temprana de neoplasias cutáneas para disminuir las complicaciones asociadas en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de CPNM en pacientes trasplantados fueron el tipo de esquema inmunosupresor a base de CyA, AZA y PDN, el CTES > 10 y la duración del tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

1. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1-17.
2. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis.* 2005;26(10):1657-67.
3. Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg.* 2004;30(4 Pt 2):622-7.
4. Fekecs T, Kádár Z, Battyáni Z, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2333-5.
5. Perera GK, Child FJ, Heaton N, O'Grady J, Higgins EM. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):868-72.
6. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):253-61.

7. Lee HI, Worm M. Advances in the management of UVR-associated skin cancers: autoimmune diseases and UV protection. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:96-8.
8. Murphy GM. Ultraviolet radiation and immunosuppression. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:90-5.
9. Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irritated keratinocytes: an essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol.* 1992;149(12):3865-71.
10. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiological study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(2 Pt 1):222-9.
11. España A, Martínez-González MA, García-Granero M, Sánchez-Carpintero I, Rábago G, Herreros J. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. 2000;115(6):1158-60.
12. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):978-82.
13. Dinh QQ, Chong AH. Melanoma in organ transplant recipients: the old enemy finds a new battleground. *Australas J Dermatol.* 2007;48(4):199-207.
14. Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res.* 2009;19(2):63-8.
15. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):790-6.
16. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681-91.
17. Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl 3:85-9.
18. Holmann CD, Gibson IM, Stephenson M, Armstrong BK. Ultraviolet irradiation of human body sites in relation to occupation and outdoor activity: field studies using personal UVR dosimeters. *Clin Exp Dermatol.* 1983;8(3):269-77.
19. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(5):606-15.
20. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):916-25.
21. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg.* 2004;30(4 Pt 2):628-33.
22. Gómez-Roel X, León-Rodríguez E. [Malignant neoplasias in renal transplantation recipients]. *Rev Invest Clin.* 2005;57(2):225-9.