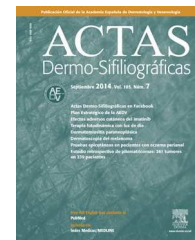


# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Papel de los nuevos agentes inmunosupresores en el cáncer cutáneo no melanoma en pacientes trasplantados renales



J. Bernat-García<sup>a,\*</sup>, M. Morales Suárez-Varela<sup>b</sup>, J.J. Vilata-Corell<sup>c</sup>,  
A. Marquina-Vila<sup>a</sup>, L. Pallardo<sup>d</sup> y J. Crespo<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat de València, CIBERESP: CIBER Epidemiología y Salud Pública, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Valencia, España

Recibido el 19 de enero de 2014; aceptado el 1 de junio de 2014

Disponible en Internet el 23 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Inmunosupresión;  
Inhibidores mTOR;  
Trasplante renal;  
Cáncer cutáneo

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de piel no melanoma (CCNM) es la neoplasia maligna que se presenta con más frecuencia después de un trasplante de órgano sólido. La etiología del CCNM tras el trasplante es multifactorial.

**Objetivos:** Analizar la relación entre los nuevos agentes inmunosupresores y la aparición de CCNM en pacientes trasplantados renales.

**Método:** Estudio observacional. Se examinaron una combinación de datos retrospectivos y prospectivos. Incluimos en el estudio 289 pacientes que habían recibido trasplante renal desde enero de 1996 hasta diciembre de 2010 en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

**Resultados:** Tras una mediana de seguimiento de 72 meses 73 pacientes (25,2%) desarrollaron 162 CCNM. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de CCNM al comparar las distintas estrategias de inducción con anticuerpos mono o policlonales. La incidencia de tumores en pacientes con inhibidores mTOR fue menor que con el resto de tratamientos, aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. De 5 pacientes con CCNM recurrente que pasaron a tratarse con inhibidores mTOR (tras ser tratados previamente con inhibidores de la calcineurina), 3 continuaron presentando CCNM a pesar del cambio de tratamiento.

**Conclusiones:** La utilización de anticuerpos mono o policlonales en la terapia de inducción en pacientes trasplantados renales no se asocia a un mayor riesgo de CCNM. Si bien los inhibidores

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josefabernat@hotmail.com](mailto:josefabernat@hotmail.com)

(J. Bernat-García).

**KEYWORDS**

Immunosuppression;  
mTOR inhibitors;  
Renal transplant;  
Skin cancer

mTOR muestran menor riesgo de aparición de CCNM postrasplante queda por determinar si el cambio de tratamiento a inhibidores mTOR es un buena opción en el manejo de pacientes con múltiples CCNM.

© 2014 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

### The Role of New Immunosuppressive Drugs in Nonmelanoma Skin Cancer in Renal Transplant Recipients

#### Abstract

**Introduction:** Nonmelanoma skin cancer (NMSC) is the most common malignancy in patients who have received a solid organ transplant. Multiple factors are involved in the onset of posttransplant NMSC.

**Objectives:** To analyze the relationship between new immunosuppressive drugs and the onset of NMSC in renal transplant recipients.

**Method:** This was a combined retrospective and prospective observational study in which we studied 289 patients who received a kidney transplant between January 1996 and December 2010 at Hospital Universitario Doctor Peset in Valencia, Spain.

**Results:** Seventy-three patients (25.2%) developed 162 NMSCs over a median follow-up of 72 months. There were no statistically significant differences in the onset of NMSC on comparing different induction therapy strategies involving monoclonal and polyclonal antibodies. NMSCs occurred less frequently in patients treated with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors than in those treated with other immunosuppressive regimens, although the differences were not statistically significant. Three of 5 patients with recurrent NMSC who were switched from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors developed additional NMSCs despite the change.

**Conclusions:** Induction therapy with monoclonal and polyclonal antibodies in renal transplant recipients is not associated with an increased risk of NMSC. While mTOR inhibitors are associated with a lower risk of posttransplant NMSC, it remains to be determined whether a switch to these drugs is useful in the management of patients who develop multiple NMSCs.

© 2014 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Introducción

El cáncer de piel no melanoma (CCNM) es la neoplasia maligna más frecuente después de un trasplante de órgano sólido<sup>1-3</sup>. La etiología del CCNM tras el trasplante es multifactorial. Además de la radiación ultravioleta (UV), otros factores como la infección por el virus del papiloma humano, la genética o el tratamiento inmunosupresor desempeñan un papel importante en la aparición de estos tumores<sup>4-6</sup>.

El tratamiento inmunosupresor es un factor de riesgo ampliamente reconocido en la etiopatogenia del CCNM. El cáncer de piel resulta tanto de una disminución de la actividad inmunológica como de los efectos oncogénicos directos vinculados a algunos inmunosupresores, si bien es difícil precisar qué mecanismo predomina.

Así, los resultados de varios trabajos sugieren que los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) tienen propiedades oncogénicas, principalmente vinculadas a la producción de citoquinas que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis<sup>7-9</sup>. El tratamiento con azatioprina fotosensibiliza la piel humana a la radiación UV<sup>10</sup>, favoreciendo la aparición de cambios mutagénicos en el ADN a través de su metabolito, la 6-tioguanina. En cambio, diferentes estudios en humanos<sup>11,12</sup>, han demostrado que los inhibidores mTOR, sirolimus y everolimus, ejercen efectos antineoplásicos por múltiples

mecanismos: antiangiogénesis, inhibición de la replicación celular, inhibición de la interleucina-10 e inducción de la apoptosis. En este sentido los inhibidores mTOR han demostrado una acción preventiva en la carcinogénesis cutánea, así como propiedades antitumorales después de la aparición de tumores malignos cutáneos.

El tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal debe entenderse como un proceso dinámico, adaptándolo en cada momento según sus características evolutivas. En este contexto se considera un tratamiento de inducción (postrasplante inmediato) y un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Durante el periodo de inducción existe un mayor riesgo de rechazo agudo, por lo que el tratamiento inmunosupresor debe ser más potente e intenso. La combinación de fármacos inmunosupresores resulta esencial, pudiendo utilizar terapias de inducción con anticuerpos monoclonales (muromonab-CD3: OKT3<sup>®</sup> y basiliximab: Simulect<sup>®</sup>) o policlonales (ATGAM<sup>®</sup> o Timoglobulina<sup>®</sup>). Estos fármacos se administran de forma intravenosa, generalmente durante los primeros 10-15 días del trasplante junto con los demás fármacos inmunosupresores (corticoides, inhibidores de la calcineurina y micofenolato mofetilo). Los inhibidores mTOR no suelen administrarse en el postoperatorio inmediato (para evitar efectos secundarios relacionados con su actividad antiproliferativa y problemas de cicatrización de la herida quirúrgica), posponiendo su introducción a las pocas

semanas del trasplante. Las terapias de inducción con anticuerpos poli o monoclonales, si bien anteriormente se restringían para pacientes con elevado riesgo inmunológico (hipersensibilizados o segundos trasplantes), la tendencia actual, desde 2009<sup>13</sup>, es a utilizarlos siempre, recomendándose el basiliximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL2 [anti CD-25]) en pacientes con bajo riesgo inmunológico, reservando los agentes depletores de linfocitos (muromonab-CD3 y anticuerpos policlonales) a pacientes de alto riesgo inmunológico. Después de esta primera etapa de inducción el riesgo de rechazo agudo va disminuyendo, y surgen nuevos elementos de riesgo para el paciente, como el rechazo crónico, la morbimortalidad cardiovascular o el desarrollo de cáncer. Durante la fase de mantenimiento se deben intentar suprimir y/o minimizar progresivamente los fármacos inmunosupresores, con el objetivo de mantener al paciente con dosis bajas de uno o 2 fármacos inmunosupresores (generalmente tacrolimus o un inhibidor mTOR más micofenolato mofetilo) buscando su sinergia inmunosupresora y un mejor perfil de seguridad.

El objetivo principal de este estudio fue analizar la relación entre los nuevos agentes inmunosupresores (anticuerpos mono y policlonales en el tratamiento de inducción y los inhibidores mTOR en el tratamiento de mantenimiento) en trasplantados renales y la aparición de CCNM. El objetivo secundario fue valorar el efecto antitumoral de los inhibidores mTOR tras el cambio a estos fármacos en pacientes trasplantados renales con múltiples cánceres cutáneos tratados previamente con inhibidores de la calcineurina.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional ambispectivo, donde utilizamos una combinación de datos retrospectivos (a través de la revisión de las historias clínicas y un cuestionario estructurado) y prospectivos (durante el periodo de reclutamiento y las revisiones periódicas hasta la finalización del estudio).

Recogimos los datos de todos los pacientes que habían recibido trasplante renal en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, desde enero de 1996 hasta diciembre de 2010. Durante este periodo se realizaron un total de 622 trasplantes renales en este hospital. Desde la consulta de trasplante renal se invitaba a todos los pacientes a participar de forma voluntaria en el estudio durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y enero de 2012 (fecha de fin del estudio). A los pacientes reclutados se les realizó un cuestionario estructurado y una revisión completa de piel por un mismo dermatólogo, con visitas de seguimiento cada 6 meses hasta la finalización del estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se revisó la historia clínica recogiendo los siguientes datos: año del trasplante, edad en el momento del trasplante, fototipo del paciente según Fitzpatrick (fototipos I-VI), exposición solar ocupacional pretrasplante (considerándola alta si el paciente había trabajado la mayor parte del tiempo al aire libre), CCNM diagnosticados hasta el momento y tratamiento inmunosupresor tras el trasplante. Durante el seguimiento todas las lesiones sospechosas de

**Tabla 1** Características clínicas de los pacientes trasplantados renales

Características clínicas	Sin CCNM (n=216) n (%)	Con CCNM (n=73) n (%)
<i>Edad trasplante (años)</i>	51 (13-73)	56 (34-78)
<i>Tiempo seguimiento (años)</i>	5 (1-15)	10 (1-15)
<i>Fototipo</i>		
I-II	106 (49,1)	55 (75,3)
≥ III	110 (50,9)	18 (24,7)
<i>Exposición solar ocupacional</i>		
Baja	209 (96,8)	29 (39,7)
Alta	7 (3,2)	44 (60,3)
<i>Tratamiento de inducción</i>		
0	79 (36,6)	31 (42,5)
1	65 (30,1)	16 (21,9)
2	66 (30,5)	24 (32,8)
3	4 (1,9)	2 (2,7)
4	2 (0,9)	0 (0)
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>		
A	16 (7,4)	2 (2,7)
B	156 (72,2)	36 (49,3)
C	43 (19,9)	31 (42,5)
D	1 (0,5)	4 (5,5)

CCNM: cáncer cutáneo no melanoma.

0: no inducción; 1: basiliximab; 2: globulina antitimocítica de conejo; 3: globulina antitimocítica equina; 4: muromonab-CD3; A: inhibidores mTOR; B: tacrolimus; C: ciclosporina; D: azatioprina.

cáncer cutáneo fueron extirpadas y/o biopsiadas y analizadas histológicamente. Solo los CCNM diagnosticados histológicamente fueron incluidos en el estudio.

En función de la terapia de inducción con anticuerpos mono o policlonales agrupamos a los pacientes en 5 grupos: grupo 0 (no habían recibido terapia de inducción con estos fármacos), grupo 1 (inducción con basiliximab: Simulect®, Novartis Farm, Barcelona), grupo 2 (inducción con globulina antitimocítica de conejo: Timoglobulina®, Genzyme Europe Bv, Naarden, Países Bajos), grupo 3 (inducción con globulina antitimocítica equina: ATGAM®, Pfizer, Madrid) y grupo 4 (inducción con muromonab-CD3: OKT3®, Janssen, Madrid) (tabla 1).

Posteriormente los pacientes fueron divididos en 4 grupos diferentes en función del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento tras el trasplante: inhibidor mTOR-sirolimus y/o everolimus+micofenolato (grupo A), tacrolimus+micofenolato (grupo B), ciclosporina+micofenolato (grupo C) y regímenes más antiguos con azatioprina (grupo D) (tabla 1). En este punto debemos aclarar que resulta complicado agrupar a los pacientes trasplantados por grupos de tratamiento, ya que el tratamiento suele variar a lo largo del tiempo. Por ello la clasificación se realizó en función del tratamiento que más tiempo habían mantenido.

## Análisis estadístico

Estudiamos estadísticamente la relación entre el desarrollo de cáncer de piel y el tratamiento de inducción con anticuerpos mono o policlonales y el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. Como posibles factores de confusión para CCNM analizamos también la relación entre CCNM y edad en el momento del trasplante, fototipo y exposición solar ocupacional pretrasplante.

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango. Las variables nominales se expresaron en valores absolutos y porcentajes.

La relación estadística entre el desarrollo de CCNM y los factores anteriormente mencionados fue evaluada mediante análisis univariante y análisis multivariante mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v. 19 software.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 289 pacientes, con una mediana de seguimiento de 72 meses (12-180 meses).

La mediana de edad de los pacientes en el momento del trasplante fue de 52,2 años. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

De los 289 pacientes, 73 (25,2%) desarrollaron 162 tumores, de los cuales 41 fueron carcinomas espinocelulares (CEC), 91 carcinomas basocelulares (CBC), 25 enfermedad de Bowen y 4 queratoacantomas. La relación CBC/CEC fue de 2,2:1.

Se utilizó terapia de inducción en 179 pacientes (61,9%): 81 pacientes con basiliximab, 90 con globulina antitímocítica de conejo, 6 pacientes con globulina antitímocítica equina y 2 pacientes con muromonab-CD3. No encontramos diferencias en cuanto a incidencia de CCNM al comparar los diferentes grupos de tratamiento de inducción con estos fármacos, así como con los pacientes que no llevaron este tratamiento de inducción ([tabla 2](#)).

Al analizar los distintos tratamientos inmunosupresores de mantenimiento el grupo A (inhibidores mTOR + micofenolato) mostró menor riesgo de CCNM en el análisis univariante, aunque estos resultados no alcanzaron significación estadística ([tabla 2](#)).

Durante el seguimiento, 13 pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina pasaron a tratarse con inhibidores mTOR (5 pacientes por aparición de múltiples CCNM y 8 pacientes por efectos tóxicos del tacrolimus). De los 5 pacientes con múltiples CCNM que cambiaron el tratamiento a inhibidores mTOR, 3 siguieron desarrollando CCNM a los 24 meses del seguimiento, a pesar del cambio de tratamiento inmunosupresor. Ningún paciente de los 8 que pasaron a tratarse con inhibidores mTOR por efectos tóxicos del tacrolimus desarrollaron CCNM después del cambio (aunque previamente tampoco habían desarrollado ningún CCNM).

En el análisis multivariado, al relacionar las diferentes variables y el riesgo de cáncer de piel, solo alcanzaron significación estadística la edad en el momento del trasplante, el fototipo y la exposición solar ocupacional ([tabla 3](#)).

## Discusión

La utilización de anticuerpos mono o policlonales en el tratamiento de inducción en pacientes trasplantados, sobre todo el muromonab-CD3, se ha asociado a neoplasias, en concreto procesos linfoproliferativos y tumores cutáneos<sup>14-16</sup>. En el estudio de Caillard et al.<sup>15</sup> el tratamiento con globulinas antitímocíticas equinas o de conejo y muromonab-CD3 se asoció a un mayor riesgo de procesos linfoproliferativos a los 3 años. Opelz et al.<sup>14</sup> observaron que la terapia de inducción con muromonab-CD3 o globulinas antitímocíticas, pero no con basiliximab, aumentaba el riesgo de linfoma en el primer año. En el estudio de Bustamini et al.<sup>16</sup> la terapia de inducción tanto con muromonab-CD3, globulinas antitímocíticas, como con basiliximab se asoció significativamente con un mayor riesgo relativo de desarrollar procesos linfoproliferativos.

El papel de estos fármacos en la aparición de cáncer cutáneo no está tan definido, existiendo menos estudios al respecto. En el estudio de Lampros et al.<sup>17</sup> el tratamiento con muromonab-CD3 se asoció a un incremento en el riesgo de cáncer cutáneo. El tratamiento con muromonab-CD3 también se asoció a CBC y CEC en el estudio de Molina et al.<sup>18</sup>; en este trabajo además el tratamiento con globulinas antitímocíticas se asoció a un aumento de riesgo de CBC, pero no de CEC. Curiosamente en el estudio de Wimmer et al.<sup>19</sup> el uso de basiliximab redujo significativamente el riesgo de tumores en pacientes trasplantados.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia de CCNM al comparar las distintas estrategias de inducción con estos fármacos, aunque tenemos que tener en cuenta que solo 2 pacientes llevaron tratamiento de inducción con muromonab-CD3, por lo que no podemos obtener conclusiones significativas en este grupo. Resultados similares encontramos en el trabajo de Geusau et al.<sup>20</sup>, donde al comparar sus resultados con los datos publicados de otros centros de trasplante donde la terapia de inducción no se aplicaba habitualmente, o solo se incluía en las modalidades de tratamiento en periodos de rechazo agudo, la terapia de inducción no se asoció con una mayor incidencia de CCNM.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento el grupo A (inhibidores mTOR junto a micofenolato) mostró menor riesgo de aparición de cáncer cutáneo frente a los otros tratamientos, aunque estos resultados no alcanzaron significación estadística, seguramente por el menor tamaño muestral de este grupo. Estos resultados son concordantes con otros estudios publicados hasta ahora, que sugieren que los inhibidores mTOR podrían tener una acción preventiva en la carcinogénesis<sup>11,21,22</sup>. Un informe reciente de 5 estudios multicéntricos<sup>21</sup> mostró que la inmunosupresión de mantenimiento con sirolimus se asoció a una reducción de la incidencia de tumores malignos a los 2 años del trasplante. Kauffamn et al.<sup>11</sup> mostraron una menor incidencia de cáncer de piel a los 2,6 años en pacientes que recibieron inhibidores mTOR en comparación con aquellos que habían recibido inhibidores de la calcineurina. En un metaanálisis reciente<sup>23</sup> también se evidenciaron estas propiedades antitumorales tras el tratamiento con sirolimus. En nuestro estudio solo hemos podido identificar una clara

**Tabla 2** Análisis univariado para factores de riesgo de cáncer cutáneo no melanoma

	Univariado <i>relative hazard</i>	95% IC	p-valor
<i>Edad en momento del trasplante (años)</i>	1,09	1,06–1,12	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Fototipo</i>			
I-II	1	–	
≥ III	0,55	0,32–0,94	<b>0,029</b>
<i>Exposición solar ocupacional</i>			
Baja	1	–	
Alta	4,36	2,71–7,01	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Tratamiento de inducción</i>			
0	1	–	
1	0,81	0,44–1,47	0,489
2	0,89	0,52–1,52	0,667
3	0,59	0,14–2,48	0,473
4	–	–	0,970
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>			
A	1	–	
B	1,85	0,44–7,75	0,394
C	1,41	0,34–5,98	0,636
D	1,76	0,32–9,72	0,516

IC: intervalo de confianza.

0: no inducción; 1: basiliximab; 2: globulina antitimocítica de conejo; 3: globulina antitimocítica equina; 4: muromonab-CD3; A: inhibidores mTOR; B: tacrolimus; C: ciclosporina; D: azatioprina.

En negrita se presentan los valores que alcanzaron significación estadística.

tendencia hacia una menor incidencia de CCNM con los inhibidores mTOR. Serán necesarios más estudios de cohorte con suficiente poder estadístico para validar esta tendencia.

Estas propiedades antitumorales de los inhibidores mTOR se manifiestan también después de la aparición de tumores malignos cutáneos, aunque es sobre todo en el contexto de pacientes con sarcoma de Kaposi donde se han evaluado. Así, varios estudios informan de la regresión del sarcoma de Kaposi tras el cambio a sirolimus<sup>24–26</sup> en pacientes tratados previamente con otros grupos de inmunosupresores. En cuanto a tumores malignos cutáneos Fitcher et al.<sup>27</sup> examinaron el uso de los inhibidores mTOR en 53 receptores de trasplantes renales que habían desarrollado CCNM después del trasplante. La regresión del cáncer de piel no melanoma se observó en 37 de los pacientes, 15 siguieron desarrollando nuevas lesiones después del cambio de tratamiento a inhibidores mTOR, 2 de los cuales estaban recibiendo dosis bajas de inhibidores de la calcineurina como parte de su régimen inmunosupresor. En el estudio de Fernández et al.<sup>28</sup> 9 receptores de trasplante renal pasaron a tratarse con

everolimus debido a la presencia de tumores malignos o toxicidad neurológica por tacrolimus. De ellos 6 pacientes habían tenido cáncer de piel recurrente. Al sustituir el tacrolimus o la ciclosporina por everolimus no presentaron más tumores cutáneos durante los 6,5 meses de seguimiento. En el estudio de Euvard et al.<sup>29</sup> la sustitución por inhibidores mTOR en pacientes tratados previamente con inhibidores de la calcineurina y con antecedentes de CEC también mostró un efecto antitumoral. Salgo et al.<sup>30</sup> en su estudio describen que el cambio a sirolimus indujo regresión de lesiones premalignas preexistentes y desaceleró la incidencia de nuevos CCNM.

En nuestro trabajo, sin embargo, de 5 pacientes con múltiples CCNM que pasaron a tratarse con inhibidores mTOR (tras ser tratados previamente con inhibidores de la calcineurina), 3 siguieron haciendo CCNM a los 24 meses de seguimiento. La mayor edad de estos pacientes y la carga inmunosupresora previa podrían justificar estos resultados.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que se trata de un estudio en gran parte retrospectivo, con falta de

**Tabla 3** Análisis multivariado para factores de riesgo de cáncer cutáneo no melanoma

	Final Cox proporcional <i>Relative hazard</i>	95% IC	p-valor
<i>Edad en momento del trasplante (años)</i>	1,06	1,03–1,09	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Fototipo ≤ III</i>	0,50	0,27–0,92	<b>0,026</b>
<i>Exposición solar ocupacional alta</i>	2,15	1,25–3,71	<b>0,006</b>

IC: intervalo de confianza.

En negrita se presentan los valores que alcanzaron significación estadística.

homogeneidad en el tamaño muestral de los diferentes grupos de tratamiento, con todos los sesgos que ello supone. Así mismo, como ya hemos comentado, hay que señalar la dificultad de clasificar a los pacientes trasplantados en grupos de tratamiento, porque estos suelen cambiar los tratamientos a lo largo del tiempo en función de la pérdida de eficacia o aparición de efectos secundarios.

Como resumen queremos destacar la alta incidencia de CCNM encontrada en nuestros pacientes y la importancia del tratamiento inmunosupresor en la etiopatogenia de estos tumores. Con el fin de reducir la carga tumoral en estos pacientes, su manejo requiere un enfoque multidisciplinar que incluya la revisión de la inmunosupresión. Los anticuerpos mono y policlonales en terapia de inducción no se asocian a un mayor riesgo de CCNM postrasplante. Aunque hay una considerable cantidad de datos que sugieren que el uso de los inhibidores mTOR se asocia con una reducción del riesgo de malignidad postrasplante, queda por determinar si el cambio a estos fármacos en pacientes con CCNM recurrente puede modificar el comportamiento biológico de estos tumores. Señalar por tanto la importancia de realizar revisiones cutáneas periódicas en estos pacientes, así como la necesidad de incluir la valoración de los diferentes factores clínicos y ambientales en los programas de seguimiento de los pacientes trasplantados.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221–6.
2. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154:498–504.
3. 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;65:253–61.
4. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:397–406.
5. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detección del virus del papiloma humano en muestras de cáncer cutáneo no melanoma y piel sana perilesional en pacientes trasplantados renales y pacientes inmunocompetentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:286–94.
6. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation.* 2004;77:574–9.
7. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1777–82.
8. Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2008;158:217–24.
9. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients—where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8:2192–8.
10. Perrett CM, Walker SL, O’Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol.* 2008;159:198–204.
11. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation.* 2005;80:883–9.
12. Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc.* 2006;38:358–61.
13. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S1–157.
14. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222–30.
15. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation.* 2005;80:1233–43.
16. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:87–93.
17. Lampros TD, Cobanoglu A, Parker F, Ratkovec R, Norman DJ, Hershberger R. Squamous and basal cell carcinoma in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:586–91.
18. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3001–5.
19. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The Janus face of immunosuppression—de novo malignancy after renal transplantation: The experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007;71:1271–8.
20. Geusau A, Dunkler D, Messeritsch E, Sandor N, Heidler G, Rödler S, et al. Non-melanoma skin cancer and its risk factors in an Austrian population of heart transplant recipients receiving induction therapy. *Int J Dermatol.* 2008;47:918–25.
21. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: Results from five multicenter studies. *Clin Transplant.* 2004;18:446–9.

22. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:581–9.
23. Gu YH, Du JX, Ma ML. Sirolimus and non-melanoma skin cancer prevention after kidney transplantation: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:4335–9.
24. Tessmer CS, Magalhaes LV, Keitel E, Valar C, Gnatta D, Pra RL, et al. Conversion to sirolimus in renal transplant recipients with skin cancer. *Transplantation*. 2006;82:1792–3.
25. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87:157–63.
26. Pranteda G, Feliziani G, Grimaldi M, Paleologo G, Pranteda G, Melotti F, et al. Sirolimus and regression of Kaposi's sarcoma in immunosuppressed transplant patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1022–3.
27. De Fitjer JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:23–6.
28. Fernández A, Marcén R, Pascual J, Galeano C, Ocaña J, Arellano EM, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to everolimus in kidney transplant recipients with malignant neoplasia. *Transplant Proc*. 2006;38:2453–5.
29. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329–39.
30. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: Reduced rate of (pre-) malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1385–93.