



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Riesgo de cáncer cutáneo asociado a terapias modificadoras de la enfermedad en la esclerosis múltiple: revisión narrativa de la evidencia actual



M. Brufau-Cochs^a, M. Mansilla-Polo^{b,c} y D. Morgado-Carrasco^{a,d,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, Girona, España

Recibido el 27 de agosto de 2023; aceptado el 10 de enero de 2024

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2024

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Fingolimod;
Esfingosina 1-fosfato;
Alemtuzumab;
Cáncer cutáneo;
Carcinoma
basocelular

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Fingolimod;
Sphingosine-1-
phosphate;
Alemtuzumab;
Skin cancer;
Basal cell carcinoma

Resumen Los fármacos modificadores de la esclerosis múltiple (FAME) han supuesto un cambio en el manejo de esta enfermedad. Algunos estudios sugieren un incremento en la incidencia de cáncer cutáneo (CC) asociado a estos medicamentos. Mediante búsquedas bibliográficas en Medline y Google Scholar, hemos realizado una revisión narrativa para esclarecer el riesgo de CC asociado a los FAME. Los moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato, como el fingolimod y el siponimod, asocian mayor riesgo de carcinoma basocelular (CBC), pero no de carcinoma escamoso cutáneo (CEC) ni de melanoma. Los mecanismos fisiopatogénicos no se comprenden por completo. El alemtuzumab y la cladribina presentan asociaciones aisladas con el CC. En el resto de FAME, no hemos encontrado un incremento del riesgo. Con base en la evidencia disponible, es crucial promover las evaluaciones dermatológicas necesarias adaptadas al perfil de riesgo de cada paciente. No obstante, se requieren estudios prospectivos adicionales para establecer protocolos de seguimiento dermatológico eficientes.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Risk of skin cancer associated with disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a comprehensive evidence review

Abstract The use of disease-modifying therapies (DMT) has led to a paradigm shift in the management of multiple sclerosis. A comprehensive narrative review was conducted through an extensive literature search including Medline and Google Scholar to elucidate the link between DMT and the propensity of cutaneous malignancies. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators, such as fingolimod and siponimod are associated with a higher risk of basal cell

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com (D. Morgado-Carrasco).

carcinoma (BCC), but not squamous cell carcinoma, or melanoma. The associated physiopathological mechanisms are not fully understood. Alemtuzumab and cladribine show isolated associations with skin cancer. Regarding other DMT, no increased risk has ever been found. Given the evidence currently available, it is of paramount importance to advocate for necessary dermatological assessments that should be individualized to the risk profile of each patient. Nonetheless, additional prospective studies are still needed to establish efficient dermatological follow-up protocols.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, degenerativa y progresiva, de naturaleza autoinmune, que afecta al sistema nervioso central (SNC). Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes, y ocasiona consecuencias devastadoras¹⁻⁵. Dado que no existe tratamiento curativo para la EM, el objetivo terapéutico consiste en controlar la actividad inflamatoria y reducir la frecuencia de los brotes, así como entretener la progresión de la enfermedad y su discapacidad acumulada^{4,5}. Para conseguir este objetivo, es necesario el uso de fármacos capaces de modificar el curso natural de la EM. Estos agentes reciben el nombre de «fármacos modificadores de la enfermedad» (FAME) y han supuesto un cambio en el manejo de la EM³⁻⁸. El número de medicamentos disponibles en este grupo se ha ampliado en los últimos años, con la aprobación de nuevos moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1PR), y nuevos anticuerpos monoclonales (tabla 1)^{3-5,8-10}.

Actualmente, entre los FAME de primera línea aprobados para las formas recidivantes, están el interferón β -1a, β -1b, β -1a pegilado, el acetato de glatirámico y el dimetilfumarato. En segunda línea encontramos fármacos inmunosupresores como el alemtuzumab, el ocrelizumab, el natalizumab, la cladribina y los moduladores S1PR como el fingolimod, como principales representantes^{4,5}.

Los moduladores del S1PR son fármacos orales utilizados en la EM remitente recurrente (EMRR), cuya principal función es evitar la migración de los linfocitos desde los ganglios linfáticos al SNC. Como consecuencia, los linfocitos quedan confinados al ganglio linfático, lo que puede ocasionar linfopenia¹⁰⁻¹². En 2010, se aprobó el uso del fingolimod, el primer fármaco de este grupo, por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA). En 2011, la *European Medicines Agency* (EMA) autorizó su empleo en Europa. Desde entonces, nuevos medicamentos del mismo grupo han conseguido la aprobación¹⁰. Los S1PR se encuentran distribuidos en múltiples tejidos, lo que explica la diversidad de efectos adversos asociados a estos fármacos (tablas 2 y 3)¹³. Estos receptores se expresan en los queratinocitos, siendo S1PR₅ el subtipo de receptor de mayor relevancia¹⁴⁻¹⁶. En modelos animales se ha demostrado la importancia de la vía de la esfingosina 1-fosfato en dermatosis como la psoriasis o dermatitis atópica¹⁷. Incluso está en desarrollo un ensayo clínico (EC) para evaluar la eficacia del ponesimod oral en la psoriasis en placas¹⁸. Por otra parte, se postula

que la linfopenia desencadenada por los moduladores de S1PR podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo (CC) al dificultar la identificación de células malignas^{11,19}. Sin embargo, probablemente existirían otros mecanismos que explicarían el teórico aumento de riesgo de CC asociado a estos fármacos^{12,19}. El incremento de riesgo de CC no parece que sea dependiente del subtipo de receptor sobre el que actúan, sino un efecto de clase de los moduladores de S1PR²⁰⁻²⁸.

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que provoca una depleción de los linfocitos circulantes B y T. Está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la EMRR^{9,29}. Entre sus reacciones adversas más frecuentes, además de las infecciones leves nasofaríngeas y la cefalea, encontramos alteraciones cutáneas (erupción, urticaria y prurito)^{9,27}.

La cladribina es un análogo de las purinas que resulta citotóxico para los linfocitos, y en menor medida, para los monocitos y células hematopoyéticas⁹. En 2013, la EMA rechazó su aprobación por la sospecha de incremento de neoplasias malignas⁹. En 2015 Pakpoor et al., publicaron un metaanálisis de 11 EC donde no se objetivaba un incremento de riesgo neoplásico en comparación a otros FAME³⁰. En 2017, la EMA aprobó el fármaco. Entre sus efectos adversos cutáneos, destaca la presencia de erupciones, prurito, alopecia, eczema numular y casos de mucositis³¹⁻³³. Además, se ha relacionado el uso de la cladribina con un mayor riesgo de infecciones herpéticas y de mayor gravedad³².

La EM no parece asociarse a un incremento en el riesgo de neoplasias. Sin embargo, debido a que los FAME actúan directamente sobre el sistema inmune, y a que generalmente son terapias de larga duración, existe preocupación sobre si estos fármacos se asocian a un mayor riesgo de cáncer^{9,34}. Los principales FAME a considerar en cuanto al riesgo de CC son los moduladores de S1PR, principalmente en relación con el carcinoma basocelular (CBC)^{10,20-24,27,28,35-37}. Este riesgo parece no estar presente en otros FAME^{9,10,38-41}. Sin embargo, existe controversia en relación con el alemtuzumab o la cladribina^{10,29,42-46}. Nuestro objetivo es revisar la evidencia existente sobre el riesgo de CC asociado al uso de FAME, y brindar recomendaciones sobre el seguimiento dermatológico de estos pacientes.

Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura durante julio de 2023. La búsqueda se efectuó en Medline y

Tabla 1 Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) para el manejo de la esclerosis múltiple y su mecanismo de acción

FAME (año de aprobación) ^{9,11,39}	Mecanismo de acción
Dimetilfumarato (2014)	Mecanismo no del todo esclarecido. Se trata de un éster del ácido fumárico, que promueve la transcripción del factor nuclear Nrf2. Esto desencadenaría la activación de un sistema de defensa celular ante estímulos tóxicos como pueden ser el estado inflamatorio y el estrés oxidativo, ambos presentes en la EM. No se considera que tenga un efecto inmunosupresor, sino que consigue modular la respuesta de las células del sistema inmune tanto a nivel periférico, como central
Teriflunomida (2013)	Fármaco que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa, inhibiendo la síntesis de pirimidinas. Como consecuencia, bloquea la activación y proliferación de linfocitos
Acetato de glatirámero (2004)	Mecanismo no del todo esclarecido. Entre sus efectos propuestos destacan; unión a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad e inhibe la activación de células T frente a antígenos de la mielina; inducción de linfocitos T <i>Helper 2</i> supresores específicos
Interferones β β -1a (1997) β -1b (1995) β -1a pegilado (2014) Cladribina (2017)	Mecanismo no del todo conocido. Entre sus efectos propuestos destacan; control de la secreción de citocinas pro y antiinflamatorias, supresión de la activación de células T, induce la diferenciación de células madre neurales a oligodendrocitos, prevención de la migración de células del sistema inmune activadas a sangre periférica
Mitoxantrona (1996)	Inhibidor de la topoisomerasa II. Interrumpe la síntesis y reparación del ADN
Fingolimod (2011)	Moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Las moléculas son similares a la esfingosina 1-fosfato, por lo que compiten para ocupar el receptor. Se comportan como antagonistas funcionales. Este efecto evita la migración de los linfocitos desde los ganglios linfáticos al sistema nervioso central
Siponimod (2020)	
Ozanimod (2020)	
Ponesimod (2021)	
Alemtuzumab (2013)	Anticuerpo monoclonal humanizado antiCD52. Provoca una disminución de la cifra de linfocitos T y B circulantes
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado antiCD20. Provoca un efecto inmunomodulador a través de la reducción del número y función de linfocitos CD20
Ofatumumab (2021)	
Natalizumab (2006)	Anticuerpo monoclonal humanizado que ejerce su función inhibiendo selectivamente la subunidad alfa-4-beta-1 de las integrinas humanas. Mediante este mecanismo, consigue evitar la migración de células inflamatorias, principalmente de los monocitos, fuera del torrente sanguíneo

EM: esclerosis múltiple; FAME: fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Tabla 2 Diana farmacológica de los fármacos moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato aprobados por la FDA y la EMA y su principal lugar de expresión

Diana farmacológica (subtipo de S1PR)	Lugar de expresión	Fármaco modulador del receptor
S1PR ₁	Células B, T, células dendríticas, tejido cardíaco, neuronas y endotelio	Fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod
S1PR ₂	Endotelio, tejido cardíaco, músculo liso, pulmón, fibroblastos	Ningún fármaco aprobado por FDA/EMA
S1PR ₃	Músculo liso, endotelio, tejido cardíaco, fibroblastos	Fingolimod
S1PR ₄	Células T, células dendríticas	Fingolimod
S1PR ₅	Células NK, células endoteliales, oligodendrocitos, queratinocitos.	Fingolimod, siponimod, ozanimod

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; NK: *natural killers*; S1PR: receptor de la esfingosina 1-fosfato.

Tabla 3 Efectos adversos descritos para los fármacos moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato

Efecto adverso*	Incidencia
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	
Cefalea	24,5%
Elevación asintomática de enzimas hepáticas	15,2%
Diarrea	12,6%
Tos	12,3%
Gripe	11,4%
Sinusitis	10,9%
Dolor de espalda	10%
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	
Disnea	9,1%
Mareos	8,8%
Bronquitis	8,2%
Hipertensión	8,0%
Linfopenia	6,8%
Migraña	5,7%
Bloqueos auriculoventriculares	4,0%
Eccema	2,7%
Prurito	2,7%
Bradycardia	2,6%
Leucopenia	2,2%
Herpes Zoster	2,0%
Aumento de los triglicéridos	2,0%
Astenia	1,9%
Pitiriasis versicolor	1,8%
Carcinoma basocelular	1,6%
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	
Neumonía	0,9%
Melanoma	0,8%
Convulsión	0,9%
Trombocitopenia	0,3%
Edema macular	0,5%
Raros y muy raros ($< 1/10.000$)	
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)	desconocido
Linfomas (principalmente no Hodgkin)	desconocido
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	desconocido
Infecciones criptocócicas	desconocido

* Se indican las incidencias reportadas para fingolimod, con base en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos FREEDOMS y FREEDOMS II.

Fuente: European Medicines Agency¹³.

Google Scholar con los términos «multiple sclerosis», «disease-modifying therapies», «fingolimod», «siponimod», «ozanimod», «ponesimod», «sphingosine 1-phosphate receptor modulators», «natalizumab», «ocrelizumab», «teriflunomida», «alemtuzumab», «cladribina», «skin», «cutaneous cancer», «basal cell carcinoma», «squamous cell carcinoma», «melanoma», «clinical trial», «post-authorization safety study», «pharmacovigilance study» y «meta-analysis». Se recogieron estudios en español e inglés. Se seleccionaron EC fase 3 con un seguimiento igual o mayor a un año, estudios de posautorización y de farmacovigilancia (EF), metaanálisis, revisiones sistemáticas y narrativas, y estudios de cohortes. Se excluyeron

estudios con ≤ 3 pacientes, y aquellos que no especificaban claramente su metodología. En los trabajos incluidos que aportaban datos suficientes, se ha calculado la *odds ratio* (OR) para el desarrollo de CC. Los tres autores (MBC, MMP, DMC) realizaron la búsqueda y selección de los artículos.

Resultados

Moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato

Encontramos un EF, un estudio de posautorización, un metaanálisis y nueve EC. Estos últimos (tabla 4) incluyeron un total de 10.071 pacientes en tratamiento con moduladores de S1PR, y se presentaron 126 casos de CC durante la terapia (incidencia acumulada de 1,24%)²⁰⁻²⁸. Tras calcular la OR con base en los resultados publicados por los diferentes EC, solo en el estudio INFORMS de Lublin et al.²³ se obtuvo una OR estadísticamente significativa, sugiriendo que el fingolimod es un factor de riesgo para CC (OR = 3,18; [intervalo de confianza [IC] 95%: 1,47-6,84]). En números absolutos, los casos de CC descritos en los EC mayoritariamente correspondían a CBC, aunque también se reportaron casos de melanoma y carcinoma escamoso cutáneo (CEC). El CC supuso uno de los eventos adversos graves más frecuentes en estos EC, y fue motivo de discontinuación terapéutica en algún caso. El estudio LONGTERMS (n = 4.083) de Cohen et al. efectuó un seguimiento de hasta 14 años de pacientes tratados con el fingolimod, y constató que no había una clara tendencia en el aumento de la incidencia anual (IA) de CBC con la dosis acumulada del fármaco. En el primer año, detectaron cinco casos (IA: 0,1%); en el quinto año, cinco más (IA: 0,3%); en el décimo año, cinco más (IA 0,3%). No hubo nuevos casos reportados en el año + 12 ni + 13²⁴.

En el EF de Vasileios-Periklis et al. se recogieron todos los casos de CBC, CEC y melanoma dentro de una muestra que incluía todos los eventos adversos reportados a FAME para la EM entre 2004 y 2020 por parte de la FDA *Adverse Event Reporting System*¹⁰. Obtuvieron un total de 203.196 eventos adversos reportados. De estos casos, 944 se debían a CC. Los fármacos siponimod y fingolimod presentaban un riesgo mayor para el desarrollo de CC (incluyendo CBC, CEC y melanoma): el siponimod presentaba una OR de 9,68 (5,48-15,7) y el fingolimod una OR de 4,54 (3,86-5,32). Análogamente, un metaanálisis de 11 EC (n = 7.184, de los cuales 3.085 se utilizaron para evaluar el riesgo de CC) reportó un riesgo relativo de CBC en los tratados con el fingolimod de 4,40 (1,58-12,24), y no encontró un riesgo relativo significativo para melanoma³⁶. Sin embargo, dicho metaanálisis solo tuvo en cuenta el fingolimod y no otros fármacos de la misma familia, no incluyó los CEC, y el EC con mayor periodo de seguimiento fue de dos años.

El estudio PANGAEA evaluó la efectividad y seguridad del fingolimod en la práctica clínica diaria en Alemania tras cinco años de tratamiento³⁷. Se detectaron 25 casos de CBC en 4.067 pacientes tratados, obteniendo una IA por persona de 0,002 (0,001-0,003), lo que correspondería aproximadamente a 200 casos/100.000 habitantes/año. Esta incidencia es superior a la esperable de CBC en la población alemana según uno de los modelos publicados por Rudolph et al. (76,3 casos/100.000 habitantes-año) de 2010⁴⁷, y a la reportada

Tabla 4 Estudios incluidos en la revisión y relación fármaco-número y subtipo de cáncer de piel reportado (carcinoma basocelular [CBC], carcinoma escamoso [CEC] o melanoma) [†]

	Tipo de estudio	Fármaco estudiado	Duración máxima del seguimiento (años)	Número total pacientes bajo tratamiento en los que se ha reportado cáncer cutáneo	Número de casos reportados en el grupo control (placebo u otras terapias)*	Odds ratio calculada para cáncer cutáneo [IC 95%]	Subtipo de cáncer de piel reportado (%)		
							CBC	CEC	Melanoma
FREEDOMS extension trial., Kappos et al. ²⁰ , 2014	Ensayo clínico, fase III	Fingolimod	4	10/773 (1,3%)	2 /300 (0,7%)	1,95 [0,42-8,97]	10 (1,3%)	0	0
FREEDOMS II Calabresi et al. ²¹ , 2014	Ensayo clínico, fase III	Fingolimod	3	20/728 (2,74%)	4/335 (1,2%)	2,39 [0,79-6,89]	16 (2,2%)	4 (0,5%)	0
TRANSFORMS extension trial. Cohen et al. ²² , 2016	Ensayo clínico, fase III	Fingolimod	4,5	8/772 (1,0%)	3/341 (0,8%) (interferón β-1a)	1,18 [0,31-4,47]	7 (0,9%)	1 (0,1%)	0
INFORMS Lublin et al. ²³ , 2016	Ensayo clínico, fase III	Fingolimod	5	21/336 (6,3%)	10/487 (2,1%)	3,18 [1,47-6,84]	14 (4,2%)	6 (1,8%)	1 (0,3%)
LONGTERMS Cohen et al. ²⁴ , 2019	Fase de extensión de Ensayo clínico en fase III	Fingolimod	14	45/4.083 (1,1%)	NE/NC	NE/NC	36 (0,9%)	9 (0,2%)	0
EXPAND Kappos et al. ²⁵ , 2018	Ensayo clínico, fase III	Siponimod	3	14/1.099 (1,3%)	8/546 (1,5%)	0,87 [0,36-2,08]	11 (1,0%)	N/E	N/E
RADIANCE Cohen et al. ²⁶ , 2019	Ensayo clínico, fase III	Ozanimod	2	3/872 (0,3%)	1/440 (0,2%) (interferón β-1a)	1,17 [0,12-11,29]	2 (0,1%)	0	1 (0,1%)
SUNBEAM Comi et al. ²⁷ , 2019	Ensayo clínico, fase III	Ozanimod	1-1,5	1/843 (0,1%)	0/412	NE/NC	1 (0,1%)	0	0
OPTIMUM Kappos et al. ²⁸ , 2021	Ensayo clínico, fase III	Ponesimod	2	3/565 (0,5%)	1/566 (0,2%) (teriflunomida)	3,01 [0,31-29,08]	2 (0,4%)	0	1 (0,2%)

Tabla 4 (continuación)

	Tipo de estudio	Fármaco estudiado	Duración máxima del seguimiento (años)	Número total pacientes bajo tratamiento en los que se ha reportado cáncer cutáneo	Número de casos reportados en el grupo control (placebo u otras terapias)*	Odds ratio calculada para cáncer cutáneo [IC 95%]	Subtipo de cáncer de piel reportado (%)		
							CBC	CEC	Melanoma
Vasileios-Periklis et al. ¹⁰ , 2022	Estudio de Farmacovigilancia, estudio de caso-no-casos	Fingolimod		197/11.855 [†]	NE/NC	4,54 ^ψ [3,86-5,32]	92	48	70
		Siponimod		15/288	NE/NC	9,68 ^ψ [5,48-15,79]	13	2	1
		Ozanimod	N/E	0/58	NE/NC	NE/NC	0	0	0
		Alemtuzumab		31/1.678 [†]	NE/NC	4,40 ^ψ [2,98-6,25]	15	5	12
		Cladribina		5/351	NE/NC	3,28 ^ψ [1,17-7,13]	2	1	2
^ω Wu et al. ³⁶ , 2021	Metaanálisis	Fingolimod	2	20/1.557 (1,3%)	4/1.528 (0,3%)	Riesgo relativo para CBC: 4,40 [1,58-12,24]	20	N/E	N/E
PANGAEA Ziemssen et al. ³⁷ , 2022	Estudio de posautorización	Fingolimod	5	25/4.067	NE/NC	NE/NC	25 (0,61%)	0	0
CAMMS03409 Steingo et al. ⁴² , 2020	Estudio de posautorización	Alemtuzumab	12	2/60	NE/NC	NE/NC	0	0	2 (3,3%)
Theodorsdottir et al. ²⁹ , 2021	Estudio de posautorización	Alemtuzumab	10	0/209	NE/NC	NE/NC	0	0	0
Guarnera et al. ⁴³ , 2017	Revisión narrativa	Alemtuzumab	N/E	10/1.486	NE/NC	NE/NC	6 (0,4%)	0	4 (0,3%)
Leist et al. ⁴⁵ , 2020	Cohorte prospectiva	Cladribina	8	4/923 (0,4%)	1/641 (0,2%)	2,79 [0,31-24,98]	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)

CEC: carcinoma escamoso cutáneo; IC: intervalo de confianza; NE/NC: No especificado o dato no calculable debido a ausencia de grupo control.

[¶] Se incluyen los estudios dónde se especifica el subtipo y número absoluto de los casos de cáncer cutáneo reportado. Se recogen los datos de los pacientes que finalizaron el estudio.

* Se indica entre paréntesis si los casos de CBC han sido bajo alguna terapia distinta al fármaco estudiado o placebo.

[†] El número total de pacientes con cáncer cutáneo es inferior a la suma de los subtipos de cáncer detectados. Este hecho es probablemente secundario a que en el estudio se incluyeron pacientes con más de un cáncer cutáneo.

^ψ Las odds ratio se han obtenido directamente del manuscrito de Vasileios-Periklis et al.¹⁰, y el riesgo relativo se ha obtenido directamente del manuscrito de Wu et al.³⁶

^ω En el metaanálisis indicado, solo se mencionan los casos de carcinoma basocelular, no de otros subtipos de cáncer cutáneo.

en España en la revisión sistemática de Tejera et al., de 2016 (113,05 casos/100.000 habitantes-año)⁴⁸. Además, los pacientes que inician estos fármacos tienden a ser jóvenes. La media de edad, al inicio del fármaco, en el estudio PANGAEA fue de 40 años. A esta edad, la incidencia esperable de CBC es inferior: Bielsa et al. reportaron que la incidencia de CBC en población masculina de Barcelona, España, entre los 40 y 45 años era de 37,12 casos/100.000 habitantes y de 63,65 para población femenina⁴⁹.

Alemtuzumab

Encontramos una fase de extensión de un EC, un estudio posautorización del fármaco, un EF y una revisión narrativa. En la fase de extensión del EC CAMMS223, se incluyeron 60 pacientes y se detectaron dos casos de melanoma tras 12 años de seguimiento, sin reportarse otros casos de CC⁴². En el EF de Vasileios-Periklis et al., el alemtuzumab presentaba una OR de 4,40 (2,98-6,25), en relación con el riesgo de CC (incluyendo CBC, CEC y melanoma)¹⁰. A pesar de este hallazgo, otros estudios posautorización del alemtuzumab no han detectado un número significativo de CC²⁹. En la revisión narrativa de Guarnera et al. se incluyeron tres EC del alemtuzumab y estudios de posautorización, y se describió el desarrollo de cuatro melanomas en un total de 1.486 pacientes (tabla 4)⁴³. Puttarajappa, et al. evaluaron en un estudio de cohortes retrospectivo el riesgo de desarrollar neoplasias malignas (incluyendo melanoma) con el tratamiento de inducción en el contexto de trasplante renal. Tras un seguimiento medio de cuatro años, el alemtuzumab no se asoció a un mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, es importante destacar que en este trabajo se excluyeron los casos de CC no melanoma⁵⁰.

Cladribina

Encontramos un metaanálisis, un EF, una revisión narrativa y una cohorte prospectiva. En el metaanálisis de Pakpoor et al., se tomó en cuenta un total de 11 EC en fase 3. En total el estudio incluyó 11.400 pacientes tratados con distintos FAME (cladribina, dimetilfumarato, fingolimod, teriflunamida, natalizumab, alemtuzumab, interferón B o placebo) y se concluyó que no había un incremento de riesgo neoplásico de la cladribina en comparación con el riesgo observado durante los EC de otros FAME³⁰. La misma conclusión fue obtenida en la revisión narrativa de Rammohan et al.⁴⁴. En la cohorte publicada por Leist et al., incluyeron 923 sujetos (3.754 años-paciente) bajo tratamiento con la cladribina comparados con un grupo control de 641 (2.275 años-paciente)⁴⁵. En este estudio se detectó un mayor número absoluto de CC en el grupo de tratamiento (n = 4: un caso de CBC, uno de CEC y dos de melanoma) en comparación a placebo (un caso de CBC). Sin embargo, se concluyó que el tratamiento con la cladribina no incrementaba específicamente el riesgo de ningún subtipo de neoplasia (OR = 2,79; [IC 95%: 0,31-24,98]). En el EF de Vasileios-Periklis et al. (n = 203.196, de los cuales 944 presentaban CC) encontraron una OR de 3,28 (1,17-7,13), en relación con el riesgo de CC (incluyendo CBC, CEC y melanoma) (tabla 4)¹⁰. Por el contrario, estudios *in vitro* han demostrado que la cladribina no facilita la progresión de células melanocíticas normales

ni malignas, sino que incluso tendría un efecto antiinvasor y antimigratorio⁴⁶.

Otros FAME

Encontramos cuatro revisiones narrativas, un informe de posicionamiento terapéutico y un EF. Ninguno de los estudios reveló un incremento del número de casos de CC esperado para los siguientes fármacos; dimetilfumarato; teriflunomida; acetato de glatirámico; interferones β (β -1a, β -1b, β -1a pegilado); mitoxantrona; ocrelizumab; ofatumumab y natalizumab^{9,10,38-41}.

Discusión

La EM es una enfermedad con una altísima morbimortalidad, y, hasta recientemente, con limitadas opciones terapéuticas^{2,3,8}. Los pacientes con EM tienden a ser jóvenes, lo que subraya la importancia de establecer un plan terapéutico eficaz y seguro¹. En la presente revisión se ha constatado que los moduladores de S1PR, particularmente el fingolimod y el siponimod, pueden asociar un incremento del riesgo de CC, especialmente de CBC. Este aumento podría ser de hasta cuatro a nueve veces, aunque es bastante variable en función de los estudios evaluados (tabla 4)^{10,36,37}. En cambio, el alemtuzumab y la cladribina no parecen asociar un riesgo significativo^{10,29,42-46,50}. En el resto de FAME, el desarrollo de CC no se ha reportado de manera consistente^{9,10,38-41}.

Con base en el supuesto riesgo de CC, la EMA emitió un comunicado en 2015 alertando sobre el peligro de CBC asociado al fingolimod, y contraindicaba su uso en presencia de neoplasia activa, y recomendaba una revisión dermatológica previa al inicio del fármaco y anualmente tras iniciarlo⁵¹. Sin embargo, no hemos hallado guías clínicas sobre el seguimiento dermatológico de estos sujetos, ni estudios prospectivos que demuestren que este seguimiento reduzca la morbimortalidad ligada al CC.

El incremento de riesgo de CC ya se ha observado en fármacos de amplia utilización como la hidroclorotiazida⁵², cuyo uso crónico puede aumentar la posibilidad de CC, especialmente de CEC (reportándose incrementos de hasta cuatro veces), pero también de CBC, mientras que la asociación con melanoma es débil⁵³⁻⁵⁵. Otros fármacos vinculados a mayor riesgo de CC son los antagonistas de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF), los inhibidores de Janus quinasa (JAK) y los inmunosupresores clásicos, entre muchos otros⁵⁵⁻⁶¹. Sin embargo, en la mayoría de los casos no existe una directriz de seguimiento regular por dermatología, y la carga que supondría para el sistema sanitario podría provocar que el cribado y monitoreo sistemático masivo de estos pacientes no fuera coste-efectivo. Así también, es importante destacar que los principales estudios revisados sobre los moduladores de S1PR no reportan información sobre la localización de los CC o de su subtipo histológico, ni de la evolución o respuesta al tratamiento. Si estos fármacos se asociasen con variantes histológicas agresivas o localizaciones de alto riesgo, podría constituir un motivo a favor de realizar un cribado exhaustivo de estos individuos. Dubrall et al. recientemente han

publicado un estudio de notificación de reacciones adversas en Alemania sobre los casos de CBC y CEC relacionados con diversos fármacos, entre los que se incluía el fingolimod. No objetivaron diferencias importantes en la localización de los CEC y CBC, respecto a los de aparición espontánea⁵². Creemos que el seguimiento dermatológico de los pacientes que reciben moduladores de S1PR como el fingolimod y el siponimod, se debería individualizar, y basar en el perfil de riesgo de cada sujeto, considerando la edad, los antecedentes personales y familiares de CC, el daño actínico y la presencia de otros medicamentos que pudieran incrementar el riesgo, entre otros factores. Además, no hay que descartar que el médico de familia pueda tener un rol importante en el seguimiento de estos individuos, al menos en aquellos de menor riesgo. Estrategias de monitoreo individualizado son recomendadas en receptores de un trasplante de órgano sólido, los que pueden presentar hasta 200 veces un mayor riesgo de desarrollar CC, especialmente CEC, de evolución más agresiva y con mayor tasa de metástasis⁶²⁻⁶⁵. En estos pacientes, actualmente se recomienda un cribado y seguimiento de acuerdo con su perfil de riesgo. Para ello, existen escalas de estratificación de riesgo como la *Skin and UV Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator (SUNTRAC®)*^{65,66}, la cual incluye factores como la edad, raza, edad al momento del trasplante, antecedentes de CC previo al trasplante y tipo de este, y ha sido validada recientemente en población europea⁶⁶.

Limitaciones

El presente trabajo cuenta con las limitaciones de ser una revisión de carácter narrativa y no sistemática. Además, el seguimiento de la mayoría de los estudios incluidos es relativamente corto (más frecuentemente menor de cinco años), lo que limita la evaluación de riesgo de CC a largo plazo, especialmente para neoplasias con alto tiempo de latencia.

Conclusión

La EM es una enfermedad con alta morbimortalidad asociada y predilección por personas jóvenes. Cada vez se aprueban más fármacos para combatir esta entidad. En el caso de los moduladores de S1PR como el fingolimod y el siponimod, asociados a un incremento del riesgo de CC, es fundamental que los dermatólogos y médicos de familia conozcan bien estos agentes, y realicen las evaluaciones dermatológicas necesarias adaptadas al perfil de riesgo de cada paciente. Sin embargo, en la presente revisión no se han encontrado guías clínicas ni estudios prospectivos que demuestren que el seguimiento dermatológico mantenido y a largo plazo de los individuos bajo tratamiento con FAME tenga un impacto positivo en la morbimortalidad. Por último, sería recomendable efectuar un metaanálisis/revisión sistemática que evalúe el riesgo de CC asociado a los FAME.

Financiación

Este trabajo de investigación no ha recibido ningún tipo de apoyo financiero específico de instituciones públicas, privadas o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:1–27.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–80.
- Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926.
- García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2017;32:113–9.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:215–37.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:789–800.
- Chen C, Zhang E, Zhu C, Wei R, Ma L, Dong X, et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2023;63:8–22e23.
- Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23:19.
- Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018;32:939–49.
- Vasileios-Periklis S, Rigas A, Stamoula E, Lallas A, Papadopoulou A, Papazisis G. S1P receptor modulators in Multiple Sclerosis: Detecting a potential skin cancer safety signal. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103681.
- Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366:339–47.
- Carbone ML, Lacal PM, Messinese S, De Giglio L, Pozzilli C, Persechino S, et al. Multiple Sclerosis Treatment and Melanoma Development. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2950.
- EMA, Gilenya, European Medicines Agency, 2018. [consultado 30 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
- Igawa S, Choi JE, Wang Z, Chang Y-L, Wu C-C, Werbel T, et al. Human Keratinocytes Use Sphingosine 1-Phosphate and its Receptors to Communicate Staphylococcus aureus Invasion and Activate Host Defense. *J Invest Dermatol*. 2019;139:1743–52e5.
- Moriue T, Igarashi J, Yoneda K, Hashimoto T, Nakai K, Kosaka H, et al. Sphingosine 1-phosphate attenuates peroxide-induced apoptosis in HaCaT cells cultured in vitro. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:638–45.
- Masuda-Kuroki K, Di Nardo A. Sphingosine 1-Phosphate Signaling at the Skin Barrier Interface. *Biology*. 2022;11:809.
- Tamakuwala M, Ratna W, Joshi A, Stagni G. Fingolimod hydrochloride gel shows promising therapeutic effects in a mouse model of atopic dermatitis. *J Pharm Pharmacol*. 2016;68:1268–77.
- Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, Holló P, Sator P-G, Burcklen M, et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:2036–45.

19. Killestein J, Leurs CE, Hoogervorst ELJ, Eijk J van, Mostert JP, Van den Eertwegh AJM, et al. Five cases of malignant melanoma during fingolimod treatment in Dutch patients with MS. *Neurology*. 2017;89:970–2.
20. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84:1582–91.
21. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:545–56.
22. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:468–75.
23. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:1075–84.
24. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12, 1756286419878324.
25. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2018;391:1263–73.
26. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:1021–33.
27. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:1009–20.
28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78:558–67.
29. Theodorsdóttir A, Debrabant B, Magyari M, Kant M, Rasmussen PV, Malmberg C-F, et al. Alemtuzumab treatment in Denmark: A national study based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler J*. 2021;27:2254–66.
30. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e158.
31. Sanmartín O, Beato C, Suh-Oh HJ, Aragón I, España A, Majem M, et al. Clinical Management of Cutaneous Adverse Events in Patients on Chemotherapy: A National Consensus Statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:448–59.
32. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, Pawlitzki M, Ruck T, Sondermann W, et al. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e990.
33. Porwal MH, Salter A, Patel D, Obeidat AZ. Alopecia in Multiple Sclerosis Patients Treated with Disease Modifying Therapies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14, 11795735221109674.
34. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebrun-Frenay C, Lesage F-X, et al. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One*. 2017;12:e0188120.
35. Gil-Bernal R, González-Caballero JL, Espinosa-Rosso R, Gómez-Gómez C. Potential risk of disease modifying therapies on neoplasm development and coadjutant factors in multiple sclerosis outpatients. *Sci Rep*. 2021;11:12533.
36. Wu X, Xue T, Wang Z, Chen Z, Zhang X, Zhang W, et al. Different Doses of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:621856.
37. Ziemssen T, Lang M, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, Haas J, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of fingolimod over 5 years in Germany. *J Neurol*. 2022;269:3276–85.
38. Frau J, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Cocco E. New horizons for multiple sclerosis therapeutics: milestones in the development of ocrelizumab. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1093–9.
39. Sancho-López A, Ruiz-Antorán B. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus[®]) en esclerosis múltiple. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019.
40. Costa GD, Comi G. A safety review of current monoclonal antibodies used to treat multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22:1011–24.
41. Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, Alexandre J, De Jardin O, Fedrizzi S, et al. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Neurotherapeutics*. 2021;18:1657–64.
42. Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández Ó, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*. 2020;267:3343–53.
43. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:871–9.
44. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2020;80:1901–28.
45. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102572.
46. Lebrun-Frenay C, Berestjuk I, Cohen M, Tartare-Deckert S. Effects on Melanoma Cell Lines Suggest No Significant Risk of Melanoma Under Cladribine Treatment. *Neurol Ther*. 2020;9:599–604.
47. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:788–97.
48. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
49. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C, Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009;161:1341–6.
50. Puttarajappa C, Yabes J, Bei L, Shah N, Bernardo J, McCauley J, et al. Cancer risk with alemtuzumab following kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27:E264–71.
51. EMA, New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type skin cancer with Gilenya, European Medicine Agency, 2018. [Consultado 30 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-minimise-risks-rare-brain-infection-pml-and-type-skin-cancer-gilenya>

52. Dubrall D, Sachs B, Kraywinkel K, Schulz M, Schmid M, Fischer-Barth W, et al. Analyses of Basal and Squamous Cell Carcinoma Reported as an Adverse Drug Reaction and Comparison with Cases from the Cancer Registry from Germany. *Drugs RD*. 2023;23:21–33.
53. Schneider R, Reinau D, Stoffel S, Jick Ss, Meier Cr, Spöndlin J. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group. *Br J Dermatol*. 2021;185:343–52.
54. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:673–81e9.
55. Azoulay L, St-Jean A, Dahl M, Quail J, Aibibula W, Brophy JM, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of keratinocyte carcinoma and melanoma: A multisite population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:243–53.
56. Corbella-Bagot L, Riquelme-McLoughlin C, Morgado-Carrasco D. Long-Term Safety Profile and Off-Label Use of JAK Inhibitors in Dermatological Disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114:T784–801.
57. Jalles C, Lepelley M, Mouret S, Charles J, Leccia M-T, Trabetsi S. Skin cancers under Janus kinase inhibitors: A World Health Organization drug safety database analysis. *Therapie*. 2022;77:649–56.
58. Jensen A, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Friis S, Karagas MR, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2009;100:200–5.
59. Muellenhoff MW, Koo JY. Cyclosporine and skin cancer: an international dermatologic perspective over 25 years of experience. A comprehensive review and pursuit to define safe use of cyclosporine in dermatology. *J Dermatol Treat*. 2012;23:290–304.
60. Cho HG, Kuo KY, Xiao K, Batra P, Li S, Tang JY, et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:27–80.
61. Nardone B, Orrell KA, Vakharia PP, West DP. Skin cancer associated with commonly prescribed drugs: tumor necrosis factor alpha inhibitors (TNF- α Is), angiotensin-receptor blockers (ARBs), phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is) and statins -weighing the evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:139–47.
62. Friman TK, Jäämaa-Holmberg S, Åberg F, Helanterä I, Halme M, Pentikäinen MO, et al. Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland. *Int J Cancer*. 2022;150:1779–91.
63. Granata S, Tessari G, Stallone G, Zaza G. Skin cancer in solid organ transplant recipients: still an open problem. *Front Med*. 2023;10:1189680.
64. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17:2509–30.
65. Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, Garrett GL, Melcher ML, Chan A-W, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2019;32:1259–67.
66. Gómez-Tomás Á, Bouwes Bavinck JN, Genders R, González-Cruz C, De Jong E, Arron S, et al. External Validation of the Skin and UV Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator (SUNTRAC) in a Large European Solid Organ Transplant Recipient Cohort. *JAMA Dermatol*. 2023;159:29–36.