



Actualización en Cáncer de Piel

Dra. Carla Ferrándiz-Pulido

Médico Adjunto del Servicio de Dermatología
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Cáncer de Piel en pacientes trasplantados de riñón

- Expectativas de supervivencia a 5 años tras un trasplante:
 - 85% Riñón
 - 48% Bipulmonar
 - 43% Unipulmonar
 - 69% Hígado
 - 70% Corazón
- Los TOS tienen un **riesgo 3-5 veces mayor de cáncer** que la población general → El cáncer cutáneo (CC) representa el 40-50%.
- La **mortalidad por cáncer** en receptores de trasplante renal (RTR) es la **segunda causa de muerte** después de las enfermedades cardio-vasculares.
- Existe una correlación entre el grado de IS y riesgo de CC no melanoma (CCNM). → **diminución de IS, disminución del riesgo de CCNM.**

La mayoría de los problemas cutáneos asociados a la IS pueden reducirse con *tratamientos profilácticos y un manejo adecuado.*

Cáncer de Piel en pacientes trasplantados de riñón

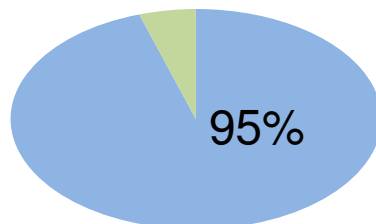
CCNM

Melanoma

Sarcoma de Kaposi

**Otros:
Carcinoma de Merkel
Linfomas cutáneos**

Cáncer cutáneo en TR



■ CCNM

■ Otros

Cáncer de Piel en pacientes TR _____ Incidencia

Riesgo de cáncer cutáneo en TOS vs. población general

Tipo de tumor cutáneo	Aumento de incidencia
CEC	65-250 veces ¹
CEC labio	20 veces
CBC	10 veces
Melanoma	3-4 veces
Sarcoma de Kaposi	84-500 veces
Cacinoma de Merkel	5-10 veces

Randle et al. The histological link between solid organ transplantation, immunosuppression and skin cancer. Dermatol Surg 2004.

Jensen et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol. 1999.

Lindelöf et al. Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol. 2000.



Cáncer Cutáneo No Melanoma

Carcinoma basocelular (CBC)

Carcinoma escamoso (CEC) → Queratosis actínicas



Carcinoma basocelular

- Tumor más frecuente en el ser humano
- Aparece en áreas con folículos pilosebáceos
- Relacionado con la exposición solar crónica
- Agresividad local
- Excepcionalmente da metástasis
- Tratamiento: cirugía (Mohs) o tópicos (imiquimod, TFD)

Carcinoma escamoso

- 2º Tumor más frecuente en personas de raza blanca
- Precursor: Queratosis actínicas
- Relacionado con la exposición solar crónica
- Aparece en cualquier localización (tb mucosas)
 - Zonas fotoexpuestas
 - Sobre campo de cancerización
- Agresividad local y metastásica ($\leq 5\%$)





Queratosis actínicas

- CEC in situ → precursor de CEC invasor
- Relacionado con la exposición solar crónica

Campo de cancerización

- Área de piel sometida a un agente carcinogénico (Rad UV) en la que encontramos la confluencia de QA, QA subclínicas, y clonas de células genéticamente alteradas



- La prevalencia de CCNM aumenta a medida que aumenta el tiempo desde el Tx (EEUU y UE):
 - 5% a los 2 años
 - 10-27% a los 10 años
 - 40-60% a los 20 años (80% en Australia)

Los RTR tienen un riesgo de CCNM 12 a 90 veces mayor que la población general

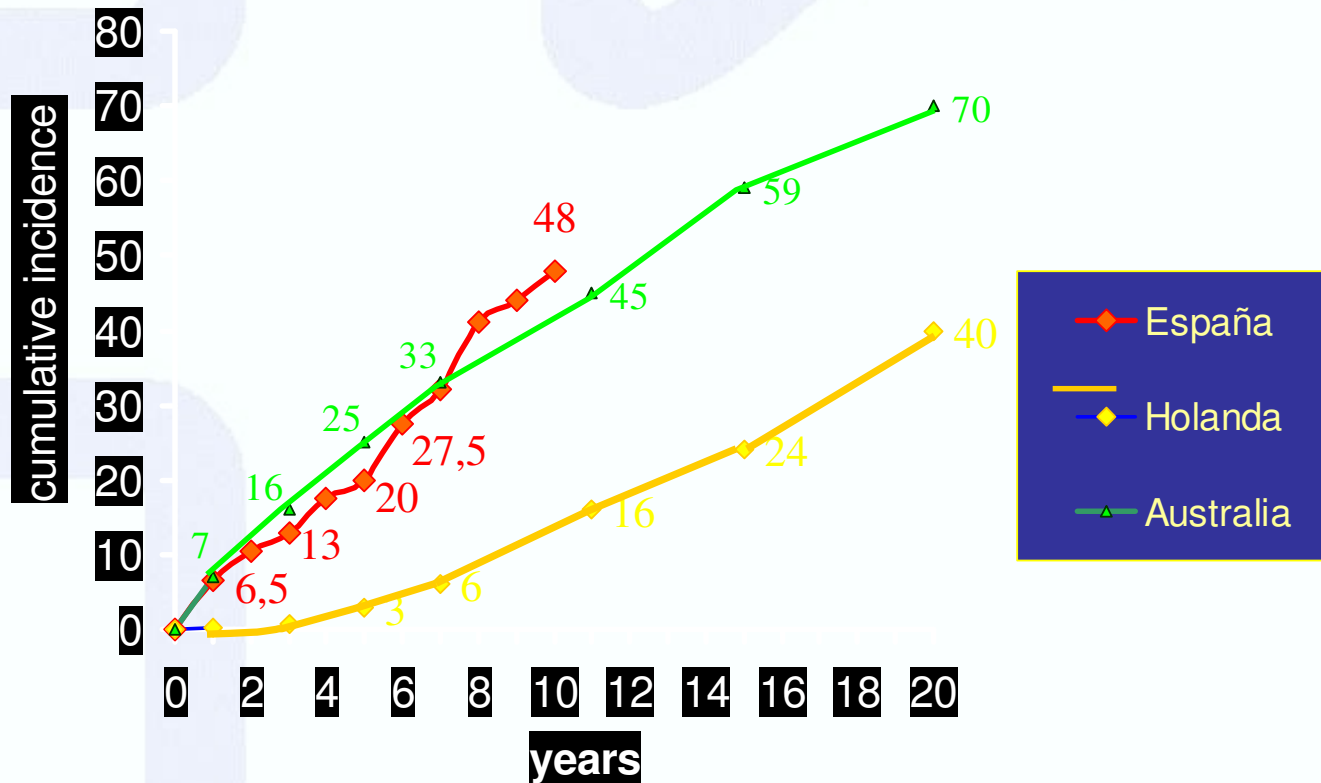
- Inversión del cociente CBC/CEC
 - Población general : 4-5/1
 - Trasplantados : 1/1,8 - 1/10
 - estudio prospectivo población Mediterránea 1,4/1 – 3,1/1

Euvrard S, et al. Skin cancer after organ transplantation. N Engl J Med. 2003.

Fuente MJ, et al. 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.

Ferrándiz C. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. JAAD 1995.

PAIS		INCIDENCIA ACUMULADA A LOS 10 AÑOS
Alemania (Behrend 1997)		4,8 %
Italia (Naldi 2000)		9,7 %
Holanda (Hartevelt 1990)		10 %
Reino Unido	(Gaya 1995)	6,7 %
	(Weeb 1997)	16 %
Australia (Bouwes 1996)		45 %
España (Fuente MJ 2003)		48%
Francia (Bretagnol 2010)		12,7%



Fuente MJ, et al. 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.

Cambios en el comportamiento biológico

- Menor edad
- Mayor incidencia de tumores múltiples
- **CEC**
 - Más agresivo
 - Progresión local más agresiva (más profundo, mas inv perineural)
 - Mayor índice de recidiva local (13%)
 - Metástasis en 4-11% (mortalidad 3%)
 - *Clínica diferente*
 - pueden simular verrugas o queratoacantomas
 - DOLOR!!!!!! Signo de invasividad y agresividad
- **CBC**
 - misma agresividad (aunque mayor extensión subclínica)

Lott DG, et al. Aggressive behaviour of Nonmelanotic Skin Cancers in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010.

Song et al. NMSC with aggressive subclinical extension in immunosuppressed patients. JAMA 2016

- **Queratosis actínicas (QA):**
 - Más prevalentes
 - Más extensas y numerosas
 - Rápida progresión a CEC
 - Hasta 20-30% de las QA individuales progresan a carcinoma invasivo en un periodo de 5-10 años (10% en IC)
 - Son más resistentes al tratamiento

Es imprescindible tratarlas
para evitar la progresión a
CEC



Prevención secundaria



CCNM en pacientes TR

Factores de riesgo

Factores demográficos NO MODIFICABLES

- Sexo → varón
- Edad al trasplante → > 50 años
- Fototipo Fitzpatrick → I-III
- Enfermedad de base → Poliquistosis renal

Factores predisponentes

- Hª de cáncer cutáneo preTx
- Radiación solar acumulada
- Latitud
- Tipo de órgano trasplantado
- Genodermatosis

Factores adquiridos MODIFICABLES

- Tratamiento inmunosupresor y duración
- Uso de triazoles (voriconazol/posaconazol)
- Fotoexposición
- Infecciones víricas (VHH8, VIH, VEB, VPH, VPM)

Tufaro et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surgical Oncology* 2015

Bretagnol et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: risk factor for nonmelanoma skin cancer following kidney transplantation. *Transpl Int.* 2010.

CCNM en pacientes TR Factores de riesgo

1. Factodes demográficos: Sexo

—♂ > ♀

2. Factores demográficos: Edad en el momento del Tx

- Menor eficacia en la reparación del ADN
- Menor eficacia del sistema inmunológico
- Mayor acumulación de los efectos nocivos de la RUV en nuestra piel

- Pacientes RTR > 60 años: >50% desarrollan un CEC mientras que sólo lo hacen el 6% de los < 40 años
Weeb et al. 1997
- Pacientes TOS >50 años tienen mas riesgo de CEC que los < 50 años (p < 0,001)
Gogia et al. JAAD 2013
 - El riesgo de CC está inversamente relacionado con la edad en el momento del Tx.
de Fijter JW, Transplantation 2016.

3. Factores demográficos: Fototipo de Fitzpatrick



El riesgo de CEC aumenta con cada descenso de fototipo cutáneo.

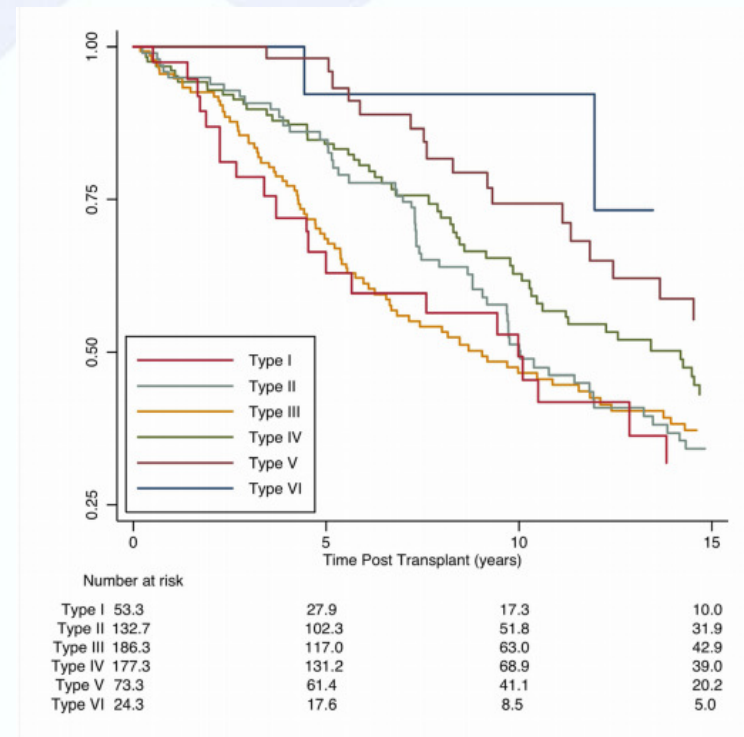


Figure 1. Squamous cell carcinoma-free survival after organ transplantation by Fitzpatrick Skin Type.

Gogia et al. Fitzpatrick skin phototype is an independent predictor of squamous cell carcinoma risk after solid organ transplantation. JAAD 2013

4. Factores demográficos: Enfermedad de base

ADPKD (Enf poliquística renal AD)

- **HR 2,63 veces mayor** que otras enfermedades renales terminales
 - Pacientes con ADPKD eran mayores (edad fue un factor independiente)
 - Resultados tb independientes de sexo, fototipo y tto IS
 - No aumento de otros tipos de cáncer
- **Mecanismo???**
 - Predisposición genética acelerada por la IS (PKD1 – policistina 1 se expresa tb en la piel-, PKD2) → genes supresores?
 - Función inapropiada de mTOR en ADPKD?
- **Limitaciones:** retrospectivo, exposición solar, seguimiento corto
- **Otro estudio demuestra que no hay asociación...**

Breatgnol et al. ADPKD: risk factor for NMSC following kidney transplantation. *Transpl Int* 2010
Wetmore et al. PKD and cancer after Transplantation. *J AM Soc Nephrol* 2014

2. Factores predisponentes: H^a de CC pretrasplante

- El riesgo de un segundo CCNM es mucho mayor en los pacientes que ya han desarrollado uno previamente.
- Pacientes TOS con antecedente de CC vs sin antecedentes de CC:
 - Incidencia acumulada a 5 años : 31,6% vs 7,4%
 - Los pacientes con antecedentes de CC tienen tb mayor riesgo de otros cánceres sólidos y linfoproliferativos, fallo renal y éxitus.

Kang et al. Association of pretransplant malignancy with posttransplant skin cancer. *Trasnplantation* 2016
Tessari at al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol.* 2010.

4. Factores modificables: Voriconazol/posaconazol

- **Voriconazol**

- triazol de amplio espectro, 2002
- Profilaxis y tto de infecciones fúngicas en TP (aspergilosis)
- EA: cambios en la visión, elevación GOT/GPT, fotosensibilidad (8-10%)
- Potencia el daño en el ADN celular e impide la reparación

4. Factores modificable: Voriconazol/posaconazol

Table 2. Summary of Main Epidemiological Studies

Author	Study Design	Population Studied	Outcome Measure	Results
Feist et al [24]	Retrospective cohort	120 lung transplant recipients: cases (n = 32), controls (n = 88)	Incidence of SCC	<ul style="list-style-type: none"> • SCC developed in 39.5% of patients who received voriconazole compared with 19.5% of patients who did not receive voriconazole ($P = .03$). Older age at time of transplant, skin cancer pretransplant, and longer voriconazole therapy were independent risk factors for skin cancer development.
Singer et al [26]	Retrospective cohort	327 lung transplant recipients: cases (n = 60), controls (n = 277)	Time to first SCC after transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to voriconazole was associated with an increased hazard for SCC ($P = .014$) • Hazard of SCC increased by 5.6% with each 60-day exposure at a standard dose of 200 mg twice daily ($P = .006$) • Significant covariates include white race, older age at transplantation, skin cancer pretransplant, use of voriconazole therapy, voriconazole cumulative dose, and voriconazole duration of therapy
Vadinerkar et al [25]	Retrospective case-control	68 lung transplant recipients: selected patients: cases (n = 17), controls (n = 51)	Incidence of SCC	<ul style="list-style-type: none"> • 3.1% of study population developed SCC during a 1-year period; patients received voriconazole for a significantly longer duration compared with controls ($P = .03$) • Duration of voriconazole use ($P = .04$) and residence in locations with high levels of sun exposure ($P = .0004$) were independent risk factors for SCC
Zwald et al [28]	Retrospective cohort	91 lung transplant recipients: cases (n = 28), controls (n = 63)	Number of nonmelanoma skin cancers after lung transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Number of months on voriconazole was found to be significantly associated with number of NMSC ($P = .007$) • Time since transplantation, age, skin type I or II, and months of exposure to voriconazole were found to be independent risk factors for number of skin cancers posttransplantation

Abbreviations: NMSC, nonmelanoma skin cancer; SCC, squamous cell carcinoma.

- Exposición a voriconazol → factor de riesgo independiente para CEC
- Mayor cuanto más larga es la exposición
- Mayor cuanto mayor dosis
- Recomendación: parar voriconazol si se desarrolla CEC o MM

4. Factores modificables: Infecciones víricas

Virus del Papiloma Humano

- Coexistencia de verrugas víricas y carcinomas
- Signos de displasia histológica en verrugas víricas
- Signos histológicos de infección vírica en lesiones malignas y premalignas
- Detección del VPH en lesiones malignas de TOS por técnicas de biología molecular
- Conocimiento del potencial oncogénico de algunos tipos de VPH (8,9,15)

4. Factores modificables: Tratamiento IS

- Corticoides
- Azatioprina
- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Micofenolato de mofetilo
- Sirolimus/everolimus

El *tiempo* y la *intensidad* de la inmunosupresión tienen una relación directa con la aparición de los CCs.

Efecto de los inh mTOR en el desarrollo de CCNM

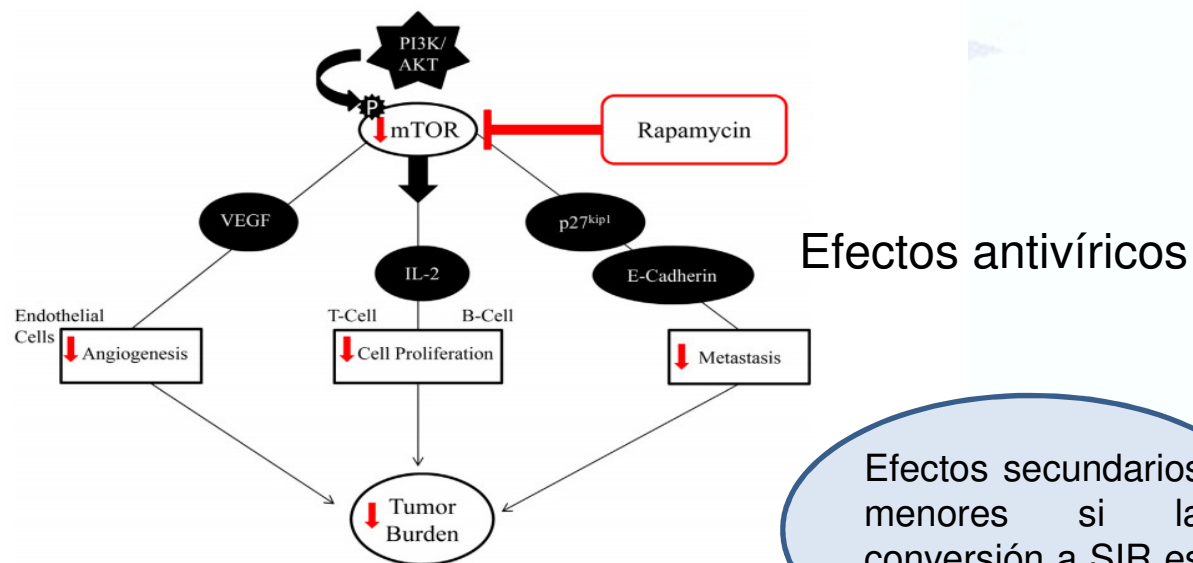


Table 1 Randomised multicentre clinical trials with skin cancer as the primary endpoint

Study	Patient number	Primary endpoint	Primary endpoint result	Comments
Australian study	Control: 47 (23) ^a mTORi: 39 (19)	Number of new NMSC/patient/year	Significant	A significant decrease in SCC, but not BCC
TUMORAPA	Control: 56 (12) mTORi: 64 (22)	Survival free of new SCC	Significant	patients with 1 prior SCC benefited significantly; those with multiple previous SCC did not significantly benefit
RESCUE	Control: 81 (14) mTORi: 74 (39)	Risk of new SCC	Not significant	HR improved in 1-year analysis, but did not after 2-year follow-up

SCC squamous cell carcinoma, BCC basal cell carcinoma, NMSC non-melanoma skin cancer, Control patients not receiving mTOR inhibitors, mTORi mTOR inhibitor group, HR hazard ratio.

^aNumber in parentheses represents patients dropping out of study. For the definition of a dropout and number of patients that completed the study according to the protocol, see the individual publications.

Skin cancer in solid organ transplant recipients; are mTOR inhibitors a game changer? Transpl Res 2015

Efecto de los inh mTOR en el desarrollo de CCNM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2012

ORIGINAL ARTICLE

Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation

Sylvie Euvrard, M.D., Emmanuel Morelon, M.D., Ph.D.,
Lionel Rostaing, M.D., Ph.D., Eric Goffin, M.D., Anabelle Brocard, M.D.,
Isabelle Tromme, M.D., Nilufer Broeders, M.D.,
Veronique del Marmol, M.D., Ph.D., Valérie Chatelet, M.D.,
Anne Dompmmartin, M.D., Ph.D., Michèle Kessler, M.D., Andreas L. Serra, M.D.,
Günther F.L. Hofbauer, M.D., Claire Pouteil-Noble, M.D., Ph.D.,
Josep M. Campistol, M.D., Ph.D., Jean Kanitakis, M.D., Adeline S. Roux, M.Sc.,
Evelyne Decullier, Ph.D., and Jacques Dantal, M.D., Ph.D.,
for the TUMORAPA Study Group*

Evaluar la eficacia de la rapamicina en la prevención secundaria de SCC en TR. (TUMORAPA)

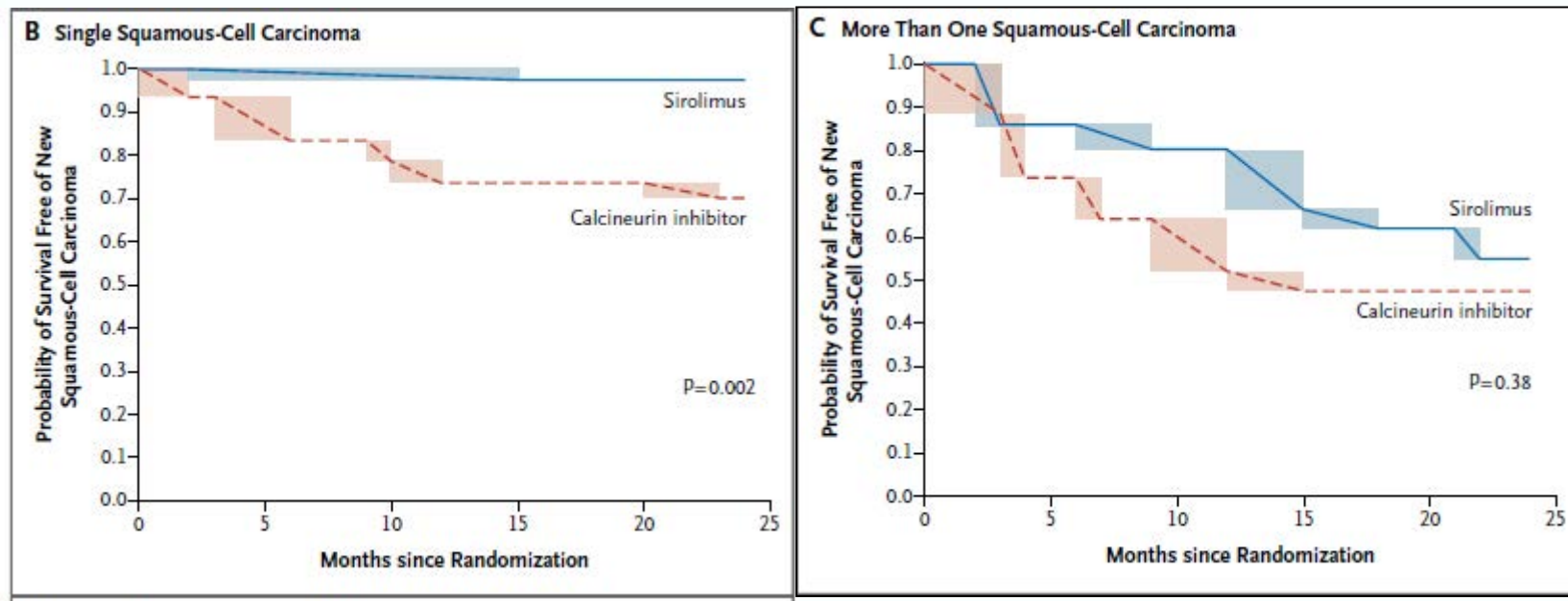
Cohorte: Pacientes TR que toman inhibidores de la calcineurina y al menos 1 SCC

ORIGINAL ARTICLE

Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation

Endpoints

- Supervivencia libre de enfermedad (nuevos SCC) a los 2 años
- Tiempo hasta aparición de nuevos SCC



Una conversión precoz a mTORin aporta más beneficio

Sirolimus use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) in solid organ transplant recipients (SOTRs) JAAD 2015

Maryam M. Asgari, MD, MPH,^{a,b} Sarah T. Arron, MD, PhD,^b E. Margaret Warton, MPH,^a Charles P. Quesenberry, Jr, PhD,^a and Dana Weisshaar, MD^c
Oakland, San Francisco, and Santa Clara, California

No asociación entre sirolimus y desarrollo de CEC

Cohorte grande retrospectiva de TOS (3.500), la exposición a SIROLIMUS (488) no se asoció a una reducción en la incidencia del riesgo de CEC posttrasplante.



Sirolimus may not have an important role in the primary prevention of posttransplantation squamous cell carcinomas.

Resultados inquietantes:

- Diferentes tipos de trasplantes
 - Subanálisis por tipo Tx?
- Ausencia de datos sobre:
 - dosis de sirolimus
 - concomitancia con CNIs
 - otros fármacos (pe. Voriconazol)
 - tipo de CEC (in situ o invasivo)

Prevención primaria:

Fotoprotección
Campañas de prevención



Prevención secundaria:

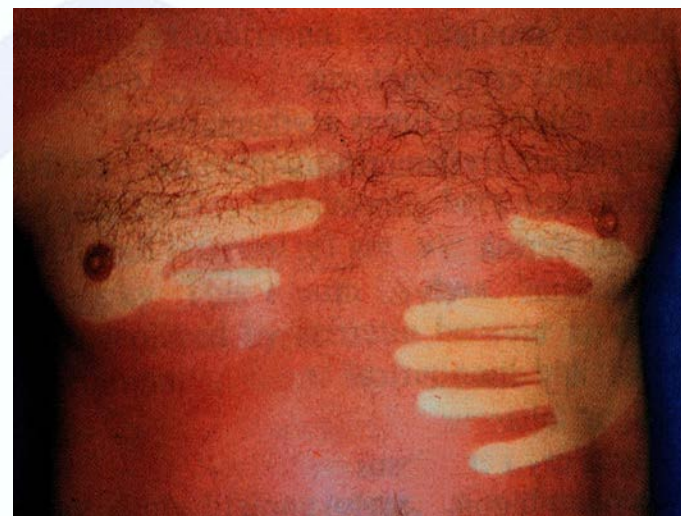
Detección y tratamiento precoz
(autoexploraciones y visitas
regulares con el dermatólogo)



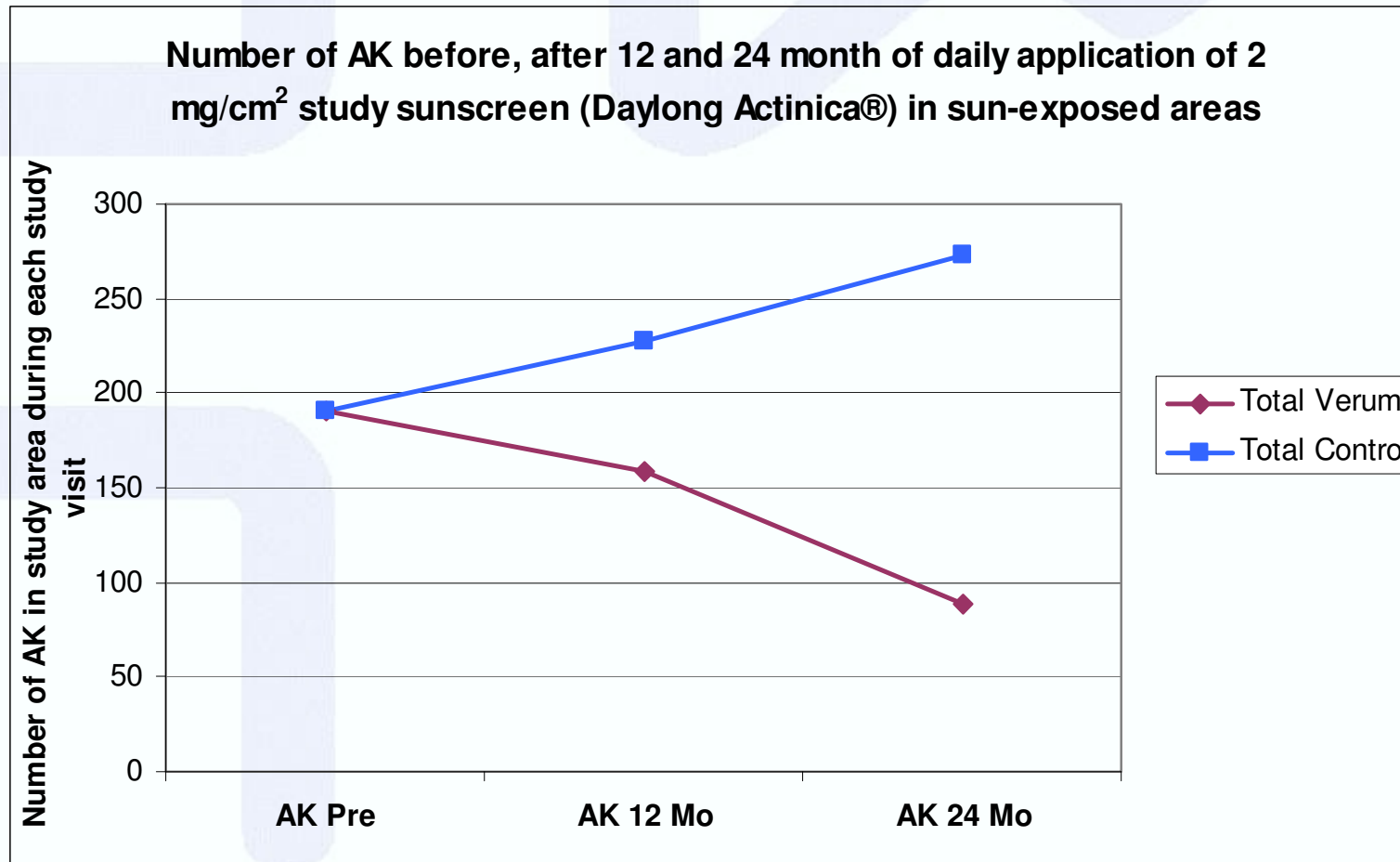
Fotoprotección

- Única medida que depende del paciente TOS que puede disminuir su riesgo de CCNM.
 - 270 pacientes trasplantados de riñón (2007):
 - 68,5% NO utilizaban fotoprotección antes del trasplante
 - 25.9% NO utilizaban fotoprotección después del trasplante
- Se utilizan poco por:
 - Precio elevado
 - Cosmética (pegajoso, grasiento, efecto blanco, molesto en trabajo y vida personal)
 - Desconocimiento del beneficio que conlleva
- Aquellos pacientes que utilicen FP de forma diaria deberán tomar suplementos de Vitamina D, sobre todo en caso de trasplante de riñón porque tienen más riesgo de osteoporosis.

Educación en fotoprotección

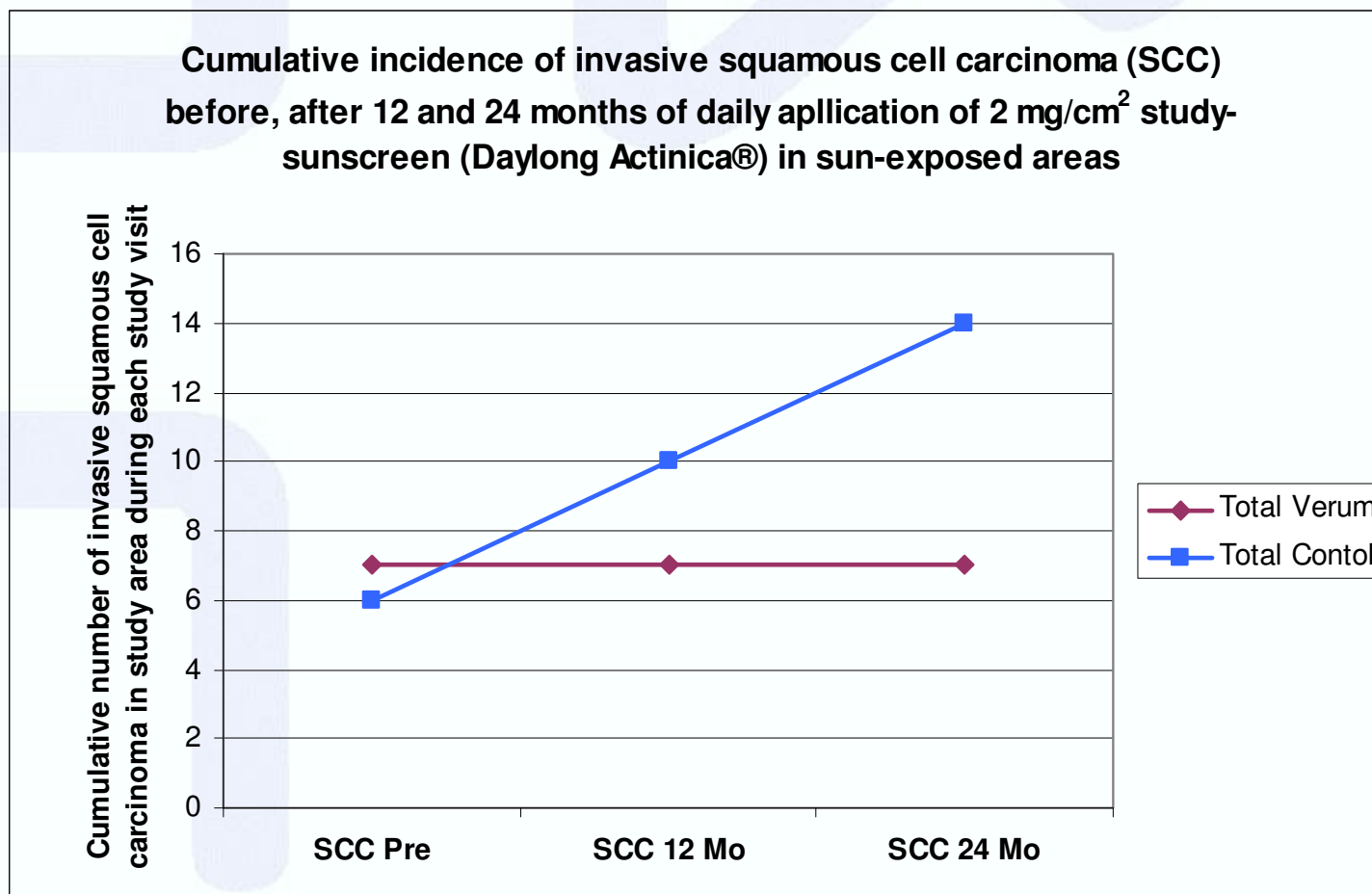


Fotoprotección y Queratosis actínicas



Ulrich C et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. Br J Dermatol. 2009.

Fotoprotección y CEC/CBC



Ulrich C et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. Br J Dermatol. 2009.

1. Prevenir la progresión de QA a CEC
2. Prevenir la aparición de nuevos CEC/CBC

Prevenir la progresión de QA a CEC:

- Tratamiento de queratosis actínicas (QA)
- Tratamiento del campo de cancerización

Ttos. tradicionales (ablativos):

- adaptadas a la lesión
- actúan de forma inespecífica
- sólo permiten tratar la lesión visible
 - Crioterapia
 - Legrado
 - Escisión quirúrgica
 - Ablación por láser

Ttos. del campo de cancerización:

- Tratan las lesiones visibles y las subclínicas
- Previene el desarrollo de nuevas lesiones
- Alarga el intervalo entre tratamientos
 - Imiquimod 5% o 3,75%
 - Diclofenaco 3%
 - 5-Flurouracilo 5%
 - Terapia fotodinámica

IMPORTANTE: NO SON INCOMPATIBLES

Prevenir la aparición de nuevos CEC/CBC

Retinoides orales (Acitretino 0.2 mg/kg/d x 6 meses... de por vida?)

- Los EA limitan su uso en estos pacientes (teratogenicidad, xerosis, descamación palmo-plantar, transaminitis, elevación de Tg y Col).
- Seleccionar pacientes de alto riesgo!

Capecitabina oral a dosis baja (precursor de 5-FU) 0.5 - 1.5 g/m²/d días 1-14, ciclos de 21 días.

- Los EA (30%) limitan su uso (fatiga, diarrea, sd mano-pie, fiebre neutropénica, estomatitis)
- Antes de empezar descartar deficiencia dihidropirimidina DH y función renal (aumenta toxicidad)

Hardin J. Systemic Retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. Skin letter therapy. 2010
Endrizzi et al. Capecitabine to reduce nonmelanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. Dermatol Surg. 2013.
Breithaupt et al. Capecitabine for squamous cell carcinoma reduction in solid organ transplant recipients. JAAD Case Rep. 2015
Jirakulaporn et al. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. . Clin Transplant 2011

Nicotinamida (vitamina B3) → protege contra daño por RUV y disminuye la aparición de nuevas QA

- N = 386 (2 grupos de 193 pacientes)
- Criterio de inclusión: > 2 CCNM en los últimos 5 años
- 12 meses: **Tasa de CCNM fue un 23% menor** en el grupo con nicotinamida que en el placebo (95% CI, 4-38; p=0.02)
- Menor nº de CBC, CEC y QA
- No diferencias en cuanto a efectos adversos

N Engl J Med 2015

A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention

Andrew C. Chen, M.B., B.S., Andrew J. Martin, Ph.D., Bonita Choy, M.Med., Pablo Fernández-Peñas, Ph.D., Robyn A. Dalziel, Ph.D., Catriona A. McKenzie, M.B., B.S., Richard A. Scolyer, M.D., Haryana M. Dhillon, Ph.D., Janette L. Vardy, M.D., Anne Krickler, Ph.D., Gayathri St. George, M.Sc.Med., Niranthari Chinniah, M.B., B.S., Gary M. Halliday, D.Sc., and Diona L. Damian, Ph.D.

Br J Dermatol 2016

A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients

La nicotinamida oral (500 mg/12 horas) es eficaz y segura para reducir la aparición de nuevos CCNM y QA en pacientes con elevado riesgo

Chen AC et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2016.

TFD cíclica

- Sesiones de TFD cada 3 meses reducen el riesgo de nuevos CEC y QA
- El efecto desaparece al dejar el tratamiento
- Faltan estudios para determinar la frecuencia ideal

Modificación de la Inmunosupresión

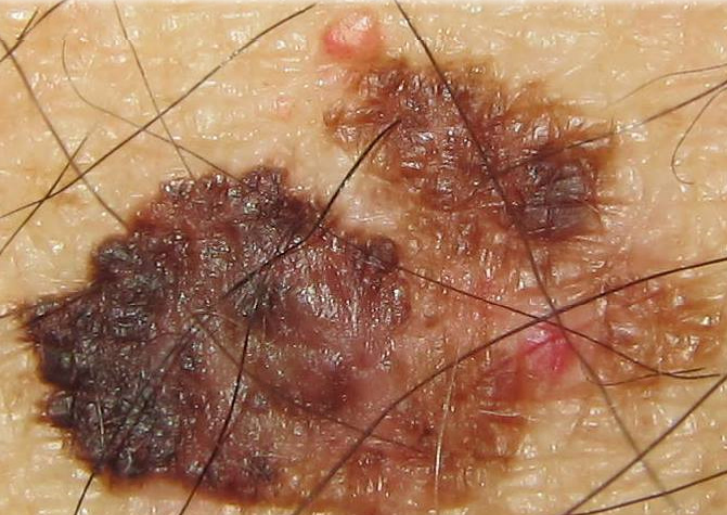
→ disminución de dosis o cambio a inhibidores de mTOR.



Melanoma

Melanoma

- Neoplasia originada en los melanocitos
- Muy agresiva, capacidad metastásica



Melanoma en TR

1. Melanoma presente antes del TOS
2. Melanoma que aparece después del TOS
3. Melanoma a causa de un melanoma en el donante

Melanoma en TR Antecedente de MM Pre-Tx

American Journal of Transplantation 2016; 16: 407–413
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2015 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/ajt.13593

Special Article

Recommendations for Solid Organ Transplantation for Transplant Candidates With a Pretransplant Diagnosis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: A Consensus Opinion From the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC)

Zwald et al

Table 2: Recommended wait times pretransplantation for patients with a history of skin cancer before transplantation

Skin malignancy	Appropriate treatment pretransplantation	Wait time before transplantation after treatment
MM		
<i>In situ</i> melanoma	Wide local excision	No wait necessary, follow-up posttransplantation 3 months
Stage Ia melanoma	Wide local excision	2 years
Stage Ib/IIa melanoma	Wide local excision ± sentinel lymph node biopsy	2 to 5 years
Stage IIb/IIc melanoma	Wide local excision + sentinel lymph node biopsy	5 years
Any stage III or IV melanoma	Refer for oncology opinion	Not eligible for transplantation

Tx hígado 2012
Melanoma
Estadio 1B



Tx pulmón 2013
Estadio IA



Incidencia:

- De 0 a 8 veces más que la población IC (la n de los estudios es pequeña).
- US 1987-2008: 175.732 TOS → 381 MM, aumento del riesgo **x 2.6**
- Australia: 28.855 TOS → aumento del riesgo **x 2.53**
- Población pediátrica → CC es la segunda causa de cáncer, del que el 12% son MM.

Pronóstico:

- Supervivencia a los 3 años es menor que en IC, sobre todo en los **de mayor Breslow**.
 - 51.2% vs 87,4% supervivencia a 3 años con Br 1.5 -3 mm o Clark 3-4.
- 91 MM postTOS → supervivencia a 5 años
 - similar en T1-T2 (< 2 mm) comparado con población AJCC
 - significativamente menor en T3-T4

Matin RN et al, Melanoma in Organ Transplant Recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. Am J Transpl. 2008.

Brewer et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. Archives Dermatol 2011.

Manejo:

- Tratamiento inicial no difiere de IC.
- Protocolos ITSCC y SCOPE recomiendan reducir la IS en pacientes que desarrollan varios CC.
- Bajar la IS para disminuir el riesgo de MM vs riesgo de rechazo → en función de estadio y órgano Tx se recomienda mayor o menor cambio (renal > hepático > corazón).
- **Sirolimus**: en modelos murinos ha mostrado tener efecto antiMM, pero no hay estudios en humanos.

Melanoma en TR _____ MM derivado del donante

La trasplantología va evolucionando, cada vez más receptores y más demanda de órganos.

Criterios de donante más laxos:

- Mayor edad
- Antecedente de neoplasia con X años libre de enfermedad → riesgo de transmisión del cáncer al receptor

Antecedente de MM excluye la donación

Table I. Donor transmission rates and recommendations for transplant for select malignancies^{4,5,7}

Tumor type	Donor transmission to recipient (%)	Recommendations for transplant
Cutaneous squamous cell carcinoma	0	Proceed
Melanoma	74	Avoid
Choriocarcinoma	93	Avoid
Renal cell carcinoma	61	Proceed based on clinical factors (ie, localization, size, and excision potential)
Prostate	Incidental (0-1%)	Proceed if localized; Gleason score ≤ 3

Melanoma en TR _____ **MM derivado del donante**

Incidencia:

- Existe un bajo riesgo de obtener un órgano de un donante con MM que pasó inadvertido.
- Causa de la muerte: (MM oculto) AVC o Tm cerebral primario
- Receptor desarrolla MM de 3 m a 3 años post-TOS.

17 donantes con MM oculto trasplantaron a 44 receptores

- **35 desarrollaron MM**
- **26 fallecieron por MM**

Recomendaciones:

- Donantes con MM conocidos, totalmente excluidos (metástasis a los 32 años)
- Paciente joven con causa de muerte AVC o Tm cerebral , ojo!!!!
- Exploración completa del donante.

Brewer et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. Archives Dermatol 2011.





Sarcoma de Kaposi



Varón 73 años,
trasplante de riñón.



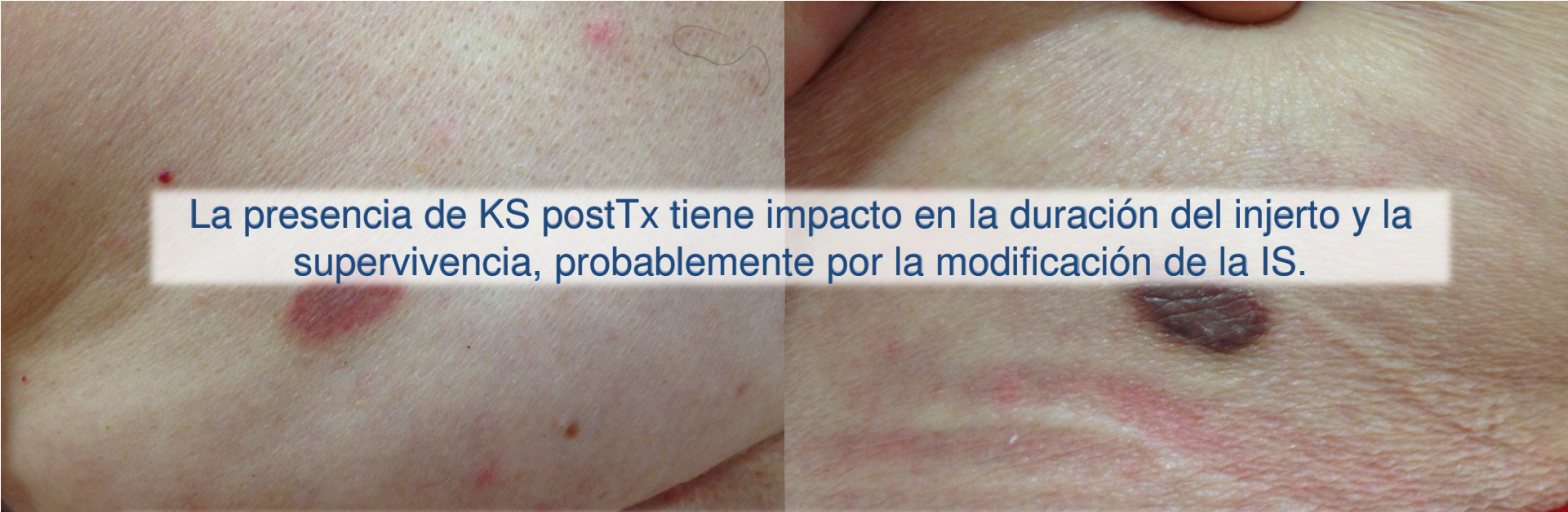
Varón 58 años,
trasplante de riñón.



Varón 65 años,
trasplante de pulmón.



Mujer 40 años,
trasplante de hígado.



La presencia de KS postTx tiene impacto en la duración del injerto y la supervivencia, probablemente por la modificación de la IS.

Sarcoma de Kaposi

- Neoplasia vascular que afecta principalmente a la población inmunodeprimida (TOS o VIH). Aunque tb existe la forma clásica (ancianos)
- Multicéntrico
- Afecta principalmente a la piel, pero tb:
 - Mucosas
 - Ganglios linfáticos
 - Gastro-intestinal
 - Pulmones
 - Hígado
- Relacionado con la infección por VHH8
- Poco agresivo

Incidencia:

- Es x 80-500 veces más frecuente que IC.
- Incidencia: 0,7-5%
- **SCOPE meeting Tel Aviv 2016**, Sorin et al (Israel)
 - 953 Tx renal 1990-1999 → **4,7%**
Aza + Cls + PDN
 - 1.323 Tx renal 2000-2014 → **0,38%**
Tac + MFM + PDN
 - Causas:
 - Cambio en IS
 - Utilización de antivíricos para MCV?

Sarcoma de Kaposi en TR _____ *Factores de riesgo*

- La aparición de SK en el Tx está directamente relacionada con la inmunosupresión.
- Más frecuente en:
 - ♂
 - > 50 años
 - raza negra
 - Tx renal
 - **Corto periodo post Tx (primeros dos años)**
 - Seropositivos VHH8 receptor o donante
 - Homosexual
 - Áreas endémicas: Mediterráneo, Judíos, Arabia, Caribe, África

¿Cómo se adquiere el VHH8?

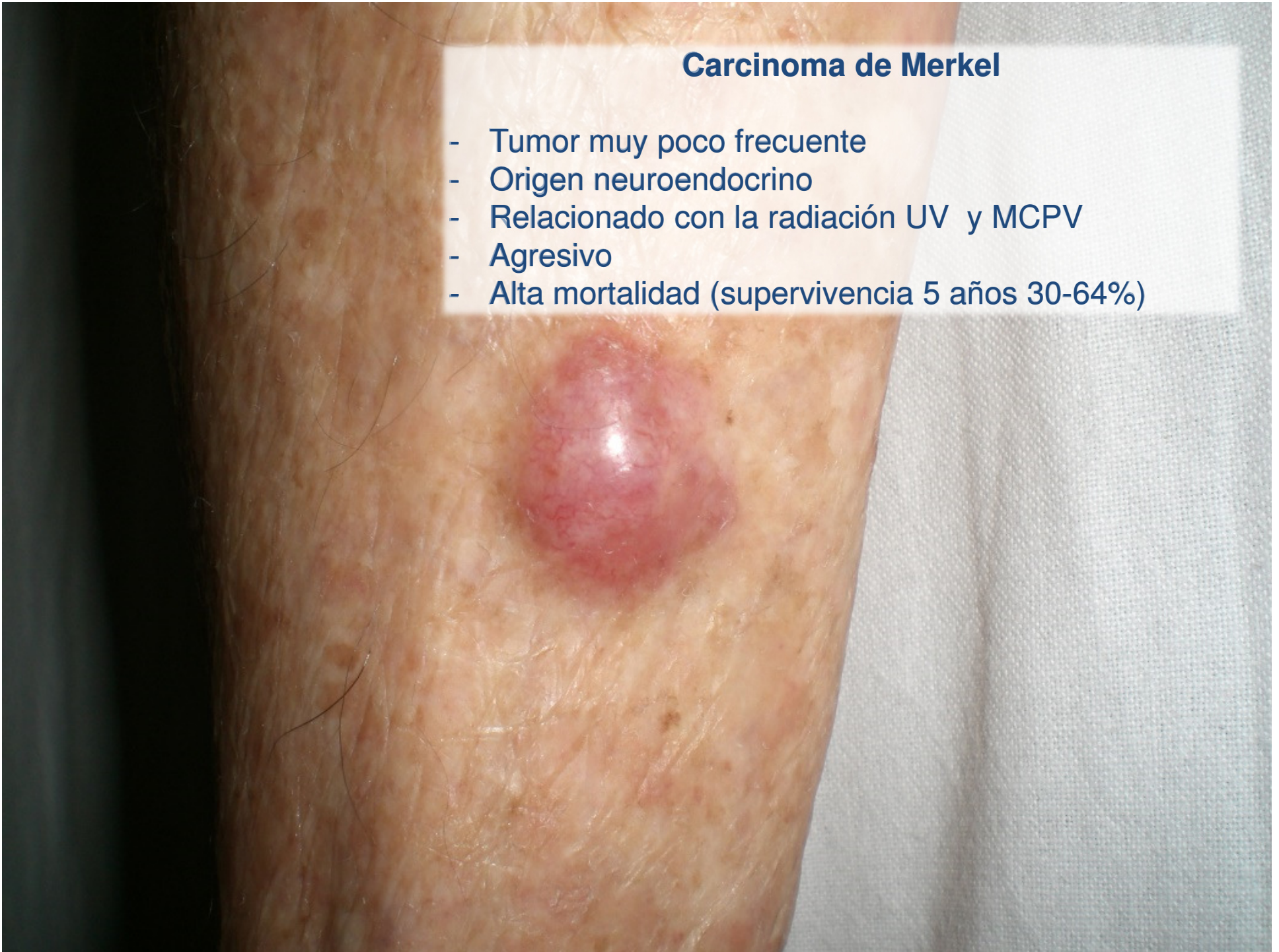
- Infección nueva a partir de riñón donante
- Reactivación de infección latente en áreas endémicas (más frecuente)
- Infección primaria tras contacto sexual o no sexual
- Tranfusiones (riesgo 0,1%)



Carcinoma de células de Merkel

Carcinoma de Merkel

- Tumor muy poco frecuente
- Origen neuroendocrino
- Relacionado con la radiación UV y MCPV
- Agresivo
- Alta mortalidad (supervivencia 5 años 30-64%)



Carcinoma de Merkel en TR

MCC preTx

MCC		
Local with negative SLN biopsy	Wide local excision ± ART	2 years
Local with nodal metastasis	Wide local excision, lymph node dissection, ART	3 to 5 years
Distant metastasis	Refer for oncology opinion	Not eligible for transplantation

Linfomas cutáneos en TR

- PTLD son la 2ª neoplasia más frecuente en TOS.
- La mayoría son: origen células B y VEB +, extranodales y representan causa de muerte y pérdida de injerto.
- Linfomas cutáneos primarios = linfomas T o B con afectación de la piel y ningún otro órgano.
- Es poco frecuente en los TOS
- 35 casos (13 centros) → Serie de casos Europea (SCOPE)
 - Linfomas T 69% → 50% MF (11% foliculotropa), 37% CD30+ (peor Px que en IC)
 - Linfomas B 31% (mayor VEB+ que IC)

El espectro de linfomas en pacientes TOS es similar a IC; los linfomas CD30+ tienen peor Px.

Seckin D et al. Primary Cutaneous Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case Series .Am J Trasnplant 2013.



Mortalidad por CC en TOS

Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013

Giorgia L. Garrett, MD,^a Stefan E. Lowenstein, BS,^c Jonathan P. Singer, MD, MS,^b Steven Y. He, MD,^d and Sarah T. Arron, MD, PhD^a
San Francisco, California, and Boston, Massachusetts

Background: Solid organ transplant recipients are at increased risk of skin cancer, but population-based mortality data are limited.

Objective: Mortality and predictors of skin cancer death posttransplantation were investigated.

Methods: All US organ transplant recipients between 1987 and 2013, identified through the Organ Procurement and Transplantation Network Standard Transplant Analysis and Research file, were included. Mortality and hazard ratios (HR) were calculated for the overall population and patient subgroups.

Results: The overall mortality was 5308 per 100,000 person-years and the skin cancer–specific mortality was 35.27 per 100,000 person-years. Risk factors associated with skin cancer death included thoracic versus abdominal transplantation (HR 2.90, 95% confidence interval [CI] 2.52-3.34), age over 50 years (HR 2.86, CI 2.43-3.38), white race (HR 6.29, CI 4.63-8.53), and male sex (HR 1.85, CI 1.57-2.19). Mortality was highest for malignant melanoma (mortality of 11.48), followed by squamous cell carcinoma (mortality of 4.94) and Merkel cell carcinoma (mortality of 4.59).

Limitations: Limitations of this study included potential underreporting and misclassification of death from skin cancer in the data set.

Conclusion: Mortality from posttransplantation skin cancer is reported. Older patients, male patients, white patients, and thoracic transplant recipients had increased mortality from skin cancer. (J Am Acad Dermatol <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1155>.)

CAPSULE SUMMARY

- Organ transplant recipients are at high risk of skin cancer mortality.
- This study defines population-based mortality from skin cancer posttransplantation and identifies recipients at increased risk of skin cancer mortality.
- These findings can guide dermatologists in adopting skin cancer–screening protocols specific to the identified high-risk categories.

Factores de riesgo para mortalidad por CC

- ♂
- Caucásicos
- Edad avanzada
- Trasplantes torácicos (pulmón, corazón, cardiopulmonar)

Mortalidad

MM > CEC > Merkel



***Papel del Dermatólogo en el
seguimiento de los pacientes TR***

Importancia de la incorporación del Dermatólogo en el equipo de trasplante

- > 50% de los TOS NO recuerdan haber recibido recomendaciones médicas respecto al CC en el periodo periquirúrgico (www.itscc.org)
- 41% TR NO han recibido ninguna educación sobre CC
- SOLO el 10% habían ido al dermatólogo desde el Tx

Papel del Dermatólogo:

- Asesoramiento pretrasplante, en función de los antecedentes de CC que haya tenido el receptor.
- Recomendaciones posttrasplante.
- Diagnóstico y tto precoz de CC y otras enfermedades de la piel relacionadas con el trasplante (efectos secundarios de fármacos, infecciones oportunistas).

Importancia de la incorporación del Dermatólogo en el equipo de trasplante

Dr Timothy Chang → Cuestionario a 666 TR (Wisconsin)

- 78% aumento de la percepción del riesgo de CC postTX
- 38% mejoró los hábitos de FP (manga larga, sombrero, FP) después del Tx.
- 59% no mejoró la aplicación de FP.

La utilización de folletos y/o videos mejora:

- Hábitos de fotoprotección
- Conocimiento sobre CC
- Creencias sobre el CC
- Conciencia en autoexploración

A Preliminary Study of a Video Intervention to Inform Solid Organ Transplant Recipients About Skin Cancer. Transplant Proc 2013.

Importancia de la incorporación del Dermatólogo en el equipo de trasplante

- Facilita el acceso al tratamiento dermatológico y el seguimiento más frecuente en pacientes de alto riesgo.
- La intervención regular con exámenes de la piel disminuye la morbilidad asociada al CC y mejora la calidad de vida postTx.
- El manejo del CC en TOS es un reto para el dermatólogo y el médico de trasplante.

La presencia del dermatólogo en el equipo de trasplantes le da acceso a los pacientes TOS a consultas especializadas, *screenings* frecuentes, educación del paciente y tto multidisciplinar.