

Cáncer de piel en pacientes con trasplante de órgano sólido

Skin Cancer in solid-organ transplant recipients

Ivonne Arellano Mendoza¹, Carlos García², Claudia Baños Segura³

¹ Médica adscrita, Servicio de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

² Cirujano dermatólogo, Dawson Medical Group, Oklahoma City, Oklahoma, Estados Unidos

³ Residente de tercer año, Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

RESUMEN

En los últimos años se ha incrementado el número de trasplantes de órgano sólido (TOS), así como la supervivencia de esos pacientes. Sin embargo, el uso de inmunosupresores para evitar rechazos aumenta el riesgo de desarrollar cánceres de piel y de ellos, el más común es el carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM), que suele tener un comportamiento más agresivo y mayor morbilidad que los tumores equivalentes observados en la población general. Dado que el dermatólogo desempeña un papel fundamental en la prevención y el diagnóstico temprano de estas entidades, el presente artículo pretende ofrecer una actualización en el tema.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de órgano sólido (TOS), cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)

ABSTRACT

The number of organ transplant recipients (OTR) has increased steadily over the last few years. While survival of these patients has improved significantly, the use of immunosuppressive drugs to prevent organ rejection has resulted in an increased risk of skin cancer, most frequently non-melanoma types that tend to be more aggressive than equivalents affecting the general population. Since dermatologists play a critical role in prevention, diagnosis, and treatment of skin cancers in transplant patients, this paper is intended as an update on the subject.

KEYWORDS: Solid organ transplant (SOT), skin cancer non-melanoma (SCNM)

Introducción

En 1962 se realizó el primer trasplante en un paciente que recibió un riñón de donador cadavérico; luego, en 1967, se llevó a cabo el primer trasplante de corazón y en 1982, el de pulmón. Sin embargo, en todos los casos, la sobrevida fue inferior a 1 año (en el caso del trasplante cardíaco, el paciente sobrevivió apenas 18 días).

Hoy día, hay más de 170 mil pacientes que viven con trasplantes de órgano sólido (TOS) en Estados Unidos, país donde se practican alrededor de 25 mil nuevos trasplantes anuales.¹ Los órganos trasplantados con mayor frecuencia son los riñones (60%), seguidos por hígado, corazón, pulmón y otros; y la supervivencia se ha incrementado notablemente (Cuadro 1) gracias a nuevas técnicas quirúrgicas y fármacos inmunosupresores que, desde

1995, han extendido la sobrevida a 5 años (90% en trasplante de riñón; <50% para pulmón).²⁻⁴

No obstante, esos logros han derivado en un incremento significativo de la morbilidad del cáncer cutáneo en los pacientes trasplantados. Es por ello que el

Cuadro 1. Sobrevida a 5 años de acuerdo al órgano trasplantado

TRASPLANTE DE ÓRGANO	SOBREVIDA A 5 AÑOS
Riñón	80-90%
Hígado	70-85%
Corazón	75%
Pulmón	42%

CORRESPONDENCIA

Ivonne Arellano Mendoza ■ mariare1@yahoo.com

Servicio de Dermatología - Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720, México, D.F. Teléfono: 27 80 20 00; extensión 1055

dermatólogo desempeña un papel crítico en la educación, el diagnóstico y tratamiento de esa población, donde el cáncer de piel se considera una entidad maligna prevenible.

Epidemiología del cáncer de piel en pacientes trasplantados.

El cáncer de piel no melanoma (CCNM) es la malignidad más frecuente en pacientes trasplantados, el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular (CEC), constituyen 90-95% de todas las neoplasias cutáneas,^{1,6-8} siendo CEC la neoplasia más común en TOS. Esta población tiene, además, mayor riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas menos frecuentes, incluidos tumores mucocutáneos (37%), linfomas (17%), sarcoma de Kaposi (SK), carcinoma de células de Merkel (CCM), angiosarcoma, carcinoma verrugoso, leiomiomasarcoma, y fibroxantoma atípico.^{1,8}

Según la latitud geográfica, la incidencia del CCNM varía de 1.7 a 71%,^{9,10-11} observándose con mayor frecuencia en zonas tropicales o soleadas. La incidencia también es proporcional al número de años post-trasplante, llegando a ser de 20-70% a los 20 años (Cuadro 2). El riesgo de CEC es mayor en TOS de corazón/pulmón, seguido de riñón y en menor porcentaje, hígado cuya complicación maligna más frecuente es CBC.^{7,12} En un estudio multicéntrico realizado en Italia con 1,934 pacientes (1,476 con trasplante de riñón y 458 con trasplante de corazón), 200 individuos (10%) desarrollaron CCNM durante el periodo de seguimiento de 6.8 años y de ellos, 45.5% (91 pacientes) presentaron un segundo CCNM 1-4 años después del primario.¹³

Mientras que la proporción CEC/CBC en la población general es de 1:4, la relación se invierte (4:1) en pacientes trasplantados.^{1,10-11} Por otra parte, el intervalo entre diagnóstico y tiempo post-trasplante es, en promedio, 8 años en pacientes menores de 40 y 3 años en mayores de 60.⁸ El cáncer de piel en pacientes con TOS tiende a manifestarse 30 años antes que en la población general, sue-

le consistir de tumores múltiples y 75% se desarrolla en zonas foto-expuestas (cabeza, cuello y dorso de manos). En la clínica, los tumores semejan queratoacantomas o verrugas que crecen rápidamente^{7,14-15} y muestran un comportamiento más agresivo (especialmente CEC, melanoma y carcinoma de células de Merkel), lo que incrementa el riesgo de invasión local y metástasis regionales (tanto al momento del diagnóstico como después de tratamiento) y obliga a un manejo más extenso y radical (márgenes quirúrgicos amplios, radiación, quimioterapia, etcétera).¹⁵

La mayoría de las recurrencias ocurre dentro de los primeros 6 meses después del tratamiento y las metástasis ocasionan 27% de las muertes después del cuarto año post-trasplante¹⁷ (el riesgo de metástasis ganglionares luego de una recurrencia local es de 25-45%). En pacientes inmunosuprimidos con carcinoma espinocelular metastásico, la sobrevida es de alrededor de 56% a los 3 años y de 34% a los 5 años.

El carcinoma basocelular es menos frecuente que CEC. Mougél y colaboradores, en un estudio con 3,520 pacientes, publicaron una incidencia de CBC de 0.34%,²¹ 10-16 veces más alta que en la población general. Las metástasis por CBC, que en la población general son extremadamente raras, pueden alcanzar cifras de hasta el 12% en pacientes trasplantados. Así mismo, alrededor de 30-50% de los pacientes trasplantados con CEC puede desarrollar CBC.²²

Los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de presentar carcinoma espinocelular (50-250 veces) y carcinoma basocelular (10-20 veces) que la población general.¹ La frecuencia de recurrencia local del carcinoma espinocelular es de 13.4%,^{1,16} en tanto que el riesgo de metástasis es de 7-8%.^{1,18}

A decir de diversos estudios, la incidencia de melanoma es variable. En general, se sugiere que el riesgo de melanoma es 3 veces mayor en TOS que en la población general.^{7,14} Una investigación con 786 trasplantados y seguimiento a 10 años estableció una incidencia de 3.6%. El tiempo promedio para desarrollar melanoma post-trasplante es de 3 años^{7,23-24} y alrededor de 69% de los casos tiene Breslow > 0.76 mm. (comparado con 15% en la población general).²⁰⁻²³ En un análisis de 164 pacientes con melanoma cutáneo, 20% presentó metástasis ganglionares y 75% de esa población falleció (la supervivencia a un año posterior al diagnóstico fue de 88%; a 3 años, 66%; y a 5 años, 59%). La sobrevida a 5 años en la población general con melanoma es de 89%²⁴ mientras que, en pacientes trasplantados, la mortalidad es de 30%.²³⁻²⁴

La incidencia de Sarcoma de Kaposi (SK) en TOS varía de 0.2 a 11%.²⁵ En el oeste de Estados Unidos es de 0.14 a 0.5% y en el norte de Italia, 1.5%. El riesgo de SK en trasplantados es 85-500 veces mayor que en la población general^{25,26,27} y es 2.7 veces mayor en trasplante hepático

Cuadro 2. Incidencia de CCNM en diferentes regiones a 5, 10 y 20 años

PAIS	INCIDENCIA DE CCNM		
	5 AÑOS	10 AÑOS	20 AÑOS
Italia	5.8%	10.8%	—
Australia	25-30%	43-45%	70-82%
Estados Unidos	21%	11-35%	40-60%
Norte de Europa	10%	11-35%	40%
Este de Europa	—	10-27%	40-60%

que en renal, con tiempo promedio de presentación post-trasplante de 29-31 meses.²⁷ Según el registro Cincinnati de tumores en pacientes trasplantados (356 pacientes), la edad de presentación de SK fue de 43 años, con una relación hombre-mujer 3:1, desarrollándose en 46% de los individuos al año del trasplante.²⁷⁻²⁸

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia cutánea neuroendocrina de comportamiento agresivo que, en pacientes trasplantados, tiene una incidencia 5-10 veces mayor que en la población general.⁷ Es más frecuente en trasplantes de riñón, seguido en frecuencia por corazón e hígado. Hasta el momento se han dado a conocer 67 casos de CCM en individuos trasplantados, con incidencia de 69% en varones y edad promedio de 47 años al momento del diagnóstico (menor que en la población general, que es de 68 años). CCM tiende a desarrollarse 6.9-8 años post-trasplante, con metástasis a ganglios linfáticos en 68% de los pacientes.^{7,22,29} El pronóstico es malo y su mortalidad a 2 años es de 50-56%.^{7,22}

Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación anormal linfoide que ocurre después del trasplante. El término SLPT fue introducido por Starzl *et al.* en 1984 y abarca 4 categorías: lesiones tempranas, polimórfico, monomórfico y linfoma no Hodgkin/linfoma Hodgkin clásico.³⁰ La entidad inicia como una proliferación descontrolada del virus Epstein-Barr (VEB) en los linfocitos (60-80% de los casos). La mayoría de los SLPT origina en las células B (15% en células T y 1% en células NK o "Natural Killer")³¹⁻³⁴ y pueden derivar del donador en cerca de 10-15% de los casos.³⁵ En 80% de los individuos, SLPT se presenta durante el primer año posterior al trasplante, con mayor frecuencia en TOS de pulmón/corazón e intestino delgado, donde el riesgo supera 10%, mientras que la incidencia es de 1-3% para riñón.³¹⁻³² La enfermedad es extranodal en 75-85% de los casos, con 15-30% de afectación del injerto.³⁰⁻³¹ Se observa afectación cutánea en 10-15% de todos los pacientes con SLPT, existiendo hasta el momento 20 casos publicados en la literatura.^{31,33}

Pacientes pediátricos trasplantados

A diferencia de los adultos, los niños trasplantados tienen mayor riesgo de linfoma (52% vs. 15%) y menor riesgo de cáncer de piel (19% vs. 39%). No obstante, el riesgo de melanoma es mayor en niños que en adultos (12% vs. 5%).³⁶

Factores de riesgo asociados con el cáncer de piel

Igual que en la población general, el desarrollo de cáncer de piel en pacientes trasplantados depende de diversos factores (Cuadro 3).^{8,14,16,37,38,39}

El virus del papiloma humano (VPH) desempeña una función hasta ahora desconocida en la patogénesis del CCNM, aunque se sabe que participa en la carcinogénesis contribuyendo al desarrollo del carcinoma epidermoide cutáneo (CEC). Clasificados como alfa, beta, gamma, mu y nu, se ha sugerido que VPH (VP-Beta) y algunos gamma son los más estrechamente relacionados con CEC. VP-Beta incluye los tipos 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93 y 96, todos ellos detectados en 30-90% de CEC y lesiones precursoras, como queratosis actínicas. Incluso se han identificado múltiples tipos de VP-Beta en biopsias de pacientes trasplantados, sobre todo en el bulbo piloso (que es el reservorio principal), siendo las cejas las que muestran infección persistente. La carcinogénesis se atribuye a la interacción entre VP-Beta y radiación UV. Estudios *in vitro* demuestran que la proteína viral E6 reduce la reparación del ADN, induciendo daño por alteración en el ciclo celular y por apoptosis posterior a la radiación UV.³⁷ La incidencia de verrugas está aumentada en el 59% de pacientes trasplantados y varios estudios retrospectivos han demostrado una correlación entre el número de verrugas y el desarrollo de cáncer cutáneo. Las oncoproteínas VPH E6 y E7 son patogénicas: E6 inactiva al gen p53 e inhibe la apoptosis independiente de p53, mientras que E7 inhibe la proteína del retinoblastoma (pRb). La radiación ultravioleta activa VPH directa e indirectamente mediante activación de p53.⁴⁰

Estudios experimentales sugieren que la expresión de EGFR (siglas en inglés del receptor del factor de crecimiento epidérmico) aumenta la génesis tumoral y su sobreexpresión produce una sobreexpresión en las vías de señalización, incrementando la proliferación, invasión y

Cuadro 3. Factores de riesgo para cáncer cutáneo en pacientes trasplantados

- Radiación ultravioleta acumulada (UVB)
- Duración de la inmunosupresión (tiempo, dosis, tipo)
- Fototipo (I-III)
- Edad al tiempo del trasplante
- Trasplante previo
- Historia previa de Qas, CPNM, melanoma, linfoma, leucemia
- Tipo de trasplante (>corazón/pulmón, >riñón >hígado)
- Edad (12 veces más alta en >55 que en <35 años)
- Cuenta de CD4 linfopenia
- Infecciones virales: VPH (VP-Beta), VEB, VHH8
- Fármacos: inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, tacrolimus), voriconazol
- Expresión del EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
- Polimorfismos genéticos (Glutation-S.Transferasa GST)

metástasis celular, de allí que su expresión se correlacione con un mal pronóstico.⁴¹

Voriconazol se ha asociado con fototoxicidad, displasia de queratinocitos y CEC.⁷

Estudios recientes han identificado polimorfismos en algunos genes del grupo glutatión-S-transferasa (GST), los cuales codifican enzimas que actúan en la desintoxicación de compuestos potencialmente mutagénicos –incluida la radiación ultravioleta–, lo que favorece un mayor riesgo de cáncer de piel.⁴²

Al parecer, factores como género, tipo de órgano trasplantado (cadáver vs. donador vivo), trasplante repetido, duración de la diálisis e incompatibilidad HLA-B, no incrementan el riesgo de cáncer de piel.¹

Fármacos inmunosupresores

Los fármacos inmunosupresores son indispensables para evitar el rechazo del órgano trasplantado, pero su uso se ha asociado a una mayor incidencia del cáncer de piel. Estudios en animales y humanos han demostrado su capacidad oncogénica y también que disminuyen la vigilancia inmunológica, dificultando la detección y destrucción de células malignas. Es por ello que ITSCC (*International Transplant Skin Cancer Collaborative*) y SCOPE (*Skin Care in Organ Transplant Patients Europe*), recomiendan limitar el número de fármacos inmunosupresores, utilizando sólo los necesarios para evitar el rechazo de injerto, particularmente en pacientes con riesgo para CCNM y melanoma.²⁰

Los esquemas de inmunosupresión han cambiado con el tiempo. En los años noventa los medicamentos más usados eran esteroides (100%), ciclosporina (96%), azatioprina (90%), tacrolimus (3%), y micofenolato de mofetilo (1%); para el año 2000, los esquemas incluían esteroides (97%), micofenolato de mofetilo (80%), ciclosporina (53%), tacrolimus (52%), sirolimus (16%) y azatioprina (10%).¹⁴ Hoy día, la mayoría de las estrategias se basa en esteroides y ciclosporina, utilizando tacrolimus y sirolimus con mayor frecuencia.

La prednisona es el medicamento más comúnmente administrado ya que no hay pruebas de que tenga un efecto mutagénico o carcinogénico directo. Con todo, algunos estudios de casos y controles apuntan a un incremento en el riesgo de CCNM cuando la sustancia se utiliza durante más de un mes.⁸⁻⁴²

En cambio, hay pruebas contundentes de que ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina producen tumores en ratones.⁴²⁻⁴³ Ciclosporina inhibe la reparación del ADN y promueve la carcinogénesis a través de la interacción con el receptor (TGF)-B, el cual induce la producción de TFG-B en las células tumorales y promueve la invasión

celular mediante un mecanismo independiente del efecto inmunosupresor de ciclosporina.⁴² Azatioprina es una tiopurina que produce metabolitos como 6-tioguanina-nucleótidos, responsables de la mayor parte de los efectos biológicos de citotoxicidad y daño cromosómico. Dichos metabolitos actúan también como fotosensibilizadores al incrementar el daño oxidativo que la radiación UVA ocasiona en el ADN.⁸

Micofenolato de mofetilo detiene la síntesis de purinas por inhibición reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, responsable de la hiperproliferación celular de algunos tumores. Algunos investigadores sugieren que micofenolato de mofetilo ofrece un riesgo 27% menor para el desarrollo de CCNM respecto de la azatioprina.^{8,11}

Tacrolimus se considera menos oncogénico, aunque estudios *in vitro* han demostrado que promueve el crecimiento de células tumorales por estimulación de TGF-B. En un modelo murino se observó un efecto dosis-dependiente como promotor de metástasis.⁸ Tanto ciclosporina como tacrolimus tienen capacidad de transformar células no invasivas a invasivas además de ser nefrotóxicas y neurotóxicas.

Sirolimus (SRL) se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 para formar el complejo FKPB-12-sirolimus, que inhibe la activación del mTOR disminuyendo el riesgo de CCNM respecto de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina/tacrolimus). Un estudio aleatorizado con pacientes de trasplante renal refirió disminución en el desarrollo de lesiones premalignas, regresión de lesiones preexistentes y menor incidencia de nuevas lesiones.⁴² Los efectos adversos de SRL incluyen hiperlipidemia, mielosupresión, proteinuria, neumonitis y diversas respuestas cutáneas, como reacciones acneiformes (46%), edema (55%), aftas (60%) y retraso en la cicatrización.¹⁶

Aunque la mayoría de pacientes trasplantados recibe una combinación de dos o más fármacos inmunosupresores, se ha sugerido que el uso de tres sustancias aumenta el riesgo de cáncer cutáneo.^{37,41} La combinación de azatioprina y ciclosporina, en particular, se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer cutáneo, por lo que se recomienda evitar esa mezcla o utilizarla en dosis reducidas. Un estudio prospectivo con seguimiento a 5 años que comparó el uso de dosis bajas de ciclosporina (75-125ng/mL) contra dosis normales (150-250ng/mL), reveló que había menor riesgo de cáncer cutáneo con la dosis baja, sin que se afectara la supervivencia del órgano trasplantado.^{12,42} El efecto de los fármacos inmunosupresores se revierte al discontinuar el tratamiento o al reducir la dosis.^{36,44}

Carcinoma espinocelular

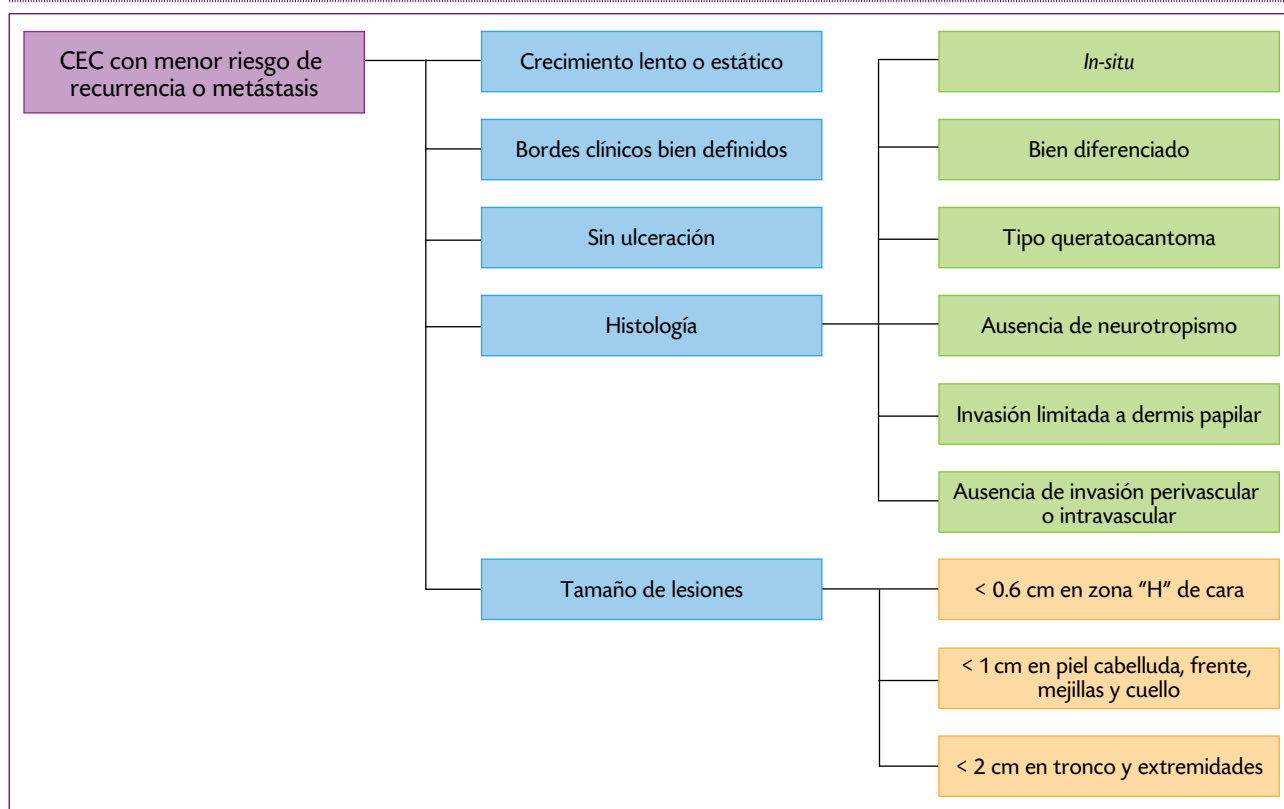
CEC presenta comportamiento más agresivo en los pacientes trasplantados. Las ubicaciones más frecuentes en pacientes menores de 40 años son labio superior, dorso de mano y antebrazos, mientras que en pacientes mayores se observa más frecuentemente en cabeza.⁴⁵ Las lesiones de bajo riesgo suelen ser pequeñas, de crecimiento lento o estáticas, tienen bordes bien definidos e histológicamente están bien diferenciadas, de suerte que es posible tratarlas con curetaje, electrodesecación, criocirugía (-50°C) o escisión con márgenes de 4-6 mm (Cuadro 4). Los tumores de alto riesgo se caracterizan por un rápido crecimiento y mayor tamaño; suelen localizarse en orejas, piel cabelluda, labios, región centrofacial, dorso de manos, pies, genitales o uñas; son recurrentes pese al tratamiento; y se acompañan de lesiones satélite en piel cabelluda y frente (Cuadro 5).²² El tratamiento consiste en cirugía micrográfica de Mohs o escisión quirúrgica con márgenes de 6-10 mm a partir del eritema perilesional, y resección hasta el tejido celular subcutáneo.^{1,6,11,12,46} Además del tratamiento quirúrgico temprano y agresivo, se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela. Si ésta es positiva, debe practicarse linfadenectomía regional y realizar es-

tudios de gabinete para descartar metástasis a distancia. En casos avanzados, está indicado reducir el uso de fármacos inmunosupresores y/o la radioterapia adyuvante en el sitio del tumor y ganglios linfáticos regionales (Cuadro 6).⁴⁷ Los pacientes con enfermedad metastásica pueden tratarse con cetuximab, un anticuerpo monoclonal del receptor EGFR.¹¹

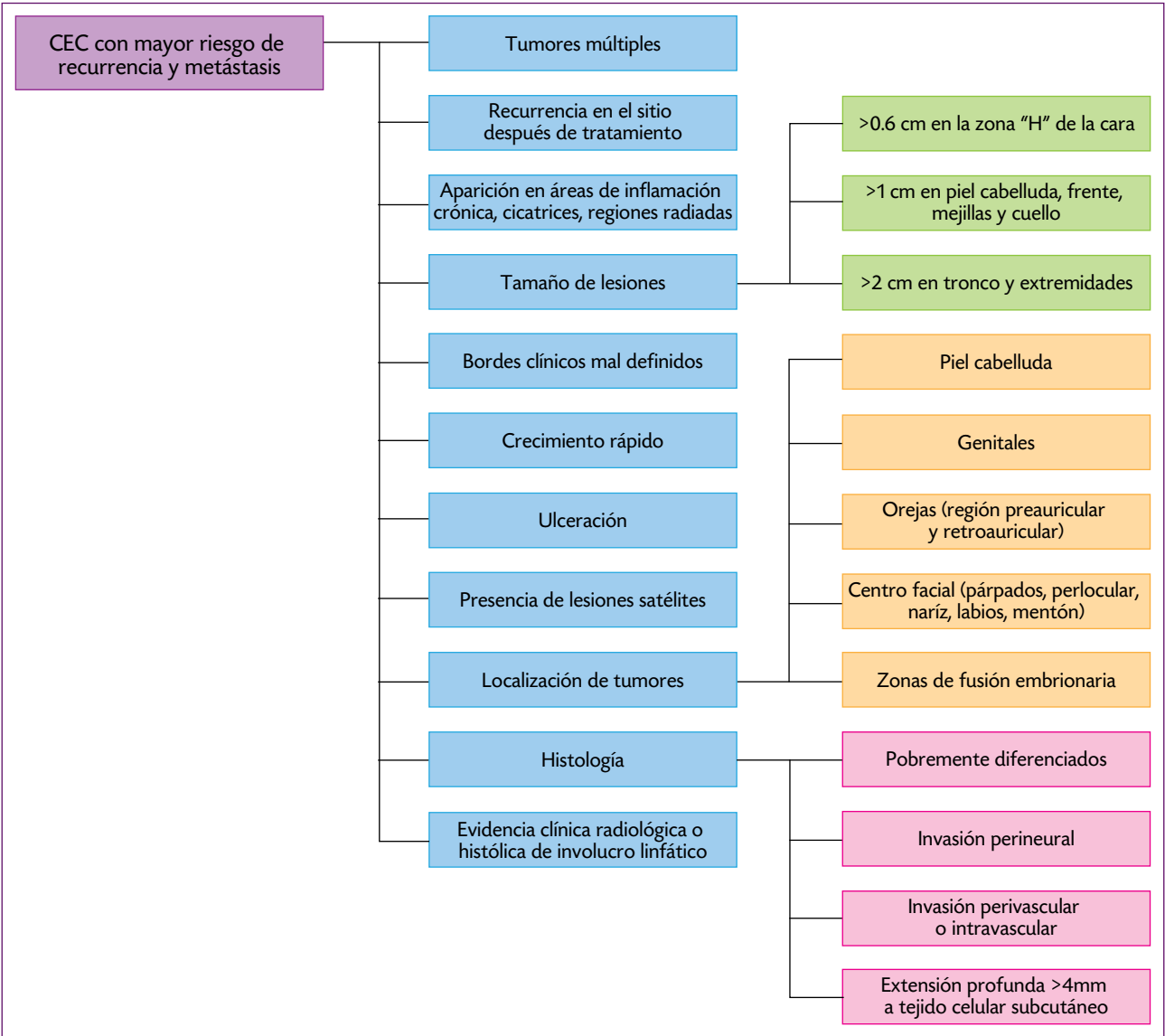
Carcinoma basocelular (CBC)

CBC representa 0.34-1% de CCNM por TOS. Estas lesiones rara vez amenazan la vida y el riesgo de metástasis es muy raro, por lo que casi todos los individuos con antecedentes de CBC son candidatos a TOS.²⁰ Con todo, la localización en región centrofacial, CBC infiltrante o de subtipo morfeiforme deben considerarse de alto riesgo debido a la morbilidad local. Los CBC menores de 2 cm pueden tratarse por diversos métodos. La tasa de control local para la escisión es de (90-95%) y la cirugía de Mohs es la primera elección para tumores en "zona H" facial (periocular, nariz, perioral, orejas), tumores recurrentes o lesiones de gran tamaño (> 0.6 cm en zona "H", > 1 cm en cara/ cuello/ piel cabelluda o > 2 cm en tronco y extremidades). La radioterapia puede ser una opción cuando

Cuadro 4. Características clínicas de CEC de bajo riesgo



Cuadro 5. Características clínicas de CEC de alto riesgo



Cuadro 6. Recomendaciones para el manejo de CEC de alto riesgo

CEC local de alto riesgo	Cirugía ± radiación ± biopsia ganglio centinela
Metástasis en tránsito	Cirugía o radioterapia ± biopsia de ganglio centinela ± linfadenectomía electiva
Metástasis regionales a parótida	Cirugía + parotidectomía + radioterapia de cuello
Metástasis regionales a cuello	Cirugía + disección de cuello + radioterapia de cuello
Metástasis axilares o inguinales	Cirugía + linfadenectomía terapéutica + radioterapia
Metástasis a distancia	Cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia

exista contraindicación quirúrgica, particularmente en tumores localizados en el ala o la punta nasal pues, en ocasiones, el cierre primario no es factible y es necesario utilizar injertos o colgajos.⁴⁸

Melanoma

Hay pocos estudios de seguimiento sobre el desarrollo de melanoma en pacientes trasplantados. Algunas investigaciones con individuos trasplantados de riñón y pacientes pediátricos, han revelado un aumento en la cantidad de nevos melanocíticos respecto de la población general y mayormente localizados en palmas y plantas, lo cual puede deberse al uso de fármacos inmunosupresores.²⁴ El

tiempo de aparición del melanoma varía en las distintas series, abarcando de 14 a 236 meses. A diferencia de la población general, las localizaciones más frecuentes son tronco, cabeza, cuello y miembros superiores (incluso más que en extremidades inferiores).²⁴ El melanoma puede ser transferido del órgano donado, aunque esto sucede en raras ocasiones. Se estima que el riesgo de que el donador presente un tumor maligno es de 1.3% y el riesgo de transmitirlo es de 0.29%.^{22,46-47} Igual que en los pacientes inmunocompetentes, el tratamiento del melanoma en individuos TOS consiste en la escisión quirúrgica, con márgenes definidos según el índice de Breslow:^{22,24,47,49-50}

- Melanoma *in-situ* 0.5- 1cm
- Breslow hasta 2 mm 1 cm
- Breslow > 2 mm 2 cm

La biopsia de ganglio centinela estará indicada en lesiones > 1mm de profundidad o bien, < 1 mm + mitosis o ulceración. Este procedimiento permite identificar pacientes que podrían beneficiarse con terapias adyuvantes o modificando su medicación inmunosupresora. En individuos con biopsia de ganglio centinela positiva se recomienda proceder con linfadenectomía regional, suspensión o reducción de medicamentos inmunosupresores, y administración de terapias adyuvantes,²⁴ realizando estudios adicionales de estadificación, incluidos PET, PET/TC, TAC, RM.⁴⁷ Debido a la falta de un tratamiento eficaz y el mal pronóstico, es indispensable que la intervención quirúrgica sea agresiva. En pacientes con historia personal de melanoma se recomienda un periodo de espera antes de proceder al trasplante: 2 años en pacientes con escala de Breslow < 1mm y 5 años para Breslow > 2mm.^{22,24}

Sarcoma de Kaposi (SK)

SK es más agresivo en pacientes trasplantados y se observa con mayor frecuencia en TOS de hígado y corazón. Suele involucrar piel, ganglios linfáticos, mucosa y órganos internos, aunque la piel es el órgano más comúnmente afectado. La mayoría de los casos se debe a la reactivación de VHH8.²⁵⁻²⁸ Un estudio con pacientes trasplantados de riñón halló que la cuarta parte de la población que desarrolló SK era seropositiva a VHH8 antes del trasplante. SK también puede transmitirse con el órgano donado, más a menudo en trasplantes no renales,^{26,28} y aunque es más frecuente en pacientes con VIH que en pacientes trasplantados, el riesgo es alto en ambos casos.²⁷⁻²⁸

El manejo incluye reducción de fármacos inmunosupresores, lo que permite la regresión de las lesiones, sobre todo en estadios tempranos (I y II).²⁸ Se ha visto que al

descontinuar la terapia con ciclosporina hay regresión de las lesiones, las cuales recrudecen al reiniciar la terapia. Ciclosporina es el fármaco más frecuentemente relacionado con desarrollo de SK, pues disminuye la respuesta inmunológica, favorece la reactivación latente de VHH8 e induce la expresión de factores de crecimiento (TGF- β) y (VEGF), los cuales son importantes en la fase proliferativa.^{27,35} En casos de SK localizado el tratamiento es con cirugía, crioterapia y láser. También se ha propuesto la terapia tópica con alitretinoína e inyecciones intralesionales (vinblastina, bleomicina, interferón- α).^{11,28} En lesiones más diseminadas se recomiendan altas dosis de radioterapia (40Gy en 20 fracciones), cuya eficacia ha sido demostrada, sobre todo, en pacientes con VIH. La quimioterapia sistémica consiste de vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido²⁸ y doxorubicina (sola o combinada con vincristina/bleomicina). Esta última produce una respuesta de 80% en pacientes con VIH.^{11,27} Algunos estudios han incluido la terapia antiviral (cidofovir, ganciclovir, foscarnet, aciclovir) y fármacos antiproliferativos como rapamicina o sirolimus, que tiene efecto angiogénico.^{26,27} El pronóstico depende de la afección visceral.⁴⁵

Carcinoma de Células de Merkel (CCM)

En pacientes trasplantados CCM presenta un comportamiento más agresivo, rápido crecimiento y ulceración. La topografía incluye cabeza/cuello (40% de los casos), extremidades (45%) y tronco (15%).^{24,29} Casi siempre hay lesiones satélite o metástasis a ganglios linfáticos al momento del diagnóstico. El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad. En tumores localizados, se procederá a realizar una escisión con márgenes de 2-3cm o una cirugía micrográfica de Mohs.²⁹ En caso de involucramiento linfático, se indicará disección linfática acompañada de terapia adyuvante con radioterapia, quimioterapia (cisplatino, fluoracilo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida o epirubicina) y reducción de la inmunosupresión.²² La recurrencia en pacientes con ganglio centinela positivo es de 60%, con 20% para individuos con biopsia de ganglio centinela negativa.

Otras neoplasias

En más de la mitad de los pacientes con TOS, CCNM cursa con tumores acompañantes como cáncer de ovario y próstata.²⁹

Síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT)

En pacientes trasplantados, la mayoría de los linfomas cutáneos es de tipo B, mientras que en la población inmunocompetente esa variedad representa sólo 20% de

los casos.⁵¹ Para determinar el linaje celular se solicitan marcadores inmunohistoquímicos CD2 y CD3 para células T; CD19, CD20, CD72 y CD79 para células B; CD45, que se encuentra en ambos; y CD30 para linfoma anaplásico de células grandes.³³ Los métodos diagnósticos incluyen radiografía de tórax, ultrasonido, endoscopia, resonancia magnética, tomografía y PET/CT.³¹ El tratamiento de primera línea consiste en reducir la inmunosupresión, lo que resulta en la regresión de 10–20% de los casos,^{32,51} con un tiempo promedio de respuesta de 3–4 semanas. Si falla la reducción de inmunosupresión, puede utilizarse la terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab; conduce a una remisión completa en 34–42% de los casos después del primer ciclo de terapia),³⁴ y quimioterapia (sobre todo en pacientes con TLPT CD20 negativo). La cirugía y la radiación se han utilizado en casos localizados, pero la terapia antiviral no ha mostrado su eficacia, si bien se han descrito casos anecdóticos tratados con interferón- α , inmunoglobulina intravenosa y anticuerpos anti-IL6.³²

Importancia del dermatólogo en el manejo del paciente trasplantado

El dermatólogo desempeña un papel fundamental en la prevención de cáncer cutáneo en pacientes con TOS. La evaluación y la revisión antes del trasplante ofrecen ventajas para el manejo oportuno previo al tratamiento inmunosupresor. La historia clínica debe poner énfasis en antecedentes de cáncer de piel, historia familiar y exposición solar; y el examen físico habrá de asentar el daño actínico y las lesiones premalignas, como queratosis actínicas (QA), verrugas vulgares, fototipo, lentigos solares y número de nevos melanocíticos. Es aconsejable tratar el fotodaño y las lesiones pre-cancerosas con 5-fluoracilo, terapia fotodinámica o imiquimod, y promover la vacunación para VPH.²⁰

Un estudio demostró que 41% de los pacientes trasplantados no recuerda haber recibido educación sobre el cáncer de piel, y sólo 14% acudía con regularidad a la consulta dermatológica.⁵³

Por ello, es importante que el dermatólogo sea parte del equipo pre-trasplante y que se formen clínicas multidisciplinarias para lograr la educación preventiva del paciente con programas que incluyan información sobre cáncer de piel, protección solar y auto-examinación.²⁰ Como primera estrategia de manejo, se aconseja evitar la exposición intencionada al sol, uso de fotoprotección solar de amplio espectro (mayor a 50; incluyendo bálsamo para labios), cambios en el estilo de vida (realizar actividades al aire libre antes de las 9 de la mañana o después de las 5 de la tarde), y uso de sombrero o gorra, lentes

solares y mangas largas.^{1,12} Se ha demostrado que la educación en foto-protección, aunada a la aplicación regular de protector solar, reduce la incidencia de QA y CCNM en pacientes trasplantados.³⁸ Es importante educar al paciente en el auto-examen de piel y realizar una revisión de ganglios linfáticos cada 1–3 meses. Algunos autores señalan que sólo 54% de los pacientes recordaba haber recibido consejos sobre el cáncer de piel y únicamente 30% sabía que la fotoprotección era necesaria.⁵⁴ Esos datos confirman la importancia del dermatólogo en la educación de la población en riesgo, sobre todo en los niveles institucional y hospitalario, y en quienes van a someterse a TOS (Cuadros 7 y 8).

Quimiopprofilaxis con retinoides

Los estudios con pacientes no trasplantados han demostrado que los retinoides sistémicos pueden reducir el riesgo de cáncer de piel y lesiones premalignas.^{6,55} La acción sistémica de los retinoides promueve la maduración de los queratinocitos, la apoptosis de las células dañadas y la queratinización. Este efecto dosis-dependiente se observa, de manera particular, en el carcinoma epidermoide cutáneo, y se pierde al discontinuar el medicamento.^{12,13}

Las indicaciones para quimiopprofilaxis con retinoides sistémicos son:^{1,47}

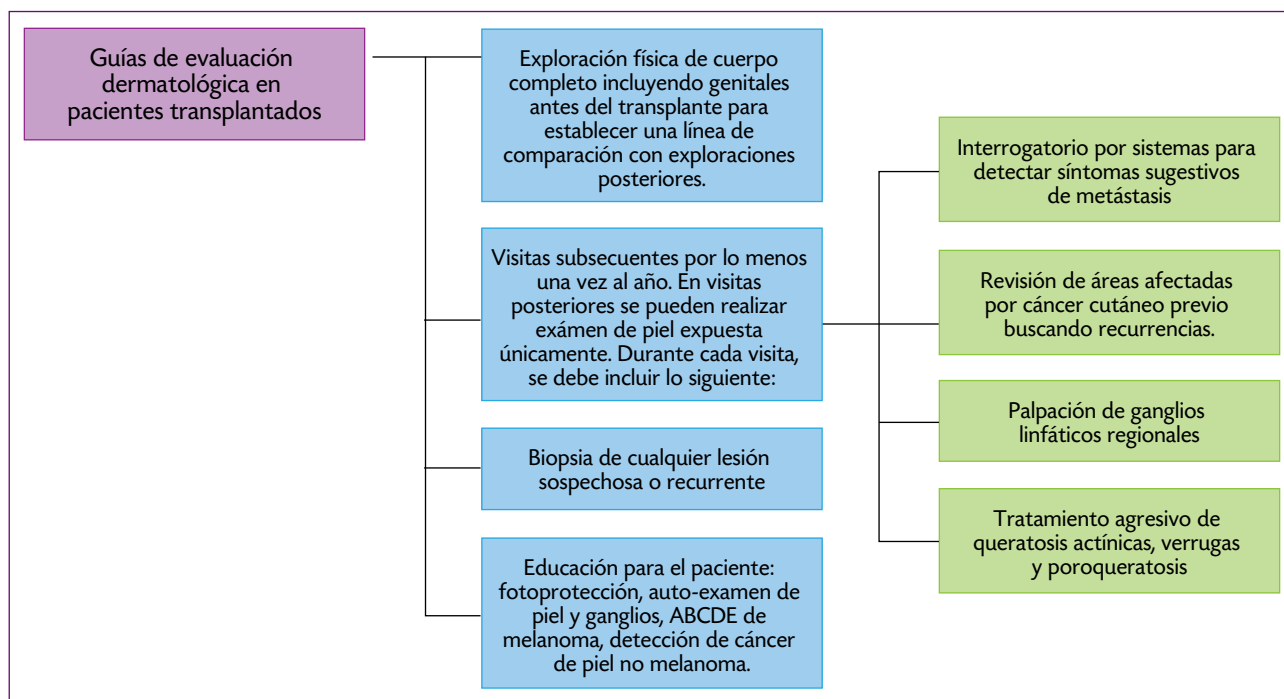
- Más de 5 cánceres de piel por año
- Desarrollo de múltiples CEC en ubicaciones de alto riesgo (cabeza, cuello, oreja)
- Pacientes con CEC e historia de linfoma/leucemia.
- CEC con alto riesgo de metástasis
- Queratoacantomas eruptivos
- Desarrollo súbito y extenso de CEC

Un estudio que incluyó 44 pacientes con trasplante renal demostró que acitretin (30mg/día/6 meses) redujo el número de cánceres de piel (47%), ocasionando mínimas reacciones adversas.⁵⁶

Los efectos adversos con retinoides sistémicos incluyen piel seca, queratitis, uñas frágiles, pérdida de pelo y teratogenicidad. Esta terapia debe vigilarse en la clínica con estudios de laboratorio (perfil de lípidos y pruebas de función hepática) practicados cada 3 meses.^{12,43}

Las ventajas de los retinoides sistémicos en pacientes trasplantados abarcan: disminución de carcinomas basocelulares y espinocelulares; y prevención de recurrencias y metástasis. Las desventajas son: un efecto preventivo más que terapéutico; el efecto se pierde al suspender el medicamento; y mayor riesgo de hiperlipidemia, angiopatía coronaria e hiperostosis.

Cuadro 7. Guías de evaluación dermatológica en pacientes trasplantados



Cuadro 8. Recomendaciones de seguimiento clínico en pacientes trasplantados

FACTORES DE RIESGO	FRECUENCIA DE EXAMEN DERMATOLÓGICO
Solamente inmunosupresión	Examen inicial + visita cada 1-2 años
Factores de riesgo sin historia de cáncer de piel o lesiones premalignas	Examen inicial + visita cada año
Queratosis actínicas o verrugas	Examen inicial + tratamiento + visita cada 3-6 meses
Un carcinoma basocelular	Examen inicial + tratamiento + visita cada 3-6 meses
Un carcinoma espinocelular	Examen inicial + tratamiento + visita cada 3-6 meses
CCNM múltiples	Examen inicial + tratamiento + visita cada 3 meses
CEC de alto riesgo o melanoma	Examen inicial + tratamiento + visita cada 3 meses
CEC metastático o melanoma	Examen inicial + tratamiento + visita cada 1-3 meses

Aunque los retinoides tópicos han demostrado su capacidad para reducir la aparición de queratosis actínicas, no hay estudios a largo plazo que confirmen su efecto protector contra CCNM en pacientes trasplantados.¹²

Tratamiento de lesiones premalignas (queratosis actínicas, verrugas vulgares y poroqueratosis)

Precursoras de CEC, las queratosis actínicas –igual que las verrugas y la poroqueratosis– deben tratarse agresivamente con técnicas destructivas como crioterapia y electrodesecación con curetaje. El tratamiento debe abarcar un terreno de cancerización que permita combatir lesiones precancerosas subclínicas con agentes tópicos como

5-fluorouracilo (considerado el más efectivo en queratosis actínicas), diclofenaco en gel, imiquimod o terapia fotodinámica con metil aminolevulinato (MAL), agente de acción más selectiva en las células neoplásicas que el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA 5).⁵⁷ La combinación de 5-FU e imiquimod ofrece una respuesta rápida con menos efectos adversos.¹ Otros tratamientos adyuvantes incluyen retinoides tópicos, exfoliación química (“peelings”), dermoabrasión y ablación con láser (Nd,Erbio o CO₂).¹² Mebutato de ingenol es un nuevo medicamento tópico aprobado por FDA para las queratosis actínicas de piel cabelluda, tronco y extremidades. Si bien todavía no se ha probado en TOS, ha producido resultados alentadores

en pacientes inmunocompetentes.¹¹ La mayor parte de las verrugas y queratosis actínicas responde a la criocirugía.¹² En caso de verrugas virales, pueden utilizarse interferón, cidofovir, ácido salicílico y bleomicina intralesional.⁴⁶ Si las lesiones se resuelven, se hará seguimiento cada 3-6 meses. Las lesiones de aspecto atípico, que no respondan a la terapia usual y sean persistentes, obligan a realizar una toma de biopsia para su evaluación histopatológica y descartar CEC.⁴⁷

Consideraciones para reducir los fármacos inmunosupresores

La estrategia adyuvante de fármacos inmunosupresores debe reducirse en pacientes con SK, SLPT, cáncer cutáneo múltiple que afecte la calidad de vida, o individuos con alto riesgo de cáncer cutáneo que pueda hacer metástasis y causar la muerte. La decisión de disminuir la inmunosupresión debe ser tomada conjuntamente por el equipo terapéutico, donde el dermatólogo valorará la severidad del cáncer cutáneo, su afectación de la calidad de vida y el potencial de mortalidad, considerando también el riesgo/beneficio que conlleva el rechazo del injerto.^{1,58}

Radioterapia.

La radioterapia estará indicada cuando, después de la resección, los márgenes sean positivos, haya pruebas de invasión perineural y metástasis linfáticas; o bien, cuando se esté considerando como tratamiento primario de tumores inoperables, cirugías extensas o de alto riesgo anestésico para pacientes con múltiples comorbilidades.^{12,48} Se considerará como tratamiento adyuvante en pacientes con tumores invasivos en quienes la cirugía no dejará márgenes libres; en casos de invasión/inflamación perineural; o para erradicar lesiones microscópicas residuales y prevenir recurrencias.^{6,12} En individuos con metástasis estará indicado un tratamiento agresivo con microcirugía de Mohs o resección amplia seguida de radioterapia.

Tratamiento de carcinomas cutáneos múltiples o catastróficos

Se recomienda el uso de retinoides sistémicos y reducción de la inmunosupresión, así como terapias adyuvantes con radiación y/o linfadenectomía.⁵⁹ También pueden realizarse “mega- sesiones” para tratar lesiones múltiples (con extirpación y/o curetaje, y electrofulguración), y extirpación total e injerto de piel del dorso de las manos.⁶⁰

REFERENCIAS.

- Greenberg JN, Zwald FO. "Management of skin cancer in solid-organ transplant recipients: A multidisciplinary approach". *Dermatol Clin*. 2011; 29: 231-241.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. "Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996". *N Engl J Med*. 2000; 342: 605-612.
- Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. "Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation". *N Engl J Med*. 2000; 343: 1078-1084.
- Edwards NM, Rajasinghe HA, John R, Chen JM, Itescu S, Mancini DM. "Cardiac transplantation in over 1000 patients: a single institution experience from Columbia University". *Clin Transpl*. 1999: 249-261.
- Nguyen TH, Ho DQ. "Nonmelanoma skin cancer". *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3: 193-203.
- Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson T, Sengelmann RD. "Guidelines for management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients". *Dermatol Surg*. 2004; 30: 642-650.
- 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: 253-261.
- Ho WL, Murphy GM. "Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients". *Br J Dermatol*. 2008; 158: 217-224.
- Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Claudy A. "Skin cancers following pediatric organ transplantation". *Dermatol Surg*. 2004; 30: 616-621.
- Tessari G, Girolomoni G. "Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management". *Dermatol Surg*. 2012; 38: 1622-1630.
- Bangash HK, Colegio OR. "Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients". *Curr Treat Options Oncol*. 2012; 13: 354-376.
- Lewis KG, Jellinek N, Robinson-Bostom L. "Skin cancer after transplantation: a Guide for the general Surgeon". *Surg Clin N Am*. 2006; 86: 1257-1276.
- Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A et 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; 146: 294-299.
- Berg D, Otley CC. "Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management". *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 1-17.
- Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeler RG, Wobbes T. "Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients". *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27: 409-413.
- Leblanc KG, Hugues MP, Sheehan DJ. "The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell Carcinoma in organ transplant recipients". *Dermatol Surg*. 2011; 37: 744-740.
- Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. "Skin cancer in Australian heart transplant recipients". *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 27-34.
- Sheil AG. "Patterns of malignancies following renal transplantation". *Transplant Proc*. 1999; 31: 1263-1265.
- Martinez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. "Transplant-Skin Cancer Collaborative. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study". *Arch Dermatol*. 2003; 139: 301-306.
- Otley CC. "Pretransplantation dermatologic screening and prophylaxis". *Cancer Treat Res*. 2009; 146: 391-404.
- Mougel F, Kanitakis J, Faure M, Euvrard S. "Basosquamous cell carcinoma in organ transplant patients: a clinicopathologic study". *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 151-157.

22. Kovacha BT, Staskob T. "Skin cancer after trasplantation". *Trasplanta-tion Reviews*. 2009; 23: 178-189.
23. Penn I. "Malignant melanoma in organ allograft recipients". *Trasplanta-tion*. 1996; 61: 274-278.
24. Dinh QQ, Chong AH. "Melanoma in organ trasplant recipients: The old enemy finds a new battleground". *Australas J Dermatol*. 2007; 48: 199-207.
25. Muñoz P, Alvarez P, De Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. "Incidence and Clinical Characteristics of Kaposi Sarcoma After Solid Organ Trasplantation in Spain: Importance of Seroconversion Against HHV-8". *Medicine*. 2002; 81: 293-304.
26. Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, Mark W, Rieger M, Tabarelli D, et al. "Kaposi sarcoma in solid organ trasplant recipients: a single center report". *Trasplant Proc*. 2005; 37: 1905-1909.
27. Stallone G, Infante B, Grandaliano J, Schena F, Gesualdo L. "Kaposi`s sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangio-genesis and immunosuppression". *Trasplat Int*. 2008. 21: 825-832.
28. Méndez JC, Paya CV. "Kaposi`s Sarcoma and trasplantation". *Herpes*. 2000; 7: 18-23.
29. Kanitakis J, Euvrard S, Chouvet B, Butnaru AC, Claudy A. "Merkel cell carcinoma in organ-trasplant recipients: report of two cases with un-usual histological features and literature review". *J Cutan Pathol*. 2006; 33: 686-694.
30. Nelson BP, Wolniak KL, Evens A, Chenn A, Maddalozzo J, Proytcheva M. "Early posttrasplant lymphoproliferative disease: clinicopathologic features and correlation with mTOR signaling pathway activation". *Am J Clin Pathol*. 2012; 138: 568-578.
31. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ. "Presenta-tion and early detection of post-trasplant lymphoproliferative disor-der after solid organ trasplantation". *Trasplant Int*. 2007; 20: 207-218.
32. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. "Post-trasplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, progno-sis, and current aproaches to therapy". *Curr Oncol Rep*. 2010; 12: 383-394.
33. Snaveley NR, Sonabend M, Rosen T. " Posttrasplant Epstein-Barr virus related lymphoproliferative disorder with a primary cutaneous pre-sentation". *Dermatol Online J*. 2007; 13: 7.
34. Robbins HY, Arcasoy SM. "Malignancies following lung trasplantation". *Clin Chest Med*. 2011; 32: 343-355.
35. Rama I, Grinyó JM. "Malignancy after renal trasplantation: the role of immunosuppression". *Nat. Rev. Nephrol*. 2010; 6: 511-519.
36. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. "Risk of neo-plasia in renal trasplant patients". *Lancet*. 1995; 346: 403-406.
37. Hofbauer GF, Bouwes JN, Euvrard S. "Organ trasplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives". *Exp Dermatol*. 2010; 19: 473-482.
38. Francis S, Berg D. "Reducing skin malignancy risk in organ trasplant recipients". *Skin Therapy Lett*. 2013; 18: 1-3.
39. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, et al. "Comparative epidemiologic study of premalignant and ma-lignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart trasplantation". *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33: 222-229.
40. Buitrago-Pérez Á, Hachimi M, Dueñas M, Lloveras B, Santos A, Holguín A, et al. "A humanized mouse model of HPV-associated pathology driven by E7 expression". *PLoS One*. 2012; 7: e41743.
41. Colegio OR, Billingsley EM. "Skin cancer in trasplant recipients, out of the oods. Scientific retreat of the ITSCC and SCOPE". *Am J Trasplant*. 2011; 11: 1584-1591.
42. Perrett CM, Harwood CA, McGregor JM, Karran P. "Carcinogenic mechanisms related to immunosuppressive therapy". *Cancer Treat Res*. 2009; 146: 123-132.
43. Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. "Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice". *Trasplantation*. 1987; 44: 429-434.
44. Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. "Decreased skin can-cer after cessation of therapy with trasplant-associated immunosup-pressants". *Arch Dermatol*. 2001; 137: 459-463
45. Euvrard S, Claudy A. "Post-trasplant skin cancer: the influence of or-gan and pre-trasplant disease". *Cancer Treat Res*. 2009; 146: 65-74.
46. Herman S, Rogers HD, Ratner D. "Immunosuppression and squamous cell carcinoma: a focus on solid organ trasplant recipients". *Skinmed*. 2007; 6: 234-238.
47. Zwald FO, Brown M. "Skin cancer in solid organ trasplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ trasplant recipients". *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 263-279.
48. Veness MJ, Harris D. "Role of radiotherapy in the management of or-gan trasplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers". *Australas Radiol*. 2007; 51: 12-20.
49. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bor-deaux J, et al. "Melanoma in Solid Organ Trasplant Recipients". *Am J of Trasplant*. 2010 10: 1297-1304.
50. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. "Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node". *Mod Pathol*. 2006; 19 (suppl 2): S71-87
51. García E, García V, Massare E, Esquivias J. "Presentación cutánea an-etodérmica de un trastorno linfoproliferativo postrasplante" *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2003; 94: 243-246.
52. Geusau A, Pohanka E. "Aftercare--a multi-disciplinary approach. Can-cer Treat Res". 2009; 146: 405-415.
53. Cowen EW, Billingsley EM. "Awareness of skin cancer by kidney trasplant patients". *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 697-701.
54. Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. "The compliance of renal trasplant recipients with advice about sun protection measures". *Br J Dermatol*. 1998; 138: 301-303.
55. Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, Sloan JA, Otley CC, Diekmann BB, et al. "Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251)". *Cancer*. 2012; 118: 2128-2137.
56. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. "Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal trasplant reci-pents: a double-blind, placebo-controlled study". *J Clin Oncol*. 1995; 13: 1933-1938.
57. Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ et al. "Reduction of immunosuppression for trasplant-associated skin can-cer: expert consensus survey". *Br J Dermatol*. 2006; 154: 395-400.
58. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggele RG, Wobbes T. "Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft reci-pents". *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27: 409-413.
59. Martinez JC, Otley CC. "Megasection: excision of numerous skin can-cers in a single session". *Dermatol Surg*. 2005; 31: 757-761.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2015** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cáncer de piel en pacientes con trasplante de órgano sólido

Skin Cancer in solid-organ transplant recipients

Elaboró: Dr. Carlos García

1. La neoplasia más común en pacientes con trasplante de órgano sólido es:
 - a) Carcinoma basocelular
 - b) Carcinoma espinocelular
 - c) Sarcoma de Kaposi
 - d) Linfoma de células B
 - e) Linfoma de células T
2. El riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular es mayor en pacientes con trasplante de:
 - a) Hígado
 - b) Riñón
 - c) Corazón
 - d) Páncreas
 - e) Córnea
3. ¿Cuál es el riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular en pacientes trasplantados respecto de la población general?
 - a) 1-5 veces mayor
 - b) 10-50 veces mayor
 - c) 50-250 veces mayor
 - d) 100-500 veces mayor
 - e) 100-5000 veces mayor
4. ¿Cuál es el riesgo de desarrollar carcinoma basocelular en pacientes trasplantados respecto con la población general?
 - a) 1-2 veces mayor
 - b) 2.5-5 veces mayor
 - c) 5-10 veces mayor
 - d) 10-20 veces mayor
 - e) 20-40 veces mayor
5. La relación carcinoma espinocelular/carcinoma basocelular en la población general es 1:4. ¿Cuál es dicha relación en pacientes trasplantados?
 - a) 1:3
 - b) 1:2
 - c) 1:1
 - d) 2:1
 - e) 4:1
6. El intervalo entre el diagnóstico de cáncer de piel y el tiempo post-trasplante es:
 - a) 8 años en pacientes menores de 40 años
 - b) 1 año en pacientes de cualquier edad
 - c) 3 años en pacientes mayores de 60 años
 - d) Sólo A y C
 - e) Ninguna de las anteriores
7. En pacientes trasplantados, la recurrencia local de carcinoma espinocelular es:
 - a) 1-2%
 - b) 5-10%
 - c) >10%
 - d) >20%
 - e) >40%
8. En pacientes trasplantados, el riesgo de metástasis por carcinoma espinocelular es:
 - a) 1-2%
 - b) 5-10%
 - c) >10%
 - d) >20%
 - e) >40%

9. Las metástasis por carcinoma basocelular son extremadamente raras en la población general. Sin embargo, en pacientes trasplantados dicho riesgo es:
 - a) 1-2%
 - b) 5-10%
 - c) >10%
 - d) >20%
 - e) >40%
10. Respecto de la población general, el riesgo de melanoma en pacientes trasplantados es:
 - a) 50 veces mayor
 - b) 20 veces mayor
 - c) 10 veces mayor
 - d) 5 veces mayor
 - e) 3 veces mayor
11. Respecto de la población general, el riesgo de sarcoma de Kaposi en pacientes trasplantados es:
 - a) 85-500 veces mayor
 - b) 40-80 veces mayor
 - c) 20-40 veces mayor
 - d) 10-20 veces mayor
 - e) 5-10 veces mayor
12. Respecto de la población general, el riesgo de carcinoma de células de Merkel en pacientes trasplantados es:
 - a) 25-50 veces mayor
 - b) 10-20 veces mayor
 - c) 5-10 veces mayor
 - d) 2-4 veces mayor
 - e) 1-2 veces mayor
13. Respecto de los adultos, los pacientes pediátricos trasplantados pediátricos tienen:
 - a) Mayor riesgo de linfoma
 - b) Mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma
 - c) Mayor riesgo de melanoma
 - d) Todas las anteriores
 - e) Sólo A y C
14. Todo lo siguiente es cierto acerca del virus del papiloma humano (VPH) en la patogenia del cáncer de piel:
 - a) La oncoproteína E6 inactiva al gen p53
 - b) La radiación ultravioleta activa al VPH directamente
 - c) La oncoproteína E7 inhibe la proteína de retinoblastoma (pRb)
 - d) Todas las anteriores
 - e) Ninguna de las anteriores
15. Los siguientes fármacos inmunosupresores tienen una acción mutagénica o carcinogénica directa, excepto:
 - a) Prednisona
 - b) Azatioprina
 - c) Ciclosporina
 - d) Ciclofosfamida
 - e) Ninguna de las anteriores
16. Este fármaco disminuye el riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes trasplantados:
 - a) Prednisona
 - b) Azatioprina
 - c) Ciclosporina
 - d) Ciclofosfamida
 - e) Rapamicina
17. Los efectos adversos de rapamicina (sirolimus) incluyen:
 - a) Mielosupresión
 - b) Neumonitis
 - c) Hiperlipidemia
 - d) Todas las anteriores
 - e) Sólo A y C
18. Todas las siguientes son localizaciones de alto riesgo para recurrencia/metástasis de carcinoma espinocelular, excepto:
 - a) Labios
 - b) Cuello
 - c) Orejas
 - d) Piel cabelluda
 - e) Dorso de manos
19. ¿Cuál de los siguientes tipos de carcinoma basocelular se considera de alto riesgo para recurrencia y morbilidad local?
 - a) Infiltrante
 - b) Nodular pigmentado
 - c) Morfeiforme
 - d) Todos los anteriores
 - e) Sólo A y C
20. Las siguientes son indicaciones para tratar el carcinoma basocelular con cirugía de Mohs:
 - a) Tumores recurrentes
 - b) Tamaño >0.6 cm en "zona H" de la cara
 - c) Localización en región periocular
 - d) Todas las anteriores
 - e) Sólo A y C

21. Un paciente trasplantado desarrolla melanoma maligno en la espalda. El informe histopatológico revela profundidad Breslow de 1.7 mm, sin ulceración ni mitosis. ¿Cuál es el manejo?
- Extirpación con 1 cm de margen
 - Extirpación con 1 cm de margen + biopsia de ganglio centinela
 - Extirpación con 2 cm de margen
 - Extirpación con 2 cm de margen + biopsia de ganglio centinela
 - Extirpación con 3 cm de margen
22. Un paciente trasplantado desarrolla melanoma maligno en la mejilla. El informe histopatológico revela profundidad Breslow de 0.80 mm, con ulceración y mitosis anormales. ¿Cuál es el manejo?
- Extirpación con 0.5 cm de margen
 - Extirpación con 0.5 cm de margen + biopsia de ganglio centinela
 - Extirpación con 1 cm de margen
 - Extirpación con 1 cm de margen + biopsia de ganglio centinela
 - Extirpación con 2 cm de margen
23. El virus implicado en la patogenia del sarcoma de Kaposi en pacientes trasplantados es:
- VHH8
 - Epstein-Barr
 - VHH1
 - Papiloma humano
 - Coxsackie
24. En pacientes trasplantados, el carcinoma de células de Merkel tiene todas las siguientes características excepto:
- Comportamiento más agresivo
 - Ulceración
 - Crecimiento lento
 - Lesiones satélite al momento del diagnóstico
 - Metástasis ganglionares al momento del diagnóstico
25. Una de estas afirmaciones sobre los síndromes linfoproliferativos post-trasplante es falsa:
- La mayoría de los linfomas cutáneos es de tipo T
 - La mayoría de los linfomas cutáneos es de tipo B
 - El tratamiento de primera línea es reducir la inmunosupresión
 - Si la reducción de inmunosupresión falla, se pueden utilizar los anticuerpos monoclonales anti CD20 (rituximab)
 - En casos aislados se han utilizado cirugía y radiación