



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Queratosis actínicas en pacientes trasplantados de órgano sólido: revisión de la literatura

A. Morelló Vicente, I. Oteiza Rius* y L. Aguado Gil



Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 10 de julio de 2023; aceptado el 16 de octubre de 2023

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Queratosis actínicas;
Carcinoma escamoso;
Trasplantados de
órgano sólido;
Inmunosupresión

KEYWORDS

Actinic keratosis;
Squamous cell
carcinoma;
Solid organ transplant
recipients;
Immunosuppression

Resumen La inmunosupresión farmacológica de los pacientes trasplantados de órgano sólido constituye un importante factor de riesgo tanto para la aparición de queratosis actínicas (QA) como para su progresión a carcinomas escamosos (CE). El tratamiento tanto de las lesiones clínicas como preclínicas en este grupo de pacientes es obligatorio debido a la elevada posibilidad de evolución a CE. Por otra parte, la prevención presenta también un papel importante que debemos tener en cuenta.

Existen un gran número de estudios realizados en pacientes inmunocompetentes sobre el tratamiento y la prevención de QA, pero no en pacientes inmunosuprimidos.

Esta revisión pretende resumir el conocimiento actual sobre los tratamientos y medidas de prevención de la QA en los pacientes trasplantados de órgano sólido.

© 2023 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/>).

Actinic Keratosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Medical Literature Review

Abstract Pharmacological immunosuppression in solid organ transplant recipients is a significant risk factor in the occurrence of actinic keratosis (AK) and later progression into squamous cell carcinomas (SCC). Treating clinical and preclinical lesions is mandatory in this group of patients due to the high changes of progression into SCC. On the other hand, prevention of AK should be considered because it plays a crucial role.

Several studies have been published on immunocompetent patients, as well as on the management and prevention of AK, but not on immunosuppressed patients.

This review aims to summarize the current knowledge on the management and prevention measures of AK in solid organ transplant recipients.

© 2023 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioteiza@unav.es (I. Oteiza Rius).

Introducción

Las queratosis actínicas (QA) son lesiones precancerígenas cutáneas inducidas por la elevada exposición a la radiación ultravioleta (UV) y, por lo tanto, un marcador de daño solar crónico¹. Clínicamente se corresponden con pápulas y placas (1 mm-2,5 cm) de coloración marrón-rojiza y superficie hiperqueratósica, áspera, que aparecen en áreas expuestas a la luz solar (principalmente cara, labio inferior, cuero cabelludo alopecico, cuello, brazos y manos)². El daño solar crónico induce, no únicamente la aparición de estas lesiones palpables sino también la presencia de QA subclínicas. La superficie cutánea afectada por el daño actínico, tanto clínico como subclínico, es lo que denominamos campo de cancerización³.

Existen diferentes factores de riesgo para la aparición de QA, entre ellos destacan la edad avanzada, el sexo masculino, la exposición solar acumulada, la piel clara (fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick), la calvicie y la inmunosupresión⁴. Debido a la inmunosupresión farmacológica, los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) presentan una incidencia de QA y cáncer cutáneo no melanoma superior a la población general. En estos pacientes, además, habrá una mayor progresión de las lesiones precancerígenas, las QA, a carcinoma escamoso (CE).

Las QA se consideran lesiones dinámicas que pueden persistir, regresar, recurrir y progresar a CE invasivo. En pacientes inmunocompetentes, se ha estimado una tasa de progresión entre el 0 y el 0,075% por lesión/año, aumentando hasta el 0,89% cuando ya existe historia de cáncer de piel no melanoma (invasivo o no). Cuando las QA se encuentran formando parte de un campo de cancerización o el paciente es inmunodeprimido, este riesgo aumenta de forma considerable⁵. En relación con la regresión de las QA en pacientes trasplantados, para lesión específica, se ha observado una tasa de resolución espontánea del 0%, en comparación con el 28% en inmunocompetentes. Asimismo, basado en análisis histopatológicos se ha estimado que aproximadamente el 70% de CE se desarrollan a raíz de QA^{2,4}. Pacientes TOS con QA tienen 32 veces más probabilidades de presentar CE. Además, en el 95% de los pacientes con un CE presentan también QA⁶. Por ello, la intervención temprana sobre las QA es crucial para evitar la aparición de CE⁷.

También es importante destacar que, después del primer cáncer de piel postrasplante, los TOS tienen un riesgo de aproximadamente entre el 45 y el 57% de desarrollar otro cáncer de piel y, el riesgo de desarrollar 10 o más cánceres de piel en los siguientes 2 años, es aproximadamente del 3 al 7%. Además, el 25% presentarán lesiones sincrónicas⁸.

Tratamiento

Basándonos en que el CE es la neoplasia más común en TOS, con una tasa de incidencia entre 60-100 veces mayor que inmunocompetentes y una tasa de metástasis aumentada (8% vs. 1-4% en la población general), el tratamiento de su lesión precursora, la QA es obligatorio^{1,9}.

El tratamiento de las QA se puede dividir en aquellos que irán dirigidos a una lesión y aquellos que buscan el tratamiento del campo de cancerización.

Los tratamientos dirigidos más utilizados son la crioterapia, el láser ablativo CO₂ o la extirpación. A pesar de la elevada tasa de resolución de la lesión aislada que permiten estas técnicas, presentan una falta de acción frente aquellas lesiones preclínicas que encontramos en el campo de cancerización y que, en el paciente trasplantado, tendrán mayor tendencia a progresar a CE. Por ello, los tratamientos dirigidos se consideran insuficientes en TOS, siendo necesario instaurar tratamientos del campo de cancerización¹⁰.

Este artículo pretende revisar las diferentes opciones de tratamiento del campo de cancerización, así como las estrategias para la prevención de QA en TOS.

Tratamientos del campo de cancerización

Terapia fotodinámica convencional

La terapia fotodinámica (TFD) se basa en la aplicación de agentes fotosensibilizantes (ácido 5-aminolevulinico [ALA] o metil aminolevulinato [MAL]) en el área a tratar y la aplicación de una fuente de luz, con una longitud de onda de 404-420 nm (luz azul) o 635 nm (luz roja)³. Es el tratamiento más estudiado en TOS y, según los hallazgos publicados sería el que presenta una tasa de respuesta completa mayor (40-89%)¹⁰. Las tasas de respuesta mayores se encuentran en aquellos pacientes con la realización de 2 ciclos de TFD. Es importante destacar que las tasas de respuesta serán menores en QA de manos (22-40%)¹¹. No existen estudios comparativos entre ácido 5-aminolevulinico y metil aminolevulinato en pacientes trasplantados. El MAL ofrece la ventaja de presentar una mayor penetración cutánea debido a su lipofiliidad y mayor especificidad por las células neoplásicas¹². A pesar de esto, en los pacientes inmunocompetentes, no parece haber diferencias significativas entre los 2 fotosensibilizantes, e incluso, la TFD con el ALA podría presentar mejores resultados al año de tratamiento^{13,14}.

A pesar de los buenos resultados, esta técnica tiene como inconveniente el dolor que produce en la zona tratada durante y después de la sesión de TFD^{11,15}. Se ha observado que esta sensación puede ser mayor en pacientes trasplantados, probablemente por el mayor campo de cancerización que presentan cuando se comparan con pacientes inmunocompetentes¹¹.

Terapia fotodinámica con luz de día

La TFD con luz de día se basa en la utilización de la radiación UV para la activación del fotosensibilizante, por lo que será muy útil a la hora de tratar campos de cancerización de mayor tamaño. Se han observado menor número de nuevas QA en TOS a los 3, 9, 15 y 21 meses de seguimiento tras el tratamiento con TFD con luz de día en comparación con la crioterapia. Además, estos pacientes mostraban preferencia por este tratamiento de campo¹⁶.

Con la intención de mejorar las tasas de eficacia, se han realizado estudios donde previamente a la aplicación del fotosensibilizante se realiza tratamiento con láser ablativo. Esto conduciría a una mejoría de la absorción del fármaco, sobre todo las lesiones más hiperqueratósicas y gruesas. Se han descrito diferencias en la respuesta completa al mes 4 de tratamiento de entre el 75,5 y el 64%, respectivamente según si se realiza laser previamente o no¹⁷, siendo estos resultados concordantes con los estudios previos¹⁸.

Imiquimod

El imiquimod es un agonista del receptor *toll-like 7* que produce la activación de un gran número de proteínas celulares, entre la que destaca el factor nuclear kappa B. Esto induce la liberación de citoquinas que producirán la activación del sistema inmune contra antígenos expresados en queratinocitos atípicos y consecuentemente, su muerte³.

A pesar que la terapia inmunosupresora en los pacientes trasplantados reduce la actividad del sistema inmune y, por lo tanto, posiblemente del fármaco¹⁹, se han descrito respuestas completas entre el 28 y el 62,1% a los 3 meses u 8 semanas tras finalizar el tratamiento, respectivamente^{15,20}.

En relación con la respuesta mantenida existen datos contradictorios, manteniendo la respuesta entre el 7-80% de los pacientes al año^{21,22}. Estas posibles diferencias pueden deberse a las diferentes pautas de tratamiento entre estudios.

5-FU

La acción del 5-FU se basa en la inhibición de la timidilato sintasa. Produce la inhibición de la síntesis de ADN e interfiere en la formación y función del ARN, provocando la muerte celular de las células diana³.

Los datos sobre la eficacia del tratamiento con 5-FU en pacientes inmunodeprimidos son escasos, con resultados dispares y difíciles de comparar debido a los diferentes tiempos de revisión. Ingham et al. reportaron una respuesta completa del 63% de los pacientes en la semana 8 tras el tratamiento y una respuesta parcial del 71% al año de 8 pacientes TOS²³. Perret et al. compararon intrapaciente el tratamiento con 5-FU (un ciclo de 3 semanas) y TFD con MAL-PDT en 7 pacientes trasplantados renales con una tasa de respuesta completa del 11% a los 6 meses con 5-FU y del 89% para MAL-PDT²⁴. Recientemente, Hasan Zu et al. realizaron otro estudio en el que comparan 3 cohortes de 40 TOS tratados con 5-FU al 5%, imiquimod y protector solar con tasas de respuesta parcial al año tras el tratamiento del 58, 29 y 15%, respectivamente (la diferencia entre imiquimod y fotoprotector fue no significativa) y de respuesta total del 17, 7 y 8% siendo estas diferencias no significativas²².

Tirbanibulina

La tirbanibulina es un tratamiento aprobado recientemente para el tratamiento de las QA no hiperqueratósicas y no hipertróficas (Olsen I). Es un agente antiproliferativo sintético que, al unirse a la tubulina, inhibe su polimerización e interrumpe la señalización de Src en las células que se dividen activamente. Ese mecanismo de acción resulta en una detención del ciclo celular, mitosis anormal y, finalmente, apoptosis²⁵.

No existen datos publicados sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con tirbanibulina en los pacientes inmunodeprimidos. Hasta el día de hoy, únicamente se han realizado dos ensayos clínicos de fase III en pacientes inmunocompetentes consiguiendo casi un 50% de respuesta completa en el día 57 y de ellos un 53% sin recurrencia tras un año de seguimiento²⁶.

Los efectos adversos más frecuentes son locales y transitorios, destacando el eritema y la descamación que ocurren una vez finalizado el tratamiento²⁶.

Diclofenaco

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclooxigenasa-2 y la síntesis de prostaglandinas. La vía por la que el diclofenaco actuaría en el tratamiento de las QA no está clara, se cree que se debería a su acción antiinflamatoria y antiangiogénica que produciría efectos antiproliferativos y apoptóticos³.

Únicamente se ha realizado un ensayo clínico en TOS comparando diclofenaco al 3% en ácido hialurónico vs. vehículo. En el ensayo, en la semana 20, la tasa de respuesta completa fue del 41% de los pacientes tratados durante 16 semanas con diclofenaco y se observó un mantenimiento de esta respuesta hasta en el 45% a los 2 años de seguimiento²⁷.

Qué tratamiento elegir en cada caso

Existen un gran número de estudios de tratamiento de QA realizados en pacientes inmunocompetentes, pero la evidencia sobre qué tratamiento es más eficaz para el tratamiento de QA y campo de cancerización en TOS es limitado. Por ello, existe incertidumbre con respecto a las mejores prácticas para diversos escenarios de pacientes. No obstante, se han publicado recomendaciones basadas en consensos de dermatólogos expertos sobre el manejo de QA en pacientes TOS según la presencia de daño actínico y los antecedentes de tumores cutáneos no melanoma²⁸.

Según estas recomendaciones el tratamiento de elección de la QA aislada es la crioterapia, siendo necesario el tratamiento de campo de cancerización cuando aparezcan QA agrupadas en un área anatómica. Los tratamientos del campo de cancerización tienen la dificultad de que la adherencia del paciente no siempre es la adecuada. Debido a la mayor incidencia y recurrencia de QA en TOS es más probable que requieran diversos ciclos y combinación de diferentes modalidades de tratamiento.

Es importante insistir en la necesidad de realizar revisiones por parte de un dermatólogo para despistaje de nuevas lesiones cada 6-12 meses como mínimo²⁹.

Prevención

Las técnicas de prevención de QA tienen la finalidad de evitar y disminuir el número de estas lesiones y consecuentemente de CE. La prevención primaria mediante la educación del paciente y el uso de fotoprotección se debe recomendar en todos los TOS. En relación con la prevención secundaria y terciaria, existen diferentes opciones, recomendadas únicamente en pacientes de alto riesgo.

Fotoprotección

La exposición solar es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de QA y CE en TOS, a pesar de ello el uso de forma rutinaria de fotoprotectores en esta población es insuficiente¹. Se han descrito diferencias significativas en la aparición de QA y de CE cuando se compara el uso de fotoprotector de manera habitual y de forma intermitente durante 2 años³⁰.

Existen fotoprotectores específicos para daño solar crónico que buscan evitar la aparición de lesiones premalignas y malignas cutáneas. La suplementación con enzimas reparadoras del ADN previene del daño producido por la luz ultravioleta. Entre estas enzimas encontramos la foto-

liasa, la T4 endonucleasa V, la UV endonucleasa y OGG1 endonucleasa³¹.

Se debe tener en cuenta la incidencia de niveles bajos de vitamina D en TOS, tanto por la recomendación de evitar la exposición solar como por el uso de glucocorticoides en algunos de ellos. Los glucocorticoides pueden incrementar la destrucción de la 25-hidroxivitamina D. Por lo tanto, se deben realizar estudios analíticos en esta población y suplementar en aquellos casos necesarios ya que es seguro y eficaz realizarlo¹.

Inmunosupresión

La inmunosupresión utilizada en TOS promueve la aparición de nuevas QA y CE. Los fármacos más utilizados son los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), antiproliferativos (azatriopina, micofenolato de mofetilo) y, recientemente, los inhibidores de mTor (sirolimus y everolimus). Además de las diferentes intensidades y duración de la inmunosupresión, no todos los inmunosupresores presentan el mismo riesgo¹. Tacrolimus y azatriopina son los inmunosupresores que más se han asociado a aparición de CE^{1,28}. En cambio, con los inhibidores de mTor se ha observado una disminución del número de cánceres de piel no melanoma en TOR cuando suplementan o bien sustituyen a los inmunosupresores más antiguos^{1,32,33}. Además se ha descrito que sirolimus puede retrasar el desarrollo de QA e incluso, inducir a su regresión y enlentecer la incidencia de nuevos CE^{34,35}. Estos últimos pueden iniciarse desde la realización del trasplante, normalmente asociados a prednisona y micofenolato de mofetilo³⁵.

La conversión de azatriopina a micofenolato de mofetilo se debe considerar siempre que sea posible¹. La sustitución de inhibidores de la calcineurina por inhibidores de mTor y la disminución de la inmunosupresión también son estrategias válidas para la disminución de QA y CE. Se recomienda realizar estos cambios de la inmunosupresión en TOS con más de 10 CE al año o aquellos que presentan CE de alto riesgo. El régimen de inmunosupresión debe ser siempre consensuado con el equipo que ha realizado el trasplante^{1,28}.

A pesar de la disminución de la incidencia de QA y CE, los inhibidores de mTor presentan efectos adversos que restringen su uso y pueden llevar al abandono del fármaco. Entre estos efectos adversos destacan aftas, edemas, reacciones acneiformes, hiperlipidemia, trombocitopenia, leucopenia, retraso en la cicatrización y complicaciones postoperatorias³⁵.

En la actualidad, sirolimus tópico tiene diversas indicaciones sin los efectos adversos graves característicos del fármaco. Recientemente, se ha publicado su posible eficacia en la reducción de lesiones queratinocíticas, con una disminución de 3 veces los CE *in situ* a las 24 semanas en comparación con placebo, sin diferencias en el número total de CE³⁶.

Retinoides

Los retinoides constituyen la estrategia más eficaz para la prevención de QA y CE en poblaciones con mayor riesgo.³⁷ El acitretino es capaz de prevenir a nivel cutáneo tanto lesiones premalignas como malignas³⁸. Se ha observado una diferencia en el número de lesiones queratósicas premalignas hasta de un 43% cuando se comparan TOS con acitretino

vs. placebo durante 6 meses³⁹. Además, el acitretino a dosis bajas (10-30 mg) durante tiempo prolongado ha demostrado disminuir hasta en un 50% los carcinomas cutáneos en TOS con efectos adversos tolerables⁴⁰. Otros retinoides como la isotretinoína se podrían utilizar en aquellos pacientes que no toleren acitretino o con deseo gestacional en el futuro cercano, siendo necesarias dosis mayores para conseguir los efectos deseados y con una eficacia poco establecida³⁷.

El tratamiento sistémico debe ser mantenido debido a que se ha descrito la posibilidad de efecto rebote en un periodo corto de tiempo al abandonarlos^{38,39,41}.

Los retinoides tópicos podrían ser una opción futura, pero su eficacia aún no ha sido suficientemente demostrada³⁷.

Capecitabina

La capecitabina es un profármaco de 5-FU. Se ha descrito de forma anecdótica su potencial terapéutico preventivo en la reducción de QA y, consecuentemente, de CE en TOS^{42,43}. En una serie de casos examinan el efecto de la capecitabina a dosis bajas (1 g/m² diariamente, con una semana de descanso cada 14 días) en las QA de 15 TOR. Observaron que más de la mitad de los pacientes presentaban una disminución de la incidencia de QA y el 20% se mantenían estables⁴⁴.

Los efectos adversos de este tratamiento incluyen fatiga, náuseas, síndrome mano/pie, gota o alteración renal. En ocasiones estos efectos adversos pueden provocar la disminución de la dosis o abandono del fármaco, por lo se debe valorar el riesgo/beneficio de su uso⁴²⁻⁴⁴.

Nicotinamida

La nicotinamida es una forma de vitamina B₃ que podría disminuir la inmunosupresión producida por la radiación UV y potenciar la reparación del ADN consiguiendo así disminuir tanto el campo de cancerización como el número de carcinomas cutáneos⁴⁵.

A diferencia de su uso pacientes inmunocompetentes donde sí parece haber una disminución de neoplasias cutáneas (no de QA)^{45,46}, recientemente se ha publicado la falta de diferencias significativas en pacientes trasplantados al comparar nicotinamida (500 mg/12 h) con placebo, tanto en neoplasias cutáneas como en QA⁴⁷.

Recomendaciones de los expertos

Según el consenso de dermatólogos expertos, la terapia con acitretino y el cambio de régimen inmunosupresor se debería reservar para aquellos pacientes con múltiples cánceres cutáneos o presencia de cáncer cutáneo de elevado riesgo²⁸.

Conclusiones

Los pacientes trasplantados de órgano sólido requieren una atención especial por parte del dermatólogo. Debido al riesgo de progresión a CE, la educación del paciente, las revisiones periódicas, la prevención y el tratamiento continuado de las QA son una obligación. Deberá considerarse al paciente trasplantado de forma global. Será necesario tratar las lesiones aisladas y también el campo de cancerización. Hay que tener en cuenta que frecuentemente se requerirán ciclos de tratamiento recurrentes, así como de la combinación de varios de ellos. En cuanto a la prevención de nuevas

lesiones en pacientes de alto riesgo debe valorarse el uso de retinoides orales y el cambio de inmunosupresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blomberg M, He SY, Harwood C, Arron ST, Demehri S, Green A, et al. Research gaps in the management and prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2017;177:1225–33.
- Steeb T, Petzold A, Hornung A, Wessely A, Berking C, Heppt MV. Spontaneous regression rates of actinic keratosis: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2022;12:1–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-09722-8>.
- Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:s161–6.
- Jiyad Z, Marquart L, O'Rourke P, Green AC. Incidence and regression of actinic keratoses in organ transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:77–81.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:502–18.
- Topham C, Haynes D, Samuel Hopkins R, Leitenberger J. Field therapy in solid organ transplant recipients: Are we initiating early enough? *J Drugs Dermatology*. 2020;19:335–6.
- Wenande E, Togsverd-Bo K, Hastrup A, Lei U, Philipsen PA, Haedersdal M. Skin Cancer Development Is Strongly Associated with Actinic Keratosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Danish Cohort Study. *Dermatology*. 2023;239:393–402.
- Wehner MR, Niu J, Wheless L, Baker LX, Cohen OG, Margolis DJ, et al. Risks of Multiple Skin Cancers in Organ Transplant Recipients: A Cohort Study in 2 Administrative Data Sets. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1447–55.
- Maubec E. Update on the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:309–17.
- Heppt MV, Steeb T, Niesert AC, Zacher M, Leiter U, Garbe C, et al. Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2019;180:43–50.
- Basset-Seguín N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:57–66.
- Wulf HC, Pavel S, Stender I, Ahb Bakker-Wensveen C. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:25–8.
- Worley B, Harikumar V, Reynolds K, Dirr MA, Christensen RE, Anverly N, et al. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2023;315:1099–108.
- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169:250–9.
- Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM, Sørensen SS, et al. Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:903–9.
- Bernad I, Aguado L, Núñez-Córdoba JM, Redondo P. Daylight photodynamic therapy for prevention of new actinic keratosis and keratinocyte carcinomas in organ transplants. A cryotherapy-controlled randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1464–70.
- Rizvi SMH, Veierød MB, Mørk G, Helsing P, Gjersvik P. Ablative fractional laser-assisted daylight photodynamic therapy for actinic keratoses of the scalp and forehead in organ transplant recipients: A pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:1047–8.
- Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:467–74.
- Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol*. 2005;141:985–93.
- Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:25–31.
- Ulrich C, Busch JO, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, et al. Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 2006;155:451–4.
- Hasan ZU, Ahmed I, Matin RN, Homer V, Lear JT, Ismail F, et al. Topical treatment of actinic keratoses in organ transplant recipients: a feasibility study for SPOT (Squamous cell carcinoma Prevention in Organ transplant recipients using Topical treatments). *Br J Dermatol*. 2022;187:324–7.
- Ingham AI, Weightman W. The efficacy and safety of topical 5% 5-fluorouracil in renal transplant recipients for the treatment of actinic keratoses. *Australas J Dermatol*. 2014;55:204–8.
- Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156:320–8.
- Gilaberte Y, Fernández-Figueras MT. Tirbanibulina: revisión de su mecanismo de acción novedoso y de cómo encaja en el tratamiento de la queratosis actínica. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:58–66.
- Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 Tirbanibulin for Actinic Keratosis Group. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384:512–20.
- Ulrich C, Johannsen A, Røwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatology*. 2010;20:482–8.
- Massey PR, Schmults CD, Li SJ, Arron ST, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, et al. Consensus-Based Recommendations on the Prevention of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients: A Delphi Consensus Statement. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1219–26.
- Stevenson ML, Carucci J, Colegio OR. Skin cancer in transplant recipients: Scientific retreat of the international immunosuppression and transplant skin cancer collaborative and skin care in organ transplant patients-Europe. *Clin Transplant*. 2019;33:1–7.

30. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, 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;161 Suppl 3:78–84.
31. Yarosh DB, Rosenthal A, Moy R. Six critical questions for DNA repair enzymes in skincare products: A review in dialog. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:617–24.
32. Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:480–8.
33. De Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101:45–55.
34. Fernández A, Marcén R, Pascual J, Galeano C, Ocaña J, Arellano EM, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to everolimus in kidney transplant recipients with malignant neoplasia. *Transplant Proc.* 2006;38:2453–5.
35. LeBlanc KG, Hughes MP, Sheehan DJ. The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatologic Surg.* 2011;37:744–9.
36. Chong S, Wong HY, Althabteh A, Cox C, Stevenson PH, Brown S, et al. Chemoprevention of cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors in solid organ transplant recipients using topical sirolimus: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:1163–6.
37. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI. Use of Topical and Systemic Retinoids in Solid Organ Transplant Recipients: Update and Review of the Current Literature. *Dermatologic Surg.* 2019;45:1442–9.
38. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2005;152:518–23.
39. 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 transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 1995;13:1933–8.
40. Arcuri D, Ramchatesingh B, Lagacé F, Iannattone L, Netchiporouk E, Lefrançois P, et al. Pharmacological Agents Used in the Prevention and Treatment of Actinic Keratosis: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24:4989.
41. O'Reilly Zwald F, 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;65:263–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.063>.
42. Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the Use of Capecitabine for the Treatment and Prevention of Actinic Keratoses Squamous Cell Carcinoma, and Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1117–24.
43. Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T, Dudek A, Lee P. Capecitabine to reduce nonmelanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. *Dermatologic Surg.* 2013;39:634–45.
44. Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, Mathew J, Lee PK, Dudek AZ. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011;25:541–8.
45. Mainville L, Smilga AS, Fortin PR. Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg.* 2022;26:297–308.
46. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373:1618–26.
47. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, Eggins R, Chong AH, Fernández-Peñas P, et al. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2023;388:804–12.