

Cáncer de piel no melanoma e inmunosupresión

Erick Castillo F¹, Juan Antonio Pérez P², Andrea Ponce D³, Katia Guerra H³

RESUMEN

El cáncer de piel no melanoma es la neoplasia más frecuente en el ser humano, sin embargo su incidencia es aún mayor en individuos trasplantados usuarios de inmunosupresión prolongada, representado en ellos el 95% de los cánceres de piel, con un comportamiento más agresivo y mayor probabilidad de recidiva. A diferencia de la población general, en la cual el cáncer basocelular es el más común, en estos pacientes el carcinoma de células escamosas es el más habitual. El papel del tratamiento inmunosupresor en la génesis del cáncer de piel no melanoma es vastamente reconocido. Los cánceres de piel resultan tanto de una disminución de la actividad inmunológica, como de los efectos oncogénicos directos vinculados a algunos inmunosupresores. La carga tumoral específica parece estar vinculada con el tipo, dosis y duración de la inmunosupresión. En este artículo presentamos una revisión sistemática actualizada de la literatura acerca de esta interesante entidad patológica, con especial énfasis en la epidemiología, factores de riesgo, patogénesis y terapia. (Palabras claves/Key words; Terapia inmunosupresora/Immunosuppressive therapy; Cáncer de piel no melanoma/Non-melanoma skin cancer).

INTRODUCCIÓN

El uso continuado de agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto en pacientes trasplantados aumenta el riesgo de presentar neoplasias malignas en comparación con la población general y, específicamente, aumenta de forma importante el riesgo de cáncer de piel, siendo ésta la neoplasia más frecuente en este tipo de pacientes^{1,2}.

En este contexto, esta revisión se centrará en los cánceres de piel no melanoma (CPNM), específicamente el carcinoma espinocelular y basocelular, que representan el 95% de los cánceres de piel en pacientes trasplantados.

El riesgo de CPNM aumenta en forma proporcional al número de lesiones queratósicas preexistentes en la piel³. Dentro de los factores de riesgo para CPNM, se ha descrito el tipo de piel, la radiación ultravioleta acumulativa y la

infección por virus papiloma humano, los que generan consecuencias importantes cuando se asocian a un tratamiento inmunosupresor crónico^{4,5}.

En la actualidad, la atención se ha centrado en los inhibidores target de la molécula de rapamicina (mTOR), debido a sus efectos antiproliferativos, ya que según algunos trabajos, los mTOR reducirían el número de tumores malignos en los pacientes trasplantados de órganos sólidos, al compararlos con los agentes inmunosupresores habituales^{6,7}.

EPIDEMIOLOGÍA

Los cánceres más comunes después del trasplante renal son los que afectan a la piel incluyendo labios^{4,6}.

La mayor experiencia sobre la incidencia relativa y los tipos de neoplasias proviene de un

¹ Residente de Cirugía, Instituto de Cirugía, Facultad Medicina, Universidad Austral de Chile.

² Cirujano Oncólogo. Subdepartamento de Cirugía Adulto, Hospital Regional Valdivia.

³ Interna Medicina. Escuela Medicina, Facultad Medicina, Universidad Austral de Chile.

Correspondencia a: Dr. Erick Castillo, ecastillofranz@gmail.com

estudio de más de 35.000 trasplantados renales⁸. En comparación con la población general, estos enfermos evolucionaron con una mayor incidencia de los siguientes tumores: un incremento de 20 veces en los CPNM, sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin; de 15 veces en el cáncer renal; de 5 veces en melanoma, leucemia, carcinoma hepatobiliar, cáncer cervicouterino y cáncer vulvovaginal; de 3 veces en cáncer testicular y de vejiga; y del doble en tumores comunes, incluyendo colon, pulmón, próstata, estómago, esófago, páncreas, ovario y mama.

Además, la incidencia de CPNM aumenta significativamente con el tiempo transcurrido después del trasplante, y varía en Estados Unidos como en Europa, presentando los siguientes rangos: 5% a los 2 años; 10-27% a los 10 años y 40-60% a los 20 años^{3,9}.

Por otro lado, el cáncer de piel en los trasplantados presenta diferencias respecto a la población general¹⁰. El carcinoma de células escamosas (CE) es más común que el basocelular (CB), lo que resulta una distribución inversa comparado con la población general, en la cual la proporción de CB y CE es de 4:1¹¹. Los CE se producen 65 a 250 veces más frecuentemente en los trasplantados, mientras que la incidencia de CB se incrementa aproximadamente 10 veces. Además, ambas neoplasias se desarrollan a una edad más temprana y en varios sitios¹².

Otra característica de los CPNM asociados a inmunosupresión es su comportamiento más agresivo y la mayor probabilidad de recidivar después de ser resecados^{13,14}. Los CE suelen asociarse a verrugas múltiples, queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y queratoacantomas, pudiendo presentar una apariencia engañosa^{11,15} (Figuras 1 y 2). Por otra parte, muchas veces en los hallazgos histológicos resulta complejo distinguir entre las dos entidades, por lo que el desarrollo de un queratoacantoma en un paciente trasplantado debe ser considerado como un CE y ser tratado como tal.

El intervalo entre el momento del trasplante y el diagnóstico de un cáncer de piel depende de la edad del paciente. En dos informes separados, se alcanzó un promedio de ocho años en los pacientes trasplantados previo a los 40 años de edad, y tres años en los trasplantados después de los 60 años^{16,17}.

Datos recientes sugieren que la aparición de CPNM debe ser detectada precozmente. En un estudio de 200 trasplantados renales y cardíacos con CE, la aparición de un primer cáncer



FIGURA 1: Carcinoma espinocelular cervicofacial ulcerado asociado a queratoacantoma cervical.



FIGURA 2: Múltiples carcinomas escamosos de ambas manos.

de este tipo demostró ser predictivo para desarrollar CPNM múltiples posteriormente, ya que el 100% de los pacientes trasplantados cardíacos y el 88% de los renales desarrolló numerosas neoplasias dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico del primer CE⁶.

Por otra parte, recientemente se ha detectado una tasa de 18,6% de tumores extracutáneos en pacientes con CE, lo que confirma que los pacientes trasplantados con cáncer de piel presentan más cánceres en otras localizaciones comparativamente con aquellos sin compromiso cutáneo. Esto viene a reforzar la conclusión de que el CE es el tumor asociado a mayor riesgo de un segundo cáncer primario.

Asimismo, el CE parece ser más agresivo, mostrar un rápido desarrollo, recurrir con frecuencia localmente (13,4%) y metastazar en 5-8%. No obstante, el índice de muertes relacionado con CE no se conoce con precisión.

FACTORES DE RIESGO

Los factores predisponentes más importantes incluyen color claro de piel, ojos y pelo y la susceptibilidad a las quemaduras solares.

La radiación ultravioleta acumulada es el principal agente cancerígeno responsable de la inducción de CPNM, como lo sugiere el hecho de que las lesiones aparecen casi exclusivamente en zonas de piel expuesta y que estas neoplasias son más frecuentes en pacientes que viven en países con mayor cantidad de días soleados. Además, recientemente se demostró que incluso después de un primer CE, la tasa de CPNM posteriores puede reducirse si los pacientes cambian sus hábitos y se protegen del sol⁶.

La edad también es un importante factor de riesgo; en pacientes trasplantados de riñón y corazón, se describe un riesgo 12 veces mayor en quienes reciben el injerto después de los 55 años, en comparación con los que se injertan antes de los 34 años¹⁸. Aunque la mayor prevalencia de CPNM en trasplantados de corazón se ha asociado a mayor tiempo de inmunosupresión, se estima que la mayor edad a la cual se recibe el trasplante constituye la razón fundamental^{19,21}.

Por otra parte, en los pacientes trasplantados en terapia inmunosupresora la carga tumoral específica está vinculada con el tipo, dosis y tiempo de la inmunosupresión. La duración de la terapia inmunosupresora parece intervenir en la multiplicidad de las neoplasias, ya que el número

de lesiones por paciente durante el mismo período de seguimiento es significativamente mayor en trasplantados renales versus trasplantados cardíacos⁶. Tal situación podría deberse a que los trasplantados renales reciben injertos a edades más tempranas, por lo cual tienen un mayor tiempo de exposición a la terapia inmunosupresora al momento de detectar el primer CE.

El papel del tratamiento inmunosupresor en la ocurrencia de CPNM es ampliamente reconocida. Los cánceres de piel resultan tanto de una disminución de la actividad inmunológica como de los efectos oncogénicos directos vinculados a algunos inmunosupresores²⁰, si bien es difícil precisar qué mecanismo predomina.

De esta forma, la incidencia de CPNM ha demostrado ser proporcional al nivel de inmunosupresión, ya que el recuento de linfocitos CD4 es significativamente más bajo en pacientes trasplantados con CPNM que en pacientes que no desarrollaron neoplasias.

Una evidencia indirecta que la carga inmunosupresora se asocia a mayor riesgo de cáncer de piel, es que en pacientes con función renal deteriorada se requiere mayor inmunosupresión, y que existe menor riesgo en pacientes con donante vivo⁹ que usualmente ameritan menos terapia.

En varios estudios, los pacientes que recibieron tres agentes inmunosupresores (ciclosporina, corticoides y azatioprina o sirolimus) presentaron triple riesgo de CPNM, en comparación con los pacientes que usaron dos inmunosupresores (corticoides y azatioprina o sirolimus)^{21,22}. Además, un estudio prospectivo de 5 años demostró que la dosis baja de ciclosporina está asociada a una menor incidencia de tumores que la terapia estándar.

Sin embargo, el efecto de la inmunosupresión parece ser reversible, ya que existe una disminución en el desarrollo tumoral después de la reducción o cese de la inmunosupresión en pacientes que regresan a diálisis^{6,25}.

Los resultados de varios estudios sugieren que los inhibidores de la calcineurina tienen propiedades oncogénicas principalmente vinculadas a la producción de citoquinas que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis²³. Por el contrario, los inhibidores de mTOR, incluyendo principalmente sirolimus y everolimus, pueden tener propiedades antitumorales por bloqueo de la angiogénesis.

La interacción de la radiación UV con diferentes inmunosupresores específicos ha

llamado recientemente la atención. Un ejemplo de ello es la azatioprina, que sensibiliza las células a los daños inducidos por radiaciones UV. El metabolito activo de la azatioprina se incorpora en el ADN celular y genera reacciones mutágenas oxigenativas cuando se expone a luz UV.

PATOGENESIS

A excepción de la terapia antilinfocítica inducida por el virus de Epstein-Barr (como OKT3 o suero antilinfocítico), que específicamente predispone a trastornos linfoproliferativos pos trasplante, no hay pruebas clínicas convincentes de que un agente inmunosupresor en particular cause un tipo específico de cáncer secundario. Más bien, es el nivel general de inmunosupresión el que aumenta el riesgo de malignidad pos trasplante, como lo demuestra un estudio prospectivo de 150 trasplantados renales a largo plazo, en que el grado de inmunosupresión según el recuento de linfocitos CD4 se relaciona con el riesgo de cáncer de piel. El recuento de linfocitos CD4 es significativamente menor en las personas que desarrollaron cáncer de piel durante un período de dos años de seguimiento, en comparación con aquellos que no desarrollaron la neoplasia (330 frente a 503/mm³, respectivamente)²³. En consecuencia, los episodios de rechazo del injerto en el primer año posterior al trasplante aumentan la probabilidad de desarrollar un cáncer secundario, posiblemente debido al mayor nivel de inmunosupresión que se ameritará a futuro²⁴.

En ese sentido, en un ensayo prospectivo, 231 receptores de aloinjertos renales fueron asignados al azar, después de 12 meses de terapia inmunosupresora estándar, para recibir dosis ajustadas de ciclosporina, con el objetivo de conseguir concentraciones en sangre entre 75 a 125 ng / mL (grupo de dosis baja), comparándolos con la concentración entre 150 a 250 ng / mL (grupo de dosis normal)²⁵. En un seguimiento medio de 66 meses, los pacientes que recibieron el régimen de dosis baja tuvieron una incidencia significativamente menor de todos los cánceres secundarios (23 frente a 37), y en particular los cánceres de piel (17 frente a 26).

Como se señaló anteriormente, el nivel general de inmunosupresión parece ser el principal factor que aumenta el riesgo de malignidad pos trasplante. Sin embargo, la evidencia limitada a modelos animales sugiere que la ciclosporina puede promover la progresión del cáncer,

principalmente a través de la producción de factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta). Al contrario, algunos datos sugieren que el sirolimus suprime el crecimiento y la proliferación de tumores en varios modelos animales^{26,27}.

Entre los posibles mecanismos de acción son la inhibición de p70 S6K (disminuye la proliferación celular), IL-10 (disminución de las células tumorales Jak / actividad STAT), ciclinas (bloqueando la actividad del ciclo celular) y la linfangiogénesis a través de la señalización alterada de factores de crecimiento vascular endotelial A y C²⁸.

En seres humanos la evidencia también sugiere que el sirolimus, en comparación a otros fármacos inmunosupresores, puede conferir un menor riesgo de malignidad^{26,29-31}. A modo de ejemplo, en un estudio donde se mantuvo un régimen de sirolimus, el riesgo relativo de malignidad fue evaluado en un grupo de pacientes asignados al azar que recibieron sirolimus, ciclosporina y prednisona y se comparó con otro grupo en el cual se discontinuó la ciclosporina y se aumentó los niveles de sirolimus²⁹. A los cinco años, la estimación para cánceres extracutáneos fue significativamente menor en el grupo donde se suspendió la ciclosporina (4,0 versus 9,6%). Además, se observó una disminución similar del riesgo de neoplasias malignas de piel. En 1.295 pacientes que participaron en dos ensayos doble ciego, la incidencia de cáncer, especialmente de piel, fue menor en los pacientes que recibieron sirolimus³². Un análisis multivariado de 33.249 trasplantados de donante cadáver informó que el riesgo relativo de cáncer de novo con sirolimus / everolimus fue de 0,44 (IC del 95% de 0,24 a 0,82).³⁰ Las tasas de incidencia global de neoplasias de novo fueron 0,6% con sirolimus / everolimus, 0,6% con sirolimus / everolimus más ciclosporina / tacrolimus y 1,8% con ciclosporina / tacrolimus.

Es preciso destacar, que el micofenolato mofetilo deteriora la función de linfocitos al producir un bloqueo de la biosíntesis de purinas a través de la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Ciertas enfermedades malignas, incluyendo algunos tumores sólidos, tienen elevaciones significativas de esta enzima, lo que sugiere que este agente puede tener cierta actividad antiproliferativa^{33,34}. Algunos estudios poblacionales sugieren que el riesgo de desarrollar un cáncer no es mayor con micofenolato mofetil, e incluso este fármaco podría estar asociado con una disminución de éste^{33,35}.

TRATAMIENTO

El manejo de CPNM depende del tipo y número de lesiones. Las terapias descritas en la literatura incluyen cirugía, crioterapia, curetaje y láser. Sin embargo, ninguna de estas terapias previene la aparición de casos nuevos o de recidiva local. En todos los trasplantados con sospecha de CPNM y que han sido demostrados por biopsia, la cirugía con márgenes oncológicos es el *gold estándar* del tratamiento.

Los pacientes inmunosuprimidos tienen una tasa muy acelerada de desarrollo de queratosis actínica y evolución a carcinoma invasor, por lo cual el enfrentamiento precoz de las lesiones precursoras es de fundamental importancia, para lo cual se han diseñado diversos esquemas de tratamiento.

FUTURO

Actualmente no hay guías clínicas disponibles que avalen la modificación de la inmunosupresión por la aparición de un cáncer.

Sin embargo, parece razonable considerar la revisión de la inmunosupresión como una opción terapéutica adyuvante no sólo en pacientes con carcinomas múltiples y / o agresivos, sino también ante la aparición de otros cánceres, por la alta asociación a CPNM posteriores.

Considerando que la reducción de la inmunosupresión se asocia a una menor incidencia de cáncer de piel, pero a un mayor riesgo de rechazo, y que algunos estudios sugieren que sirolimus puede estar asociado a menor incidencia de estos carcinomas, el desafío actual es determinar si la conversión a inhibidores de la mTOR representa una real opción comparado con la reducción al mínimo de la terapia inmunosupresora de los pacientes con CPNM. Los resultados prometedores del sirolimus podrían verse obstaculizados por la alta frecuencia de efectos secundarios que presenta cuando se administra por varios años, lo que incluso puede conllevar a la interrupción del tratamiento inmunosupresor¹².

Actualmente están en desarrollo varios estudios en relación al tema recién mencionado. Uno de ellos es el grupo de ensayos TUMORAPA, que incluye a pacientes con uno o varios carcinomas escamosos y se compara un grupo mantenido con inhibidores de calcineurina con otro grupo donde se sustituye por sirolimus.

Los estudios PROSKIN y NCT00129961 también incluyen a pacientes con distintos CPNM, considerando la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen. Tomando en cuenta que en la mayoría de los ensayos se suspenden por completo los inhibidores de calcineurina en el brazo de prueba, el estudio PROSKIN también permite la combinación de sirolimus con inhibidores de calcineurina aplicados anteriormente en una dosis reducida del 50%. Se han iniciado también nuevos estudios en Francia y Alemania utilizando everolimus para trasplantados de corazón con CPNM.

PREVENCIÓN Y CONCLUSIONES

En todos los candidatos a trasplante se debería realizar una valoración sobre los factores de riesgo de cáncer de piel, antes de que ingresen a una lista de espera para trasplantes.

Por otra parte, tras una fuerte evidencia, el primer CE sirve como marcador predictivo para el desarrollo multifocal de tumores y define los pacientes de alto riesgo. Se recomienda que todas las queratosis actínicas deban ser tratadas a fin de reducir el riesgo de progresión a CE.

Los pacientes trasplantados tienen la posibilidad de reducir el riesgo de CPNM evitando la exposición a la luz UV, mediante el uso de protectores solares y de ropa adecuada. Sin embargo, debido a diversas razones los pacientes cumplen esporádicamente estas prescripciones.

En consecuencia y sin lugar a dudas, la reducción de cáncer de piel en pacientes trasplantados dependerá de una adecuada educación y una operativa coordinación dermatológica y quirúrgica.

REFERENCIAS

- 1 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
- 2 Jan N, Bouwes Bavinck, Sylvie Euvrard, Luigi Naldi, Ingo Nindl, Charlotte M. Proby, Rachel Neale et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ transplant recipients: A case-control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1647-56.
- 3 Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886.
- 4 Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221.
- 5 Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman, JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2185.
- 6 Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth, E Euvrard, S. Skin cancer in organ transplant recipients—where do we stand today?. *Am J Transplant* 2008; 8: 2192.
- 7 Penn I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? In: CRC Critical Reviews in Oncogenesis, Pimentel, E (Ed), CRC, Boca Raton, 1989, p. 27.
- 8 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4:905.
- 9 Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66: 383.
- 10 Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:1.
- 11 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348:1681.
- 12 Harwood, CA, Proby, CM, McGregor, JM, et al. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:290.
- 13 Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006; 142:755.
- 14 Martinez JC, Otley CC, Stasko T, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 2003; 139:301.
- 15 Cooper SM, Wojnarowska F. The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:436.
- 16 Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997; 29:828.
- 17 Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:222.
- 18 Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation* 1996; 61:71.
- 19 Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1582.
- 20 Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59.
- 21 Opelz G, Henderson R, for the Collaborative Transplant Study. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342:1514.
- 22 Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10:248.
- 23 Ducloux D, Carron P-L, Rebibou J-M, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65:1270.
- 24 Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000; 102:III222.
- 25 Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351:623.
- 26 Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1777.
- 27 Luan FL, Ding R, Sharma VK, et al. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int* 2003; 63:917.
- 28 Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int* 2007; 71:771.
- 29 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:581.

- 30 Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80:883.
- 31 Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80:749.
- 32 Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18:446.
- 33 Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S254.
- 34 Engl T, Makarevic J, Relja B, et al. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer* 2005; 5:4.
- 35 Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 5:2954.