

Cancro Cutâneo em Doentes com Transplante Renal: Incidência e Associações com Fatores Clínicos e Sociodemográficos



Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: Incidence and Association with Clinical and Demographic Factors

João BORGES-COSTA¹, João Pedro VASCONCELOS¹, Ana Rita TRAVASSOS¹, José GUERRA², Alice SANTANA², André WEIGERT³, Manuel SACRAMENTO MARQUES¹
Acta Med Port 2013 Mar-Apr;26(2):123-126

RESUMO

Introdução/Objetivos: Os doentes transplantados têm maior risco de cancro cutâneo não melanoma, sobretudo basiliomas e carcinomas espinocelulares. Os objetivos do estudo foram determinar a incidência destas neoplasias numa série de doentes com transplante renal e pesquisar associações destas com variáveis clínicas e demográficas.

Material e Métodos: Estudo prospetivo com observação dermatológica e entrevista a 127 doentes com transplante renal observados pela primeira vez no entre Julho de 2010 e Dezembro de 2011. Todos os tumores cutâneos diagnosticados tiveram confirmação histológica. Os testes utilizados foram os testes não paramétricos de Mann-Whitney, teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher, com um nível de significância de 5%.

Resultados: A média de idades foi 53 anos ($s = 12,98$) e 67% (85 / 127) dos doentes eram do sexo masculino. A média de anos decorridos desde o transplante foi oito anos ($s = 4,61$) e no exame objetivo diagnosticou-se cancro cutâneo não melanoma em 16% (20 / 127) dos doentes, com igual número de basiliomas e carcinomas espinocelulares. Nas áreas fotoexpostas observaram-se queratoses actínicas e verrugas virais em, respetivamente, 24% (30 / 127) e 8% (10 / 127) dos doentes. O cancro cutâneo não melanoma diagnosticado no nosso estudo esteve significativamente associado a maior idade ($p = 0,016$), maior duração do período sob imunossupressão ($p = 0,003$), atividade laboral no passado ao ar livre ($p = 0,049$) e com queratoses actínicas nas áreas fotoexpostas ($p < 0,001$). O único fármaco associado a estes tumores nesta série foi a medicação atual com azatioprina ($p = 0,035$ no teste exato de Fischer).

Conclusões: A incidência de cancro cutâneo é elevada na nossa série e estes doentes beneficiariam de educação sobre medidas de fotoproteção e seguimento dermatológico regular. Este seguimento aumenta a adesão dos doentes a essas medidas e permite reduzir a incidência destes tumores cutâneos malignos.

Palavras-chave: Basilioma; Carcinoma Espinocelular; Imunossupressão; Neoplasias da Pele; Transplante de Rim.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Organ transplanted recipients have a higher risk of non melanoma skin cancer. Our objectives were to determine incidence of skin cancer and search for associations with clinical or demographic factors in a series of kidney transplant recipients.

Materials and Methods: A prospective study with face-to-face interview of 127 kidney transplant recipients who were observed for the first time during the second half of 2010 and in 2011. All diagnosed skin cancers were confirmed by histopathology. A 5% significance level was used and statistical analysis performed with chi-square, Fisher's exact test or Mann Whitney test.

Results: The mean age was 53 ($s = 12.98$) and 67% were males. The mean number of years since the transplant was 8 ($s = 4.61$) and skin cancer was observed in 16% (20 / 127), with equal number of basiliomas and squamous cell carcinoma. In sun exposed areas, actinic keratoses and viral warts were present in 24% and 8%, respectively. Skin cancer was significantly associated with older age ($p = 0.016$), longer duration of immunosuppression ($p = 0.003$) as well as with previous outdoor work ($p = 0.049$) or actinic keratoses in sun exposed areas ($p < 0.001$). Present intake of azathioprine ($n = 8$) was the only medication associated with skin cancer ($p = 0.035$ in Fisher's exact test).

Conclusions: Skin cancer incidence is high in our series and education about photoprotection should be given to these patients, as well as regular dermatologic surveillance. This regular follow up improves compliance with photoprotection measures and helps to decrease the incidence of non melanoma skin cancer.

Keywords: Carcinoma, Basal Cell; Carcinoma, Squamous Cell; Immunosuppression; Kidney Transplantation; Skin Neoplasms;

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular e o basilioma são as neoplasias mais frequentes em transplantados, correspondendo a 95% do total de tumores que se observam nestes doentes.¹ A incidência destas neoplasias aumenta com o número de anos sob imunossupressão e varia também com a latitude, desde percentagens de 10% em Itália após 10 anos com o transplante até 70% na Austrália após 20 anos sob imunossupressão.² Lesões pré-malignas, como as queratoses actínicas são também até 250 vezes mais frequentes em

transplantados³ e, à semelhança das neoplasias antes referidas, ocorrem maioritariamente nas áreas expostas à luz solar.

O *ratio* entre basiliomas e carcinoma espinocelulares, 4:1 na população em geral, está descrito como invertido nos doentes transplantados^{1,2} e os carcinomas espinocelulares nestes doentes ocorrem ainda em idades mais jovens e metastizam com maior frequência.⁴⁻⁶

Portugal é o segundo país da Europa com o maior

1. Clínica Universitária Dermatológica de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

2. Unidade de Transplantação, Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal

3. Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide. Portugal

Recebido: 26 de Agosto de 2012 - Aceite: 06 de Fevereiro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

número de transplantes renais por milhão de habitantes,⁷ mas, até onde foi possível pesquisar na literatura, não existem dados recentes sobre a incidência destas neoplasias cutâneas em doentes transplantados.

Os objetivos deste estudo foram averiguar a incidência de neoplasias cutâneas em uma série de doentes com transplante renal e pesquisar a existência de associações entre estas neoplasias, nomeadamente basaliomas e carcinomas espinocelulares, com fatores clínicos e sociodemográficos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo efetuado na Consulta de Dermatologia para Doentes Transplantados do Hospital de Santa Maria, com os doentes transplantados renais referenciados por dois centros de transplantação renal de Lisboa, Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria e Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz.

A amostra é de conveniência e não é representativa da população de doentes com transplante renal em Portugal. Os doentes incluídos foram os doentes com mais de 16 anos observados pela primeira vez no período de Julho de 2010 a Dezembro de 2011 na Consulta e que consentiram em participar no estudo, que foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria em 2010.

Os dados foram obtidos através de inquérito feito ao doente, mas preenchido pelo médico responsável pela Consulta. Após o inquérito foi dada informação sobre prevenção de cancro de pele. Os dados foram trabalhados com o programa estatístico SPSS® (Statistical package for the social sciences, versão 18, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), com nível de significância de 5%. A principal variável dicotómica dependente utilizada na pesquisa de associações foi a presença de cancro cutâneo não-melanoma, nomeadamente basalioma ou carcinoma espinocelular, na primeira consulta efetuada durante o período do estudo. Todos os diagnósticos de neoplasias tiveram confirmação histológica.

Os testes utilizados foram os testes não paramétricos de Mann-Whitney e o teste do Qui-quadrado, usando o V de Cramer como medida da associação, recorrendo-se ainda ao teste exato de Fisher quando alguma das frequências esperadas era inferior a 5.

Tabela 1 - Fármacos imunossupressores mais frequentes nos doentes do estudo ($n = 127$)

Fármacos	Frequências
Prednisolona	86%, 109 / 127
Micofenolato mofetil	72%, 91 / 127
Ciclosporina	48%, 61 / 127
Tacrolimus	37%, 49 / 127
Sirolimus	9%, 11 / 127
Azatioprina	6%, 8 / 127

RESULTADOS

O total de doentes com transplante renal incluídos no estudo foi 127, com uma média de idades de 53 anos ($s = 12,98$), com um mínimo de 16 anos e máximo de 75 anos. Não houve recusas em participar no estudo e 67% (85 / 127) dos doentes eram do sexo masculino.

A maioria dos doentes tinha nacionalidade Portuguesa ($n = 118$), com as outras nacionalidades observadas a serem a Angolana ($n = 5$), Cabo Verdiana ($n = 2$), Inglesa ($n = 1$) e Francesa ($n = 1$).

A média de anos decorridos desde o transplante foi oito anos ($s = 4,61$), com um mínimo de um ano e um máximo de 23. Em 39% (49 / 127) dos doentes, o transplante foi efetuado após os 50 anos.

Atividade laboral atual ou prévia ao ar livre foi referida, respetivamente por 10% (13 / 127) e 43% (54 / 127), correspondendo, maioritariamente, a trabalho na agricultura ou construção civil.

Na terapêutica imunossupressora, 66% (84 / 127) estavam medicados com três fármacos para prevenção da rejeição do órgão. Os fármacos mais frequentes estão discriminados na tabela 1.

Em 26% (33 / 127) dos doentes incluídos no estudo havia história prévia de neoplasia cutânea, nomeadamente, carcinoma espinocelular ($n = 19$), basalioma ($n = 18$), sarcoma de Kaposi ($n = 3$) e melanoma ($n = 2$).

No exame objetivo, cancro cutâneo não melanoma, nomeadamente basalioma ($n = 11$) e carcinoma espinocelular ($n = 11$) estavam presentes em 16% dos doentes observados ($n = 20$, uma vez dois doentes tinham simultaneamente estas duas neoplasias). Queratoses actínicas estavam presentes nas áreas fotoexpostas em 24% ($n = 30$) dos doentes, doença de Bowen em dois doentes e queilite actínica em um doente. As lesões benignas observadas nessas áreas estão descritas na tabela 2.

O cancro cutâneo não melanoma diagnosticado no nosso estudo ($n = 20$) esteve significativamente associado a maior idade (MW:U = 810,5; $p = 0,016$) e a maior duração do período sob imunossupressão (MW:U = 718; $p = 0,003$). Observou-se também uma associação com atividade laboral no passado ao ar livre ($p = 0,049$; V = 0,18) e com queratoses actínicas nas áreas fotoexpostas ($p < 0,001$; V = 0,42). O único fármaco associado a estes tumores nes-

Tabela 2 - Lesões benignas presentes nas áreas fotoexpostas dos doentes do estudo ($n = 127$)

Lesões	Frequências
Hiperplasia sebácea	26%, 33 / 127
Lentigos solares	20%, 25 / 127
Queratoses seborreicas	13%, 17 / 127
Verrugas virais	8%, 10 / 127
Molusco contagioso	1%, 1 / 127

ta série de doentes foi a medicação atual com azatioprina ($p = 0,035$ no teste exato de Fischer). Na análise separada dos doentes com carcinoma espinocelular ($n = 11$), salientou-se a associação encontrada entre esse diagnóstico e antecedentes prévios do mesmo tipo de neoplasia ($p = 0,008$; $V = 0,23$).

DISCUSSÃO

O número de doentes transplantados tem aumentado progressivamente todos os anos, assim como a sobrevivência dos rins transplantados.¹ Estes resultados são consequência de avanços na terapêutica imunossupressora e esta, juntamente com a exposição a radiação solar, é um dos fatores de risco para a ocorrência de cancro cutâneo.^{1,8}

O cancro cutâneo não melanoma,^{8,9} sobretudo o carcinoma espinocelular, é causa significativa de morbilidade em doentes transplantados e é também responsável por custos elevados para o sistema de saúde. A vigilância e a educação para a prevenção são essenciais nestes doentes,^{2,8} uma vez que a maioria irá desenvolver um segundo cancro cutâneo nos primeiros cinco anos após o diagnóstico do primeiro.

O estudo foi prospetivo e incluiu os doentes referenciados por duas das maiores Unidades de Transplantação Renal de Lisboa, mas a população estudada, devido ao método de amostragem, não é representativa dos doentes com transplante renal em Portugal. As associações encontradas na nossa população não podem ser assim generalizadas. Outra das limitações do estudo foi a não classificação dos fotótipos dos doentes, variável que é também fator de risco para o cancro cutâneo não melanoma.

No entanto, os nossos resultados são similares aos descritos em outros países Europeus, sobretudo do Sul da Europa e contribuem para o conhecimento da nossa realidade.

A incidência encontrada de cancro cutâneo não melanoma na população estudada está dentro do intervalo descrito de 5% a 27%, respetivamente, aos dois anos e aos 10 anos após o transplante.⁸ Esta incidência, à semelhança do que observamos nos nossos resultados, aumenta com o período de imunossupressão.¹⁰⁻¹²

O cancro cutâneo não melanoma, que corresponde a basaliomas e carcinomas espinocelulares, ocorre em média oito a 10 anos após o transplante nas áreas expostas à radiação solar.⁸ A exposição cumulativa à radiação ultravioleta é o maior fator de risco para estas neoplasias, mesmo quando consideradas a terapêutica imunossupressora e infeção pelo vírus do papiloma humano.¹³ Na nossa série a atividade laboral prévia ao ar livre esteve significativamente associada a estes tumores.

As áreas fotoexpostas dos doentes transplantados com neoplasias cutâneas têm, frequentemente, dano actínico marcado e essas áreas representam um defeito de campo, com o potencial de desenvolver tumores múltiplos e mais agressivos.^{8,14} Este dano actínico é traduzido por lesões pré-malignas extensas, como as queratoses actínicas. A presença destas está associada a maior risco de cancro

cutâneo não melanoma,^{2,15} conforme observado também na nossa série. No entanto, em contraste com o que está descrito por esses autores,¹⁵ a presença de verrugas virais nas áreas fotoexpostas não esteve associada ao diagnóstico destes tumores.

A idade é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro cutâneo, semelhante ao aumento da incidência observado em várias neoplasias noutros órgãos, com o avançar dos anos. Esta associação foi observada nos nossos resultados, à semelhança do que está descrito em outras séries de doentes com transplante renal.^{10,16,17}

Existem ainda outros fatores de risco identificados em outras séries, mas que não se observaram na nossa. Essa ausência pode ser uma consequência da dimensão da nossa amostra e esses fatores são o sexo masculino,^{10,16,18} idade mais jovem no momento do transplante¹⁹ e o uso de terapêutica tripla na imunossupressão.²⁰

A medicação atual com azatioprina esteve associada a cancro cutâneo não melanoma na nossa série, resultado também observado em outra série Europeia.²⁰ A azatioprina sensibiliza a pele à radiação ultravioleta A, aumentando quer a fotossensibilidade quer a fotocarcinogénese,^{21,22} mas é cada vez menos utilizada no tratamento destes doentes.²

Na maioria dos estudos em doentes transplantados não se encontra, no entanto, associação com os fármacos imunossupressores¹⁸ ou as associações detetadas ocorrem com os inibidores da calcineurina, sobretudo a ciclosporina^{16,23,24} e, mais raramente, o tacrolimus.¹⁰

A inversão do *ratio* 4:1 entre basaliomas e carcinomas espinocelulares nos doentes transplantados,¹ quando comparados com a população geral, está descrita nos países anglo-saxónicos e na Escandinávia.¹⁷ No entanto, nas séries Europeias mais recentes de doentes com transplante renal,^{10,17,18,25,26} este *ratio* varia agora entre 1,1 a 2,1 carcinomas espinocelulares para cada basalioma observados. Um *ratio* de 1,3 foi também reportado numa série portuguesa com 111 doentes transplantados renais publicada nos anos noventa do século vinte.²⁷

Na população do nosso estudo, o número de carcinomas espinocelulares diagnosticados não ultrapassou o de basaliomas. Este *ratio* é assim diferente dos referidos para os países do norte da Europa, mas idêntico ao descrito em séries espanholas^{16,28} e italianas.²⁹ Alguns autores¹⁷ atribuem estes resultados a diferenças genéticas e de hábitos de exposição solar entre os países do norte e do sul da Europa.

A história prévia de carcinoma espinocelular esteve associada, na nossa série, ao diagnóstico atual desta mesma neoplasia. Este resultado está de acordo com o encontrado numa série Italiana,²⁵ em que o tipo histológico da primeira neoplasia cutânea em doentes transplantados permite prever o tipo subsequente de cancro cutâneo não melanoma. No entanto, a conclusão mais preocupante é que estes doentes continuam a desenvolver novos tumores após o diagnóstico do primeiro,⁸ numa percentagem que pode ultrapassar os 50%, com morbilidade acentuada para os doentes^{1,2} e custos para o sistema de saúde.⁹

A exposição solar é o maior fator de risco para estes tumores cutâneos malignos^{1,8} e um dos problemas mais referidos em várias séries¹³ e a má adesão dos doentes às medidas de fotoproteção. O seguimento regular em consulta de Dermatologia¹³ com a educação do doente sobre estas medidas, como a evicção de exposição no período do dia com maior radiação ultravioleta e o uso do protetor solar³⁰ previne o dano actínico que antecede o aparecimento destas neoplasias.

CONCLUSÃO

O cancro cutâneo não melanoma é uma causa importante de morbilidade e de custos em doentes transplantados e observamos uma incidência elevada na nossa série.

A exposição solar é o fator de risco mais importante e

a educação dos doentes sobre medidas de fotoproteção, preferencialmente em consulta de dermatologia especializada, é essencial para a adesão dos doentes a essas medidas e para se poder reduzir a incidência destes tumores cutâneos malignos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo, e todos contribuíram para a elaboração do artigo

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- 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;65:253-61.
- Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. *Dermatol Surg.* 2012; 38:1622-30.
- Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Eur J Dermatol.* 2006;16:599-606.
- Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Disant F, Dureau G, Finaz de Villaine J, et al. Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995;27:1767-8.
- Martinez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol.* 2003;139:301-6.
- Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:290-300.
- Council of Europe. International Figures on Donation and Transplantation Activity; Year 2009. [Acedido em 6 de Maio de 2012]. Disponível em: <http://www.ont.es/publicaciones/documents/newsletter2010.pdf>.
- Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin Cancer in Organ Transplant Recipients – Where Do We Stand Today? *Am J Transplant.* 2008;8:2192-8.
- Rüegg CP, Graf N, Mühleisen B, Szucs TD, French LE, Surber C, et al. Squamous cell carcinoma of the skin induces considerable sustained costs of care in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1242-9.
- Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot ML, Agüera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008;40:2936-40.
- Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84:437-9.
- Kasiske BL, Synder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004;4:905-13.
- Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin awareness. *Br J Dermatol.* 2006;155:916-25.
- Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:263-79.
- Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, 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.
- Marcén R, Pascual J, Tato AM, Teruel JL, Villafraula M, Fernández M, et al. Influence of Immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1714-16.
- Moloney FJ, Comber H, O' Lorcain P, O' Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2005;154:498-504.
- Harden PN, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Ramsay HM. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1302-4.
- Terhorst D, Drecoliu, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009;161:85-9.
- Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for skin cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:581-9.
- O'Donovan P, Perret CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 2005;309:1871-4.
- Perret CM, Walker SL, O' Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol.* 2008;47:198-204.
- Dantal J, Hourmant M, Cantorovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B, et al. Effects of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351:623-8.
- Fekacs T, Kádár Z, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth ÖP, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. *Transplant Proc.* 2010;42:2333-5.
- 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. *Arch Dermatol.* 2010;146:294-9.
- Wisgerhof HC, Edelbroek JRJ, Fijter JW, Feltkamp MCW, Willemze R, Bavinck JN. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1996 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162:390-6.
- Marques C, Sereijo M, Domingues JC, Freitas JD, Póiares Baptista A. Tumores malignos cutâneos em transplantados renais. *Trabalhos da SPDV.* 1995;LIII:207-17.
- Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a spanish mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221-6.
- Naldi L, Fortina AB, Lovati S. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation.* 2000;70:1479-84.
- 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 sunscreen: a 24 months, prospective case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161:78-84.