

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

 **Facultat de Medicina i Odontologia**

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina (3139)



**Incidencia y Caracterización del Cáncer Cutáneo en
Receptores de Trasplante de Progenitores
Hematopoyéticos**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Miguel Mansilla Polo

Dirigida por:

Dr. Rafael Botella Estrada

Dr. Jaime Sanz Caballer

Valencia, mayo 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Apellidos y nombre: Botella Estrada, Rafael N.I.F. 21644207-B, Departamento/Instituto: Dermatología y Regeneración Tisular Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
- 2.- Apellidos y nombre: Sanz Caballer, Jaime N.I.F. 24374232-M, Departamento/Instituto: Medicina Centro: Universitat de València.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Botella Estrada, Rafael N.I.F. 21644207-B, Departamento/Instituto: Dermatología y Regeneración Tisular Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Incidencia y Caracterización del Cáncer Cutáneo en Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos"

de D/Dña. Miguel Mansilla Polo,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 5 de mayo de 2025

RAFAEL|
BOTELLA|
ESTRADA|
Firmado digitalmente por RAFAEL|BOTELLA| ESTRADA
Fecha: 2025.05.05 08:28:33 +02'00'

Fdo.: Rafael Botella Estrada
Director

JAIME|
SANZ|
CABALLER|
Firmado digitalmente por JAIME|SANZ| CABALLER
Fecha: 2025.05.05 09:41:44 -04'00'

Fdo.: Jaime Sanz Caballer
Director

RAFAEL|
BOTELLA|
ESTRADA|
Firmado digitalmente por RAFAEL|BOTELLA| ESTRADA
Fecha: 2025.05.05 08:28:42 +02'00'

Fdo.: Rafael Botella Estrada
Tutor

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta Tesis Doctoral. A Jaime Sanz, por abrirme un mundo de conocimiento del que apenas conocía nada. A Rafael Botella, mi jefe y mentor, por creer en mí y brindarme todos los recursos para crecer en la mejor especialidad del mundo desde el primer momento.

A Miguel Ángel Sanz, por haber sido mi apoyo diario en la redacción y análisis de los datos y enseñarme, de verdad, qué es la investigación.

A todos los profesores que he tenido a lo largo de mi vida, por compartirme su conocimiento y guiarme en este largo camino con paciencia.

A mis compañeros de estudio y amigos de la universidad, por las largas jornadas de trabajo, los debates enriquecedores y las risas que hicieron todo más llevadero.

A mis compañeros dermatólogos y todo el equipo de dermatología del Hospital La Fe, por hacer que ir todos los días al hospital se parezca muy poco a un trabajo. En especial a mis tutores (Blanca y Conrad), por sentar nuestras bases durante la residencia y ser tal ejemplo; a Dani, mi compañero de residencia, y de lo que no es residencia; y a Javi López, por brindarme, de una idea que parecía de pasillo, el germen del que surgió esta Tesis.

A mis amigos del pueblo, por ser mi refugio en los momentos difíciles y celebrar conmigo cada pequeño logro. Los que son, los que eran, y los que han ido viniendo.

A mis abuelos, por enseñarme una cultura del esfuerzo que llevo tatuada desde pequeño. Ojalá hubierais estado aquí los cuatro, por vosotros. A mis padres y hermanos, por su amor incondicional, su apoyo constante y por creer en mí siempre. A Sara, por su generosidad y paciencia y por lo que está por venir.

A los pacientes, por perdonar mis errores.

Por ser médico bueno, pero también buen médico.

Por ser buena persona y ayudar a quien lo necesita.

Quiero creer que todo fue con buena intención.

Y que valdrá la pena.

ÍNDICE TEMÁTICO

ÍNDICE DE TABLAS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	XVII
EXTENDED ABSTRACT	XIX
1.1. INTRODUCTION	XIX
1.2. JUSTIFICATION.....	XXVII
1.3. HYPOTHESES	XXVII
1.4. OBJECTIVES	XXVIII
1.5. METHODS.....	XXVIII
1.6. RESULTS.....	XXXVIII
1.7. DISCUSSION	XLIII
1.8. CONCLUSIONS.....	LIV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO Y TIPOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	3
1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TPH.....	3
1.3. INDICACIONES ACTUALES DEL TPH	7
1.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ACTIVIDAD DE TPH EN ESPAÑA	10
1.5. COMPLICACIONES DEL TPH	12
1.5.1. Cáncer no cutáneo postTPH.....	13
1.5.2. Cáncer cutáneo postTPH.....	14
1.5.3. Justificación del proyecto de tesis.....	21
2. HIPÓTESIS	23
3. OBJETIVOS	27
4. METODOLOGÍA.....	31
4.1. PACIENTES.....	33
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	33
4.3. FLUJO DE PACIENTES.....	33
4.4. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO	34
4.5. MANEJO CLÍNICO DE LA EICR	38
4.5.1. Diagnóstico y clasificación de la EICR aguda.....	38
4.5.2. Diagnóstico y clasificación de la EICR crónica	39
4.5.3. Profilaxis de la EICR	41

4.5.3.1. Medidas no farmacológicas	41
4.5.3.2. Medidas farmacológicas	41
4.5.4. Tratamiento de la EICR aguda.....	43
4.5.5. Tratamiento de la EICR crónica	45
4.6. DEFINICIÓN Y MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LAS LESIONES	47
4.6.1. Queratosis actínica	47
4.6.2. Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	48
4.6.3. Carcinoma escamoso invasor	50
4.6.4. Carcinoma basocelular	51
4.6.5. Melanoma	53
4.6.6. Otros tumores cutáneos	54
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	54
5. RESULTADOS	57
5.1. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LA SERIE	59
5.1.1. Características de los pacientes y la enfermedad	59
5.1.2. Características de los trasplantes	60
5.1.3. EICR aguda y crónica	62
5.1.4. Mortalidad sin recaída.....	64
5.1.5. Supervivencia.....	64
5.2. INCIDENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS POSTPH	66
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS POSTPH.....	73
5.3.1. Queratosis actínica	73
5.3.2. Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	73
5.3.3. Carcinoma escamoso invasor.....	74
5.3.4. Carcinoma basocelular	74
5.3.5. Melanoma	75
5.4. FACTORES PREDICTIVOS DE CÁNCER CUTÁNEO POSTPH	75
5.4.1. En la serie global de TPH	75
5.4.1.1. Análisis univariante	75
5.4.1.2. Análisis multivariante	77
5.4.2. En el TPH alogénico	79
5.4.2.1. Análisis univariante	79
5.4.2.2. Análisis multivariante	82
5.5. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS TUMORES CUTÁNEOS	86
5.5.1. Queratosis actínica	88
5.5.2. Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	88
5.5.3. Carcinoma escamoso invasor.....	88

5.5.4. Carcinoma basocelular	90
5.5.5. Melanoma	90
6. DISCUSIÓN	91
7. CONCLUSIONES	107
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Propuesta de clasificación de las indicaciones de TPH [EBMT 2019, tomado de (Duarte <i>et al</i> , 2019)]	8
Tabla 1.2. Estudios incluidos en la revisión sistemática de incidencia y factores de riesgo de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH	15
Tabla 4.1. Regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH autólogo.....	34
Tabla 4.2. Indicaciones, fármacos y dosis de los tipos de acondicionamiento en el TPH alogénico.....	35
Tabla 4.3. Acondicionamiento mieloablativo vs. no mieloablativo en el TPH alogénico.....	37
Tabla 4.4. Estadios clínicos de la EICR aguda	38
Tabla 4.5. Grados de la EICR aguda global.....	39
Tabla 4.6. Valoración de la gravedad de la EICR crónica por órganos (basado en <i>NIH</i> 2014)	39
Tabla 4.7. Gradación del <i>NIH</i> de la EICR crónica	40
Tabla 4.8. Profilaxis farmacológica de la EICR aguda	42
Tabla 4.9. Tratamiento de la EICR aguda	44
Tabla 4.10. Profilaxis antimicrobiana en pacientes con EICR aguda	44
Tabla 4.11. Criterios de respuesta en EICR crónica.....	46
Tabla 4.12. Tratamiento de la EICR crónica refractaria a primera línea	46
Tabla 4.13. Criterios de bajo y alto riesgo del carcinoma escamoso cutáneo empleados en nuestro centro [Modificado de (Schmults <i>et al</i> , 2023)]	51
Tabla 4.14. Criterios de bajo y alto riesgo del carcinoma basocelular empleados en nuestro centro [Modificado de (Schmults <i>et al</i> , 2023)].....	52
Tabla 5.1. Características basales de los pacientes y de la enfermedad al TPH .	59
Tabla 5.2. Características de los trasplantes	60
Tabla 5.3. Causas de mortalidad sin recaída	64
Tabla 5.4. Neoplasias postTPH.....	67
Tabla 5.5. Tiempo desde el TPH hasta diagnóstico de neoplasia	68

Tabla 5.6. Incidencia acumulada de las queratosis actínicas y neoplasias cutáneas postTPH	70
Tabla 5.7. Localización y diámetro de las queratosis actínicas y neoplasias cutáneas postTPH	73
Tabla 5.8. Estudio univariante con la incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH de forma global.....	76
Tabla 5.9. Factores de riesgo asociados a cáncer cutáneo en el análisis multivariante	77
Tabla 5.10. Estudio univariante con la incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH alogénico.....	80
Tabla 5.11. Factores de riesgo asociados a cáncer cutáneo en el análisis multivariante en pacientes sometidos a TPH alogénico	82
Tabla 5.12. Tratamiento y frecuencia de márgenes afectados de las preneoplasias y neoplasias cutáneas	86
Tabla 5.13. Descripción de sucesivas queratosis actínicas y neoplasias cutáneas en el tiempo tras diagnóstico de primera lesión cutánea	87
Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas de los principales estudios que evalúan el cáncer cutáneo postTPH	95
Tabla 6.2. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan la queratosis actínica, carcinoma escamoso <i>in situ</i> e invasor	97
Tabla 6.3. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan el carcinoma basocelular.....	99
Tabla 6.4. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan el melanoma.....	100

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Número total de TPH realizados en España entre 2004 y 2022.....	11
Figura 1.2. TPH autólogos y TPH alogénicos realizados en España entre 2004 y 2022.....	11
Figura 1.3. Indicaciones de los TPH realizados en España en 2022	12
Figura 1.4. Diagrama de bosque de asociación a cáncer cutáneo en función del tipo de TPH.....	19
Figura 1.5. Diagrama de bosque que muestra las SIR en función del tipo de cáncer cutáneo	20
Figura 4.1. Queratosis actínicas (flechas negras) y campo de cancerización (cabezas de flechas negras).....	47
Figura 4.2. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico de las queratosis actínicas en nuestro centro.....	48
Figura 4.3. Placa eritematocostrosa e hiperqueratósica con diagnóstico histopatológico posterior confirmado de enfermedad de Bowen en mejilla izquierda alta.....	49
Figura 4.4. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico realizado del carcinoma escamoso <i>in situ</i> , carcinoma escamoso invasor y carcinoma basocelular en nuestro centro.....	49
Figura 4.5. Carcinoma escamoso invasor en el dorso de la mano derecha.....	50
Figura 4.6. Carcinoma basocelular en canto interno de ojo izquierdo. Placa perlada bien delimitada de 1,3x1 cm	52
Figura 4.7. Melanoma de extensión superficial en la espalda. Mancha hiperpigmentada, asimétrica, de bordes irregulares y policroma.....	53
Figura 4.8. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico del melanoma en nuestro centro.....	54
Figura 5.1. EICR aguda grados II-IV en función del periodo de trasplante	62
Figura 5.2. EICR aguda grados III-IV en función del periodo de trasplante.....	63
Figura 5.3. EICR crónica moderada-grave en función del periodo de trasplante	63
Figura 5.4. Supervivencia global observada en pacientes sometidos a TPH alogénico	64

Figura 5.5. Supervivencia libre de eventos observada en pacientes sometidos a TPH alogénico.....	65
Figura 5.6. Supervivencia global observada en pacientes sometidos a TPH autólogo.....	65
Figura 5.7. Supervivencia libre de eventos observada en pacientes sometidos a TPH autólogo	66
Figura 5.8. Distribución de los tipos de preneoplasias y neoplasias cutáneas postTPH	68
Figura 5.9. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH.....	69
Figura 5.10. Incidencia acumulada de queratosis actínicas	70
Figura 5.11. Incidencia acumulada de carcinomas escamosos <i>in situ</i>	71
Figura 5.12. Incidencia acumulada de carcinomas escamosos invasores.....	71
Figura 5.13. Incidencia acumulada de carcinomas basocelulares	72
Figura 5.14. Incidencia acumulada de melanomas	72
Figura 5.15. Criterios de alto riesgo en el carcinoma escamoso invasor.....	74
Figura 5.16. Criterios de alto riesgo en el carcinoma basocelular	75
Figura 5.17. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en función del sexo	78
Figura 5.18. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en función del antecedente de cáncer cutáneo previo	79
Figura 5.19. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico en función del sexo	84
Figura 5.20. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la clasificación de la <i>NIH</i> de la EICR crónica	84
Figura 5.21. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la afectación mucocutánea en los pacientes con EICR crónica.....	85
Figura 5.22. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la presencia de cáncer cutáneo previo.....	85
Figura 5.23. Distribución de los segundos tumores según el tumor primario	88

Figura 5.24. Carcinoma escamoso cutáneo de labio inferior (panel A) con metástasis pulmonares (flechas verdes en paneles B y C) y óseas (flecha rosada en panel C) 89

Figura 6.1. Algoritmo propuesto de cribado y seguimiento de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH..... 106

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BMDW	= Bone Marrow Donors Worldwide
BSGC	= biopsia selectiva de ganglio centinela
CBC	= carcinoma basocelular
CCNM	= cáncer cutáneo no melanoma
CEC	= carcinoma escamoso cutáneo
CEIM	= Comité de Ética de Investigación con Medicamentos
CMV	= citomegalovirus
CTLA-4	= Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4
DNE	= donante no emparentado
EBMT	= European Group for Blood and Marrow Transplantation
EICR	= enfermedad injerto contra receptor
FHCRC	= Fred Hutchinson Cancer Research Center
HLA	= human leukocyte antigen
HR	= hazard ratio
IBMTR	= International Bone Marrow Transplant Registry
IC	= intervalo de confianza
ICT	= Irradiación corporal total
LLA	= leucemia linfoblástica aguda
LLC	= leucemia linfocítica crónica
LMA	= leucemia mieloide aguda
LMC	= leucemia mieloide crónica
LH	= linfoma Hodgkin
LNH	= linfoma no Hodgkin
MSR	= mortalidad sin recaída
NCCN	= National Comprehensive Cancer Network
NIH	= National Institute of Health
NMDP	= National Marrow Donor Program
ONT	= Organización Nacional de Trasplantes
PD-1	= Programmed Death Receptor 1
PTLD	= post-transplant lymphoproliferative disorder
SCOPE	= Skin Care in Organ Transplant Patients Europe
SCT	= superficie corporal total
SG	= supervivencia global

SIR = standardized incidence ratio
SLE = supervivencia libre de enfermedad
SLREB = síndrome linfoproliferativo postTPH relacionado con Epstein-Barr
SMD = síndrome mielodisplásico
SMP = síndrome mieloproliferativo
SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal
TOS = trasplante de órgano sólido
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos
TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical
UV = ultravioleta
VEB = virus de Epstein-Barr

EXTENDED ABSTRACT

NOTE: As part of the requirements for the Doctoral Thesis with 'International Mention', an extended abstract (>15,000 words) will be initially exposed.

1.1. Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which includes bone marrow, peripheral blood and umbilical cord blood transplantation, is a procedure that involves the administration of healthy hematopoietic stem cells to patients with dysfunctional bone marrow due to hematological malignancies, bone marrow failure and severe immunodeficiency. Depending on the origin of the hematopoietic cells, HSCT can be autologous or allogeneic, either from the patient or from another person.

Allogeneic HSCT can be performed with cells from any of the above sources from a human leukocyte antigens (HLA)-identical family donor, usually a sibling, or from an unrelated donor. In the absence of an HLA-identical donor, it is also possible to perform HSCT with a partially HLA-identical donor, either from an unrelated donor or a family member. In the latter case, genetically haploidentical (half identical) parents or siblings are generally used. Of course, although rare, there is also the possibility of having a genetically identical monozygotic twin sibling, which is called syngeneic HSCT.

After explaining the concept of HSCT, the next point of the Doctoral Thesis focused on summarizing the history of this procedure, focusing on the main milestones that have allowed progress to be made in this field.

The history of hematopoietic cell transplantation dates to the 19th century with the concept proposed by Artur Pappenheim of the existence of a precursor cell for all hematopoietic cell lines. The first attempts to use bone marrow for therapeutic purposes date back to 1939, although the infusion of tiny volumes of bone marrow did not yield any benefit. Years later, after the Second World War and the use of the atomic bomb, researchers sought ways to restore bone marrow function in cases of aplastic anemia secondary to ionizing radiation. In the 1950s, experimental studies in mouse models showed that bone marrow aplasia secondary to radiation could be reversed by syngeneic bone marrow grafting. These pre-clinical studies had their first clinical translation with the first ever allogeneic hematopoietic stem cell transplant at Peter Bent Brigham Hospital in Boston, led by Prof. Edward Donnall Thomas. The case was reported in the *New England Journal of Medicine* on 12 September 1957. In this article, the first six patients treated with allogeneic HSCT were reported, first with radiation and chemotherapy and

subsequently received intravenous infusion of marrow from a healthy donor. Only two patients engrafted, and all died within 100 days after transplantation. However, this study allowed to show, for the first time in history, that it was possible to restore hematopoiesis after high doses of chemo-radiotherapy using HSCT. Subsequently, it became known that the failure was due to the lack of knowledge of HLA. Until 1970, more than 200 patients where allogeneic HSCT was attempted followed the same failure as the cases reported by E. Donnall Thomas.

In 1959, E. Thomas' team published the first HSCT with a four-month disease remission in a leukemia patient undergoing twin-sibling HSCT (syngeneic HSCT). This case demonstrated that lethal irradiation followed by infusion of bone marrow from a matched donor could restore a damaged bone marrow.

A historic milestone that would change the future of allogeneic HSCT was the description of the human major histocompatibility system HLA in 1958 by Jean Dausset and Jon van Rood. In 1980, Jean Dausset, along with George Snell and Baruch Benacerraf from the United States of America (USA), received the Nobel Prize for their life's work on the HLA system.

With the emergence of the first successful HSCT, the first cases of what became known as "runt disease", "secondary disease" or what we now call "graft-versus-host disease" (GVHD), caused by the attack of the immunocompetent grafted donor cells against the hematopoietic progenitor recipient, appeared at the same time. Knowledge of the immune origin of GVHD soon led to the use of immunosuppressive drugs to prevent it. In 1962, Lochte et al. discovered that the use of methotrexate could alleviate the effects of GVHD.

In 1968, what are considered the first two allogeneic HSCTs of the "modern era" were performed in two patients with severe immunodeficiencies (severe combined immunodeficiency syndrome and Wiskott-Aldrich syndrome).

In 1969, E. Donnall Thomas' team received funding to initiate a clinical trial program in Seattle to improve outcomes in allogeneic HSCT. In 1972, they presented the first HSCT performed in four transfusion-refractory patients with severe aplastic anemia. Following the conditioning scheme devised by the John Hopkins group in Baltimore, based on administration of high doses of cyclophosphamide over four days, all four patients engrafted successfully. However, two patients subsequently died, one from graft rejection and one from GVHD. The remaining two patients were long-term survivors. In 1975, the Seattle group published two articles in the New England Journal

of Medicine that reviewed the concepts of HSCT acquired so far, emphasizing the importance of histocompatibility and the use of compatible donors.

In 1977, the Seattle group reported results in the first 100 patients undergoing allogeneic HSCT, 54 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 46 patients with end-stage acute lymphoblastic leukemia (ALL). Only 13 patients were alive with the disease after a median follow-up between 1 and 4.5 years post-HSCT. Despite this low cure rate, Thomas continued his studies to apply allogeneic HSCT to earlier stages of acute leukemia. In 1979, he reported a 50% cure rate in AML patients transplanted in first remission. As a result of his pioneering studies in the advent, development and implementation of HSCT, Thomas was awarded the Nobel Prize for Medicine in 1990. He then donated the entire \$350,000 Nobel Prize money he received to the Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), where he worked for decades.

As previously mentioned, one of the major limitations in the early days of HSCT was HLA incompatibility between donor and recipient. In 1979, Hansen et al. performed the first successful unrelated donor graft to a patient with leukemia. Coincidentally, it was noted that one of the laboratory technicians in the hematology service was an HLA match. The engraftment was successful, with no GVHD, although the patient died of a relapse of his leukemia two years after transplantation. The discovery of the possibility of using non-related donors led to the expansion of donor networks around the world.

International collaboration was instrumental in the establishment of HSCT centers around the world and the creation of a global donor registry. In 1972, the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) was established. At that time, HSCT was performed in 12 centers, with approximately 50 procedures per year in total. Two years later, in 1974, the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) was established to facilitate European collaboration in the field of HSCT. The first DNE HSCT inspired the creation of the National Marrow Donor Program (NMDP) in 1986, and the Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) in 1988. Currently, this organization has more than 23 million registered donors from 73 countries and 600,000 cord blood units from 32 countries.

Regarding autologous HSCT, the first attempts in humans date back to 1958, when Kurnick and his team described two cases of stage IV carcinomas (teratocarcinoma and renal carcinoma), which received intensive radiotherapy followed by infusion of hematopoietic cells cryopreserved in glycerol. In 1959, McFarland et al. described 5 patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and Hodgkin's lymphoma (HL)

who underwent autologous HSCT after mechlorethamine conditioning. In 1962, Kurnick et al. described a series of 82 patients who received high-dose chemotherapy and/or radiotherapy for a variety of malignancies, including leukemias, lymphomas, germ cell tumors, carcinomas and sarcomas. However, while in some cases there was hematopoietic reconstitution and some patients achieved transient remissions of their diseases, there were no long-term survivors, as all died mainly from intercurrent infections. The first patients apparently cured after autologous HSCT date back to 1978, with 22 patients with refractory lymphomas treated with high dose polychemotherapy conditioning.

Another milestone in the history of HSCT is the possibility of using peripheral blood hematopoietic progenitor cells, first discovered in mice in 1962. In the late 1980s, it was discovered that appropriate "mobilization" of these cells by administration of hematopoietic growth factors or after intensive chemotherapy resulted in a transient but massive outflow of hematopoietic progenitors from the bone marrow into the circulating blood, which could be collected by cytopheresis techniques. The first autologous HSCT with peripheral blood progenitor cells was performed in 1987, marking a breakthrough in this medical area, in a patient with refractory acute leukemia. Peripheral blood collection simplified the classical procedure by avoiding general or epidural anesthesia and made it possible to obtain as many or more progenitors than a bone marrow aspiration. In addition, it was shown that peripheral blood progenitors achieved a faster hematopoietic and immune recovery than bone marrow progenitors. This is why today 99% of autologous HSCT and more than 80% of allogeneic HSCT are performed with peripheral blood progenitors.

In 1988, Dr. Elianne Gluckman performed the first cord blood transplant between siblings in a Fanconi anemia patient in Paris. This historic landmark opened up a new source of hematopoietic progenitors that for just over three decades has given the opportunity to transplant thousands of patients who lacked an HLA-identical donor. However, the indication for cord blood HSCT in this niche of patients, who lack a compatible bone marrow or peripheral blood donor, is being challenged by the recent development of haploidentical transplantation following the success of in vivo T-depletion, mainly with the use of post-HSCT cyclophosphamide.

Less than five decades ago, HSCT was an experimental technique reserved for patients with advanced disease, without viable therapeutic alternatives, whose results were generally disappointing. Today, HSCT has established itself as the treatment of choice for many patients with severe hematological malignancies and non-malignancies.

This section serves as a tribute to the many researchers who have enabled the continued advances in this field, offering increasingly promising future prospects.

After focusing on the history of HSCT, we then turned to the current indications for HSCT. It is indicated for a variety of hematological, oncological, immunological and metabolic diseases. Indications can be divided according to whether the transplant is autologous or allogeneic, depending on the underlying pathology and the availability of a compatible donor.

Autologous HSCT is mainly used in diseases in which the bone marrow is not irreversibly affected, but hematopoietic salvage is necessary after high-intensity chemotherapy. Its main indications include hematological malignancies such as multiple myeloma, considered the standard treatment in young patients or those with good functional status after the first line of treatment; lymphomas, such as HL in refractory or relapsed disease after the first line of chemotherapy, and aggressive or indolent NHL, especially in aggressive B-cell lymphomas that relapse after the first line of treatment; and acute myeloid leukemia in selected cases with high cytogenetic risk or in second complete remission. In solid tumors, autologous HSCT is indicated in neuroblastoma in advanced disease with partial response to induction therapy and in resistant germline tumors in patients relapsing after conventional chemotherapy.

Allogeneic HSCT is used when the bone marrow is irreversibly affected or when an immunological effect of the graft against the disease is required. It is indicated in hematological malignancies such as AML in patients with high cytogenetic risk in first complete remission or relapse, ALL in patients with high-risk disease in first remission or relapse, myelodysplastic syndromes (MDS) in patients at high risk or progressing to leukemia, chronic myelomonocytic leukemia in cases with advanced disease, chronic myeloid leukemia (CML) in cases resistant to tyrosine kinase inhibitors, aggressive lymphomas when autologous transplantation fails or in cases of T-lymphoma with poor prognosis, and myelofibrosis in patients with advanced disease. It is also indicated in non-neoplastic hematological diseases such as severe aplastic anemia, where it is the first line of treatment in young patients with an HLA-compatible donor, haemoglobinopathies such as sickle cell disease in patients with severe complications and thalassemia major in children with advanced disease and adequate chelation therapy, as well as in congenital bone marrow failure syndromes such as Fanconi's anemia or dyskeratosis congenita. It is also employed in immunodeficiencies such as severe combined immunodeficiency or Wiskott-Aldrich syndrome, and in metabolic lysosomal diseases such as Hurler disease or metachromatic leukodystrophy. Patient

selection depends on the availability of an HLA-identical or haploidentical donor, the patient's clinical condition and the risk of complications.

After explaining the main indications for HSCT, the next point of this Doctoral Thesis focused on contextualizing the current situation of HSCT in Spain. In this regard, since 1989, our country has had a technical body linked to the Ministry of Health, the National Transplant Organization (*Organización Nacional de Trasplantes, ONT*), which records organ and tissue transplantation activity, including HSCT.

HSCT in Spain has experienced sustained growth in the last decade, consolidating its position as an essential therapeutic option for various hematological and oncological diseases. In 2023, it reached an all-time high with 3,717 transplants performed, of which 2,253 were autologous (61%) and 1,464 allogeneic (39%). This 46% increase in allogeneic HSCT since 2012 reflects the joint efforts of the ONT, the autonomous communities, scientific societies and the José Carreras International Foundation, which manages the Spanish Bone Marrow Donor Registry (*Red Nacional de Donantes de Médula Ósea, REDMO*).

At the same time, the availability of donors has improved significantly, allowing most patients requiring HSCT to have a suitable donor. In 2023, for the first time, more than 600 unrelated donor transplants were performed, demonstrating the effectiveness of the National Bone Marrow Plan and international collaboration through REDMO.

In summary, Spain has consolidated a robust and efficient system in the field of HSCT, characterized by an increase in transplant activity, the implementation of therapeutic innovations and growing citizen participation in bone marrow donation.

As for the Hospital Universitario y Politécnico La Fe, it has a notable activity in the field of HSCT, having performed more than 3,300 HSCTs by March 2025, currently being the center with the greatest activity in allogeneic HSCT in Spain. This healthcare activity goes hand in hand with a notable research activity, and this Doctoral Thesis project is just a sample of the research group's interest in analyzing complications (in this case, skin cancers and their precursors) with the aim of guiding their better management in the future.

After contextualizing transplant activity in Spain, we focused on the complications of HSCT. This is a procedure that carries a significant risk of complications due, in large part, to the side effects of conditioning, immunosuppression and GVHD. Schematically, these complications can be classified as early complications and late complications:

- Early complications: infections, acute GVHD, mucositis, graft rejection, sinusoidal obstruction syndrome (SOS) and bleeding, among others.
- Late complications: chronic GVHD, metabolic disorders (e.g. dyslipidemia, glucose intolerance or thyroid dysfunction), bone problems (osteopenia and osteoporosis), psychiatric disorders (anxiety, depression, neurocognitive impairment) and second malignancies, among others.

Because our study looks specifically at neoplastic complications, we described them in detail below.

In relation to post-HSCT non-cutaneous cancers, they account for 5-10% of deaths in HSCT recipients who survive two years or more. They can be classified into post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD), hematological malignancies and solid cancers.

PTLD is almost exclusively observed in autologous HSCT recipients and comprises a heterogeneous group of lymphoid proliferations, mainly involving B lymphocytes, that arise as a result of Epstein-Barr virus (EBV) infection. For this reason, and henceforth in this thesis, it will be referred to as SLREB (post-HTPH -Epstein-Barr-related lymphoproliferative syndrome). It typically manifests early post-transplant, with more than 80% of cases diagnosed within the first year. Intensity of immunosuppression, in vivo or ex vivo T-lymphocyte depletion, development of severe GVHD and HLA incompatibility have been identified as risk factors. Active surveillance for EBV reactivation is generally recommended in these high-risk settings, with initiation of preventive therapy if necessary.

With regard to hematological malignancies, secondary MDS and AML stand out. They can be seen in 5-15% of HSCT recipients after a latency period of 2-5 years. In these cases, characteristic cytogenetic abnormalities (e.g. balanced translocations at 11q23, monosomy of 5q and 7q) and multiple chromosomal aberrations are common. Other risk factors include advanced age, use of alkylating agents and total body irradiation (TBI).

Finally, a higher incidence of solid tumors has been reported in HSCT recipients compared to the general population. The average latency period for their occurrence is 3-5 years after HSCT. However, the incidence continues to increase over time, with no plateau in progression, justifying the need for lifelong follow-up, according to the specific guidelines for each tumor type. Among the most frequent cancers are those of the oral cavity, head and neck, brain, liver, cervix, thyroid, breast, lung and gastrointestinal tract.

An increased incidence of non-melanoma skin cancer (NMSC) and melanoma has also been reported.

After introducing the higher incidence of solid tumors, including cutaneous tumors, in the Doctoral Thesis we specifically introduced the second post-HSCT cutaneous neoplasms.

In this sense, the first task which was undertaken was to perform a systematic review and meta-analysis to assess the incidence and risk factors for skin cancer in patients undergoing HSCT. In this review, we included 26 observational studies with 164,944 HSCT recipients (allogeneic HSCT, n = 68,637; autologous HSCT, n = 95,435). The study focused on the three main types of skin tumors: basal cell carcinoma (BCC), cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) and melanoma. A substantial increase in skin cancer risk was found among HSCT recipients compared to the general population. This risk was particularly pronounced in allogeneic HSCT and was significantly influenced by the age of the recipient. In addition, chronic GVHD, male sex and voriconazole exposure were associated with a significantly increased risk of skin cancer in HSCT recipients, but total body irradiation (TBI) was not associated. These findings highlighted the importance of rigorous skin cancer surveillance and preventive strategies in HSCT recipients, particularly in men undergoing allogeneic transplantation and those with identifiable risk factors, to enable early detection and intervention.

Thus, with the review we already documented an increased risk of skin cancer in patients undergoing HSCT compared to the general population, as well as some associated risk factors. However, most of the studies we reviewed focused mainly on allogeneic HSCT, and most of the data came from patients transplanted in earlier times, which neglects modern HSCT practices, such as the increased use of peripheral blood transplantation, the incorporation of haploidentical donor transplantation and, most notably, the implementation of post-transplant cyclophosphamide in immunosuppression protocols for the prevention of GVHD. In addition, some of the studies included in the review did not specifically describe the criteria used for the detection of skin neoplasms, and dermatologists were not involved in their diagnosis, suggesting possible underdiagnosis (for example, we found one study in which no lesions were found despite analyzing more than 2,500 transplants). Another gap identified in the review was the non-inclusion of precursor lesions, such as actinic keratoses, except in one article, even though they are the precursors of up to 65% of primary cutaneous SCC cases. Also, the studies did not divide cutaneous SCC into *in situ* and invasive cutaneous SCC according to basement membrane invasion or not, which we believed to be relevant for risk assessment and prognosis of these clinical conditions.

These data in HSCT recipients contrast with solid organ transplant (SOT) recipients, in whom the association with skin cancers is well described, as well as several identified risk factors and even specific screening tools available, as discussed below.

1.2. Justification

The next point to be addressed in this Doctoral Thesis was to mention its justification, which was supported by the above-mentioned data. It is argued that, ultimately, post-HSCT skin cancer could be a major health problem. However, we lacked contemporary studies, with a large sample and which included patients with both autologous and allogeneic HSCT, with all types of indications and including, in addition to skin cancers, their precursor lesions (mainly actinic keratosis). Knowledge of the incidence, chronology and risk factors of the different post-HSCT skin cancers is essential for planning appropriate diagnostic and treatment strategies. For this reason, the aim of this Doctoral Thesis was to provide an updated overview of a relevant and increasingly important aspect in a large series of patients undergoing HSCT in the Hematopoietic Progenitor Transplant and Cell Therapy Unit of the Hematology and Hemotherapy Department of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe in Valencia. In doing so, we believed that better guidance could be provided to medical professionals involved in the HSCT procedure in relation to clinical decision-making aimed at the most effective prevention and treatment of post-HSCT skin cancers.

1.3. Hypotheses

After the justification, we turn to the "Hypotheses" section. The risk of skin cancer in patients undergoing HSCT was not clearly defined and we currently lacked precise recommendations for efficient screening of patients at increased risk. In this thesis, we hypothesized that immunosuppression and other factors might increase the risk of skin cancer in patients undergoing HSCT (alternative hypothesis). This would contrast with the null hypothesis (no increased risk of skin cancer). A detailed knowledge of the epidemiological and clinical profile of skin cancers in patients undergoing HSCT, as well as the identification of risk factors, we believed could be of considerable help for the implementation of appropriate prophylactic and therapeutic measures to decrease not only their incidence, but also the morbidity and mortality associated with this complication.

1.4. Objectives

Subsequently, the “Objectives” of the Doctoral Thesis were presented. The overall aim of our work was to perform an analysis of skin cancer in a large series of patients undergoing HSCT in the Hematology and Hemotherapy Department of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe in Valencia. The primary intention of this analysis was to deepen our knowledge of the morbidity and mortality related to post-HSCT skin cancer, which could serve as a basis for the implementation of more effective preventive and therapeutic measures. To this end, the following specific objectives were set out:

1. To analyze the incidence, timing, distribution, characteristics and treatment of skin cancer and its precursors in a large series of patients undergoing HSCT from a single institution.
2. To identify risk factors for skin cancer and its precursors.
3. To analyze the evolution and predisposition to develop successive cutaneous neoplasms.
4. To develop a predictive tool for the occurrence of skin cancer in patients undergoing HSCT, with the aim of establishing an effective screening method for this population.
5. Based on the achievement of the previous objectives, establish guidelines for the follow-up of transplant patients for the early diagnosis and multidisciplinary management of skin cancer.

1.5. Methods

The next point to be addressed was "Methods". In the present Doctoral Thesis, all consecutive adult patients undergoing HSCT between January 2007 and July 2023 at the Hospital Universitario y Politécnico La Fe in Valencia were included. Specifically, the inclusion criteria were as follows:

- Patients with a hematological or non-hematological disease with an indication for HSCT as the best therapeutic option.
- Patients aged 18 years old or older.
- HSCT performed between 1 January 2007 and 30 June 2023.

- Informed consent that was drafted in accordance with the ethical standards required by the Declaration of Helsinki.

The protocol for this study, entitled: “*Incidencia y Caracterización del Cáncer Cutáneo en Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos*” (‘Incidence and characterization of skin cancer in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation’) (protocol code: CC-TPH)", was approved by the Ethics Committee for Research with Medicines (CEIM) of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe on 28 February 2023.

The patient flow, in summary, was as follows: all patients diagnosed with actinic keratoses and cutaneous neoplasms were reviewed in the Dermatology Department of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe. These patients were referred from four main sources:

1. Referral to the dermatology department from primary care.
2. Direct referral to the hematology department due to the appearance of a suspicious lesion during post-HSCT follow-up.
3. Review of patients in multidisciplinary post-GVHD follow-up consultations (involving the participation of clinicians from Hematology, Rheumatology, Ophthalmology, Gynecology and Dermatology departments) in which a skin lesion was observed.
4. Observation of a suspicious lesion during a dermatological examination in patients under follow-up for another reason, e.g. patients with cutaneous GVHD.

All patients with suspicious skin lesions were reviewed in the hospital dermatology department, especially in the clinic set up for the follow-up of GVHD (Dr. Javier López Davia). After confirming the diagnosis, with a punch biopsy of the lesion in case of doubt, the therapeutic management did not differ from the management of actinic keratoses and skin neoplasms in the general population, as we will see below.

The conditioning regimens, chemotherapy protocols, radiotherapy or a combination of both given before transplantation to prepare the marrow for transplantation differed depending on whether the HSCT was autologous or allogeneic. In autologous HSCT, the stem cells come from the patient himself, so conditioning focuses on disease eradication without the need for extreme immunosuppression. Some of the most commonly used regimens in our center included BEAM, used in lymphoproliferative syndromes and consisting of carmustine, etoposide, cytarabine and

melphalan; MELFALAN 200, employed in multiple myeloma and using high doses of melphalan; BEA used in acute leukemias and MDS, with busulfan, etoposide and cytarabine as the main agents; or Carbo-PE, used for the treatment of germline tumors and combining carboplatin and etoposide. These regimens tend to be highly myeloablative and can generate considerable toxicity in patients. In allogeneic HSCT, on the other hand, the stem cells come from a matched donor. In this case, conditioning has a dual purpose: in addition to eliminating the disease, it must ensure sufficient immunosuppression to prevent graft rejection. Some of the most commonly used regimens in our center were BU-FLU, which combines busulfan and fludarabine and is used in AML and MDS; TT-BU-FLU, a broader scheme by adding thiotepa; TBI12-FLU, which combines TBI together with fludarabine and is used in ALL; or regimens with cyclophosphamide: the CY-ATG-R scheme, used in aplastic anemia or Fanconi's anemia, combining cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and rituximab or the FLU-CY-ATG-TBI scheme, a regimen applied in transplants with non-related donors or haploidentical, using fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and a low dose of TBI. Conditioning regimens in allogeneic HSCT were further classified as myeloablative or non-myeloablative or reduced intensity. The two differ mainly in their intensity and goals. Myeloablative conditioning employs high-intensity regimens, with the goal of completely destroying the recipient marrow (myeloablation). On the other hand, non-myeloablative or reduced-intensity conditioning is a less intensive regimen that does not completely destroy the recipient's bone marrow, allowing for a temporary coexistence between recipient and donor stem cells (mixed chimerism). With this second approach, there is less toxicity, but there may be a higher risk of relapse if the graft cells fail to eliminate the recipient's disease. For the prevention of seizures associated with high doses of busulfan, phenytoin prophylaxis was routinely administered to all patients receiving a conditioning regimen with this chemotherapy agent.

The standard criteria for the diagnosis and classification of acute and chronic GVHD were applied. Acute GVHD is primarily characterized by a maculopapular rash that varies in severity and distribution. It is classified into four grades based on the extent of skin involvement and additional systemic manifestations. In mild cases (grade 1), the rash is limited to less than 25% of the total body surface area (TBSA) and typically presents with erythematous, non-confluent maculopapular lesions. As the disease progresses to grade 2, the rash extends to 25-50% of the TBSA, often becoming more confluent. Grade 3 involves erythroderma affecting more than 50% of the TBSA, reflecting a more extensive and severe inflammatory response. In its most severe form (grade 4), acute GVHD presents with blistering, desquamation, and severe skin

necrolysis, closely resembling Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, often leading to significant morbidity. The extent of cutaneous involvement was assessed using Wallace's rule of nines for adults to ensure accurate surface area calculation.

Beyond skin involvement, acute GVHD can also affect the gastrointestinal tract and liver. Gastrointestinal manifestations range from mild nausea and diarrhea to severe abdominal pain, hemorrhagic colitis, and high-volume secretory diarrhea. Hepatic involvement is primarily marked by cholestasis, with elevations in bilirubin levels that can exceed 3 mg/dL in severe cases, indicating significant hepatocellular injury. These systemic features contribute to the overall grading and prognosis of acute GVHD, necessitating a tailored therapeutic approach based on severity.

Chronic GVHD was also stratified according to severity. In the mild form (grade 1), it affects less than 18% of the TBSA without sclerosis. In the moderate form (grade 2), it involves 19-50% of the TBSA or presents with superficial sclerosis that does not restrict mobility (can be pinched). In the severe form (grade 3), skin involvement exceeds 50% of the TBSA, with deep sclerosis leading to restricted movement, blistering, ulceration, and significant skin stiffness, causing a major functional impact.

Beyond skin involvement, chronic GVHD can affect multiple organ systems. The general condition is evaluated based on performance status, ranging from fully active individuals (ECOG 0, Karnofsky Performance Status -KPS- 100%) in mild cases to those with significant impairment requiring assistance for self-care and spending most of their time bedridden (ECOG 3-4, KPS <60%) in severe cases. Ocular involvement varies from mild dryness (≤ 3 daily tears) without functional impairment in mild GVHD to severe dryness with pain and visual impairment in severe cases. Gastrointestinal manifestations range from mild symptoms without weight loss to severe cases with significant weight loss (>15%), requiring nutritional support or esophageal dilation. Hepatic involvement includes elevated liver enzymes in mild and moderate cases, with severe cases showing hyperbilirubinemia (>3 mg/dL). Pulmonary involvement progresses from mild dyspnea on exertion to severe respiratory insufficiency requiring oxygen supplementation. Musculoskeletal involvement includes mild stiffness in early stages and progresses to contractures and severe functional limitation. Genital GVHD can range from asymptomatic or mild signs to severe cases with painful ulceration.

Chronic GVHD severity classification integrates cutaneous and systemic involvement. Mild cases involve one or two affected organs without significant functional impairment (maximum grade 1) and no lung involvement (grade 0). Moderate chronic

GVHD includes three or more affected organs without functional impairment (maximum grade 1) or the presence of at least one organ with significant functional impairment (grade 2) or grade 1 lung involvement. Severe chronic GVHD is defined by at least one organ with major functional impairment (grade 3) or lung involvement at grade 2-3. To reduce the impact of GVHD, a number of measures, both pharmacological and non-pharmacological, were taken. Non-pharmacological measures included donor selection and T-lymphocyte depletion of the inoculum. Thus, young and male donors were preferentially selected, and in the case of adult unrelated donors, those with the highest HLA compatibility by high resolution were prioritized. T-lymphocyte depletion of the inoculum was considered the most effective strategy for the prevention of GVHD, although it was associated with a higher risk of relapse and graft failure. This technique was reserved for cases of allogeneic peripheral blood transplantation in the treatment of aplastic anemia, due to its low risk of relapse, as well as for situations with a very high risk of GVHD in allogeneic transplantation.

In terms of pharmacological measures, these differed according to the type of HSCT and the indication. Since 2016, the GVHD prophylaxis scheme used with cyclophosphamide, sirolimus and mycophenolate was generalized to all types of transplants at the Hospital Universitario y Politécnico La Fe, regardless of their intensity and relatedness, except for umbilical cord transplantation. The regimens used included combinations of post-transplant cyclophosphamide with sirolimus and mycophenolate for bone marrow and peripheral blood transplants from HLA-matched and haploidentical family or unrelated donors. For patients with contraindications to this regimen, alternative regimens with tacrolimus or cyclosporin A combined with mycophenolate mofetil were used, depending on donor type and risk of complications. In umbilical cord transplantation, tacrolimus with mycophenolate mofetil was used, while in specific cases of bone marrow aplasia with CD34+ selection, cyclosporin A with prednisone was chosen in a tapering schedule. The choice of regimen depended on the type of transplant, donor availability and patient risk profile.

For patients who developed GVHD during their course, treatment differed between acute and chronic disease. Patients who developed acute GVHD received first-line treatment with methylprednisolone at a dose of 2 mg/kg/d IV for two weeks, then switched to 1 mg/kg/d in a morning dose for 14 days. If there was a response, dose reduction was started at this point with an attempt to switch to oral if possible. Assessment of the response to the GVHD was performed every day. If progression was observed on day three or lack of response on day seven, first-line treatment was switched to second-line treatment. If a complete or partial response was observed,

corticosteroid tapering was initiated on day 14 after initiation. In patients with first-line treatment failure, other treatments were considered. In second-line treatment, patients were prioritized for inclusion in clinical trials whenever available. If no trial was found, extracorporeal photopheresis (in patients with grade 4 skin, gastrointestinal or liver involvement) or ruxolitinib (in cases of exclusively cutaneous involvement of grade 3 or less) were chosen. In the third line, extracorporeal photopheresis was prioritized in patients with cutaneous involvement, while intravenous infliximab was prioritized in patients with gastrointestinal involvement. Other lines used in refractory cases were anti-thymocyte globulin, ibrutinib, anti-CD3 drugs, pentostatin, etc. In addition to these drugs, other measures were carried out in patients with acute GVHD, such as adapting nutritional support to the patient's context, skin care in conjunction with the dermatology department and antimicrobial prophylaxis. Regarding antimicrobial prophylaxis in patients with acute GVHD, trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg every 12 hours, two days per week for six months was used to prevent opportunistic infections. Letermovir 480 mg every 24 hours was administered in cyclosporine-naïve, cytomegalovirus (CMV)-positive patients on any dose of corticosteroids. For antifungal prophylaxis, posaconazole 300 mg every 24 hours was used, although if the patient was already receiving other prophylaxis for filamentous fungi, such as voriconazole or itraconazole, it was maintained to avoid alterations in immunosuppression. In cases of severe or recurrent respiratory infections, intravenous immunoglobulins were administered at a dose of 500 mg/kg/month until day +100. Since 2016, standard prophylaxis for fungal infections at the Hospital Universitario y Politécnico La Fe has been established with posaconazole 300mg/24h, leaving behind the voriconazole regimen.

In relation to chronic GVHD, a multidisciplinary face-to-face consultation was held every last Tuesday of the month, consisting, as we previously mentioned, of a gynecologist, an ophthalmologist, a rheumatologist, a dermatologist and a hematologist. The aim of this meeting was to assess cases with difficult management requiring local adjustment by several specialists, such as doubtful cases of chronic GVHD, with poor evolution or difficult control. Specifically, the following patients were presented:

- With borderline signs or symptoms not defining chronic GVHD, to accelerate diagnosis.
- With a diagnosis of chronic GVHD and the initiation of systemic treatment may be controversial.
- With poor outcome despite first line systemic treatment.

- Difficult to control despite several lines of systemic treatment.
- Reviews of previous patients in case re-evaluation is required.

In patients with mild chronic GVHD, topical and symptomatic treatment was instituted. In patients with moderate or severe chronic GVHD, systemic treatment with prednisone 1mg/kg/day and baseline immunosuppression (usually sirolimus, dose-adjusted to 8-16 ng/ml blood levels) was instituted. In order to assess response, the manifestations of chronic GVHD at two points in time were compared with each other and the magnitude of change was determined. Complete response was defined as resolution of all manifestations of chronic GVHD, without application to organs with irreversible lesions. Partial response corresponded to improvement in at least one organ or site without progression in another. Progression was established as worsening by at least one point on a scale of 0 to 3 in skin, eyes and gastrointestinal tract, except for a change from 0 to 1; in lung involvement, progression was considered a reduction of the first-second exhaled fraction $\geq 10\%$ when the final value was less than 65%. Mixed response was characterized by the combination of a complete or partial response in at least one organ with progression in another. No change was considered when the criteria for complete, partial, mixed or progression response were not met.

In patients with chronic GVHD and poor response to first-line treatment, other treatments were considered, such as a clinical trial (priority), extracorporeal photopheresis (in patients with isolated mucocutaneous involvement or uncontrolled infections) or ruxolitinib (in all other cases). Third-line treatment was individualized according to patient needs and included, among other options, inclusion in another clinical trial, extracorporeal photopheresis, belumosudil, ibrutinib, calcineurin inhibitors (cyclosporin A, tacrolimus), mycophenolate, imatinib or rituximab.

In addition to defining hematological procedures, in our study we subsequently addressed in detail the diagnostic-therapeutic management of the skin lesions studied, which mainly included actinic keratosis, SCC *in situ*, invasive SCC, BCC and melanoma.

Actinic keratosis, which consists of a dysplastic proliferation of epidermal keratinocytes without affecting the full thickness of the epidermis, was diagnosed clinically in most cases. A confirmatory biopsy was performed only in situations of diagnostic uncertainty, when there were doubts with other entities. The treatment of choice for isolated lesions was cryotherapy with liquid nitrogen, while 4% 5-fluoruracil was used for the treatment of the cancerization field. In more fragile patients or those with a smaller cancerization field, therapies with less inflammatory reaction were chosen,

including photodynamic therapy, tirbanibulin or diclofenac, depending on the individual needs of each patient.

With regard to *in situ* and invasive cutaneous SCC, they were mainly differentiated by the presence or absence of invasion into the underlying dermis, respectively. Both were diagnosed clinically, with biopsy performed at in cases where there was diagnostic doubt. Surgery was the standard treatment, although options such as photodynamic therapy, topical 5-fluoruracil, imiquimod, vigorous cryocurettage or electrocoagulation with curettage were considered in patients with *in situ* cutaneous SCC who were not candidates for surgery, depending on the location, extent and characteristics of the patient. Invasive cutaneous SCC was considered high-risk when it presented any of the following clinical or histological criteria. Clinical criteria included tumor size equal to or greater than 4 cm (or ≥ 1 cm if located in the lower lip) and occurrence over a chronic lesion. High-risk histological criteria include depth invasion of at least 6 mm, extension beyond the subcutaneous cellular tissue, presence of lymphatic, vascular or perineural invasion, a grade 3 budding tumor pattern, poor cellular differentiation and desmoplasia. In invasive cutaneous SCC, conventional surgery with excision and 4-6 mm margins was the technique of first choice in low-risk tumors, while in inoperable patients, radiotherapy was used. For high-risk tumors, defined by clinical or histological criteria, surgery with margin control by Mohs technique was preferred to conventional excision. In addition, in these cases, imaging studies such as nodal ultrasound or computed tomography were recommended for better delineation of the disease prior to surgery. In patients with metastatic disease, treatment with immunotherapy (specifically with pembrolizumab, an anti-Programmed Death Receptor 1 -PD-1- agent) was carried out with the collaboration of the oncology team.

BCC, characterized by proliferation of basal cells of the epidermis, was diagnosed clinically, with histological confirmation by biopsy in cases of uncertainty. As with cutaneous SCC, risk stratification was performed based on clinical and histological criteria, classifying tumors into low risk and high-risk BCC. The BCC is classified as low or high risk according to several clinical and histological factors. BCC was considered low risk when it was located on the trunk or extremities with a size of less than 2 cm, had a well-defined demarcation, was a primary lesion, occurred in immunocompetent patients and was not found in previously irradiated areas, and if its histological findings were nodular or superficial and without perineural involvement. In contrast, those with a location on the trunk or extremities with a size equal to or greater than 2 cm, or if it affected the head, neck, hands, feet, pretibial region or anogenital area regardless of

size, were classified as high risk. It was also considered high risk when the tumor delimitation was poor, it was a recurrent lesion, it appeared in immunocompromised patients, in a previously irradiated area, had aggressive histological findings or showed perineural involvement. In low risk BCCs, excision with 2-4 mm margins was used, while in high risk BCCs, Mohs surgery was preferred for better control of surgical margins. In inoperable patients or those with positive margins after surgery, which was considered advanced BCC, alternatives such as radiotherapy or the use of hedgehog signaling pathway inhibitors, such as sonidegib or vismodegib, were evaluated and proved to be effective in controlling the disease in these cases.

Finally, melanoma, characterized by malignant proliferation of melanocytes, was diagnosed clinically on the basis of hyperpigmented lesions with suspicious features, such as asymmetry, irregular borders, polychromatic coloration, diameter greater than 6 mm and evolutive changes. At the lowest suspicion of malignancy, excision was performed with a minimum safety margin of 1 to 2 mm, followed by enlargement of the surgical margin according to the Breslow index, with expansions of 0.5 cm, 1 cm or 2 cm depending on tumor thickness. In patients with melanomas with a Breslow index equal to or greater than 0.8 mm or with ulceration, a sentinel lymph node selective biopsy (SLNB) was performed to assess lymph node involvement. In cases with unresectable locoregional involvement or metastatic disease, individualized systemic treatment was instituted, based on targeted therapies with BRAF and MEK inhibitors in patients with specific mutations or immunotherapy with PD-1 or Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) inhibitors, depending on the molecular characteristics of the tumor and the patient's clinical profile.

An extremely small and miscellaneous population of patients with skin tumors other than those mentioned above was also included in the study for its epidemiological interest.

As for the statistical analysis of this doctoral thesis, categorical variables were expressed as percentages, while continuous variables were presented as medians together with their extreme values to provide a more accurate representation of their dispersion. For the comparison of continuous variables that followed a normal distribution, Student's t-test was applied, while for those that did not fit a normal distribution, the Wilcoxon rank-sum test was used, thus ensuring a proper analysis according to the distribution of the data. The normality of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test, which made it possible to determine whether the data conformed to a normal distribution or whether they required non-parametric testing. For categorical variables, the chi-square test was used to assess associations between

groups. When it was considered necessary to categorize continuous variables, this categorization was done following two main criteria: the most discriminant cut-off point identified in the data or those previously established in the scientific literature as relevant. For the calculation of probabilities of different relevant clinical events, such as myeloid and platelet engraftment, occurrence of acute and chronic GVHD, non-relapse mortality (NRM), relapse and late complications, the cumulative incidence method based on a competing risks model was used, thus allowing a more accurate estimation of the probability of occurrence of each event in the presence of competing events. To compare the cumulative incidence curves between different groups, Gray's test was used to assess whether there were significant differences in the incidence of the events analyzed. The competing events considered in this analysis were defined as follows: (a) for myeloid and platelet engraftment, early death before hematopoietic recovery could be confirmed or the need for a second transplant without evidence of hematological engraftment was considered a competing event; (b) for acute GVHD, the competing event was death before day +100; c) for chronic GVHD, the competing event was death before developing such a complication; d) for mortality without relapse, relapse was considered as a competing event; e) for relapse, the competing event was death without a previous relapse. To assess overall survival and disease-free survival (DFS), the Kaplan-Meier method was used, and to compare survival curves between groups, the log-rank test was used. DFS was defined as the time from the date of transplantation to the occurrence of relapse or death in complete response, with any of these events being uncensored in the analysis, which allowed a more accurate assessment of the patients' clinical course. The risk factor analysis included a broad set of baseline variables, encompassing patient, disease and transplant characteristics. Factors analyzed included total body irradiation, thiotepa use, antithymocyte globulin administration, GVHD prophylaxis schedules, voriconazole use, history of previous cancer, as well as development of acute and chronic GVHD. The cumulative incidence of skin cancer was estimated by considering the competing risk of death as a factor that could affect the likelihood of developing this complication in the long term. For multivariate analyses, different statistical models were applied according to the type of variable studied. In the cumulative incidence models, the Fine-Gray model was used, which allows the assessment of factors associated with events in the presence of competing risks. In survival analyses, the Cox proportional hazards model was used to identify prognostic factors associated with the clinical course of patients. A statistical significance threshold of $P < 0.05$ was established, and all associations with values below this threshold were considered statistically significant. The follow-up of the patients included in the study

was updated until 1 January 2024, thus ensuring a sufficient observation period for all subjects analyzed. All statistical analysis was performed using R Statistical Software (v4.3.1; R Core Team 2023), a specialized data analysis environment that allowed the implementation of the described statistical methods with precision and reliability.

1.6. Results

The next part of the present Doctoral Thesis was the "Results" section. Firstly, the characteristics of the patients and the disease were presented. A total of 2042 patients underwent HSCT, of whom 1182 were allogeneic and 860 autologous transplants. The overall median age at the time of HSCT was 52 years old, with a significant difference between transplant types, with a median age of 48 years in patients undergoing allogeneic HSCT and 56 years in those undergoing autologous HSCT ($p < 0.001$). In terms of age group distribution, a higher percentage of patients under 40 years of age were identified in the allogeneic group, while in the autologous group, patients aged 50 years or older predominated. In the overall cohort, 58% of patients were male, with a similar proportion in both types of transplantation (59% in allogeneic and 56% in autologous; $p = 0.2$). Regarding the diagnosis leading to transplantation, marked differences were observed between the groups. Acute leukemias represented the main indication in allogeneic HSCT, with 46% of patients diagnosed with AML and 18% with ALL, while in autologous HSCT these diagnoses were rare, with only 9.9% with AML and 0.3% with ALL. In contrast, autologous HSCT was mostly indicated in patients with lymphomas or lymphoproliferative syndromes, accounting for 80% of this group, while in allogeneic HSCT this indication only accounted for 18% of cases. Another significant difference between the two types of transplantation was evident in the distribution of disease stage at the time of the procedure. In allogeneic HSCT, 49% of patients were transplanted in early-stage disease, 31% in intermediate stage and 21% in advanced stage. In the autologous HSCT group, the percentages were similar for the early category (48%), but the percentage of advanced disease was considerably lower (6%), with a higher proportion of patients in intermediate stage (46%). A higher proportion of patients with previous autologous HSCT was also observed in the allogeneic HSCT group (21% vs. 10% in the autologous; $p < 0.001$). Regarding CMV serology, the majority of patients were seropositive (78%), with a similar distribution between groups (77% in allogeneic and 80% in autologous; $p = 0.14$). Finally, when analyzing the distribution of transplants in the different study periods, 57% of procedures were performed between 2007 and

2016, and 43% between 2017 and 2023, with no significant differences between types of HSCT ($p = 0.6$).

Subsequently, the characteristics of the transplants were presented. In allogeneic transplants, 40% of patients received a graft from an HLA-identical donor, 25% from umbilical cord and 17% from a haploidentical donor. Other less frequent sources included partially matched unrelated donors (1.4%) and partially matched family donors (1.4%). In terms of donor and recipient sex, the most common transplantation was between men (35%), followed by female to male (24%), male to female (23%) and female to female (18%). ABO compatibility was not a determining factor in donor selection, as 57% of allogeneic transplants had no incompatibility, while 21% had minor incompatibility and 22% had major incompatibility. The most commonly used source of hematopoietic progenitors was peripheral blood, used in 1701 patients (83% of the total), with an unequal distribution between autologous and allogeneic transplants. In autologous HSCT, 99.7% of patients received peripheral blood progenitors, while in allogeneic HSCT this source accounted for 71%, with 25% of transplants from umbilical cord blood and 3.6% from bone marrow. In relation to conditioning intensity, a significant difference was observed between the groups. Overall, 69% of patients received a myeloablative regimen, with a clear difference between transplant types: 99% of autologous HSCT were myeloablative, whereas in allogeneic HSCT only 51% received this type of regimen, with 49% predominantly non-myeloablative regimens. Among the conditioning agents, fludarabine and busulfan were the most frequently used in allogeneic HSCT (97% and 87%, respectively), while in autologous HSCT busulfan was used in only 22% of cases. Thiotepa was used in 69% of allogeneic HSCT and only 3% of autologous HSCT. Anti-thymocyte globulin was administered in 32% of allogeneic patients and less than 1% of autologous patients, while TBI was used exclusively in allogeneic HSCT, albeit in a very small percentage (2.1%). Regarding prophylaxis for GVHD, the regimens varied according to the type of HSCT. A post-transplant cyclophosphamide-based regimen was used in 43% of allogeneic transplants, with different combinations: post-HSCT cyclophosphamide with sirolimus and mycophenolate (36%), post-HSCT cyclophosphamide with tacrolimus and mycophenolate (1.7%), and post-HSCT cyclophosphamide with cyclosporine and mycophenolate (5.3%). A cyclosporine and methotrexate-based regimen was used in 25% of cases, while the combination of cyclosporine with mycophenolate was used in 11% of cases. Other regimens included cyclosporine with prednisone in short-course (13%) or long-course (4.9%). In 1.5% of

allogeneic patients no prophylaxis for GVHD was given, while in autologous HSCT 33.4% of patients did not receive prophylaxis.

Subsequently, the incidence of acute and chronic GVHD was addressed. Regarding the incidence of acute GVHD in allogeneic HSCT, we distinguished two periods marked by the radical shift from calcineurin inhibitor-based prophylaxis until December 2016 to the use of post-HSCT cyclophosphamide from January 2017. The 150-day cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD showed a significant decrease in these two periods, from 46% (95% CI, 42 - 50) to 26% (95% CI, 22 - 30) ($p < 0.001$). Also, the cumulative incidence of grade III-IV acute GVHD decreased significantly over these two periods, from 19% (95% CI, 16 - 22) to 13% (95% CI, 10 - 16) ($p = 0.002$).

The 3-year cumulative incidence of chronic moderate-severe GVHD also showed a significant decrease over these two periods, from 40% (95% CI, 36 - 44) to 21% (95% CI, 18 - 25) ($p < 0.001$).

Mortality in the series, excluding relapses, was then addressed. The most frequent cause of NRM was infections, responsible for 10.8% of cases (222 patients), with a significantly higher incidence in the allogeneic group (15.1%) compared to autologous (5.1%). GVHD was the second most frequent cause in allogeneic HSCT, with 70 cases (5.9 %), while no deaths from this complication were reported in the autologous group. Graft failure was identified as the third cause of NRM, exclusively affecting the allogeneic group (2.4% of all allogeneic transplants). Second malignancies accounted for 1.6% of all deaths, with a higher incidence in patients undergoing allogeneic HSCT (2.4%), while five cases (0.6%) were reported in the autologous group. Other less frequent causes of mortality included hemorrhage (0.9% of the total), with a similar distribution in both groups, sinusoidal obstruction syndrome (0.8% in the allogeneic group, no cases in the autologous group) and organ toxicity (0.3% in both groups). Finally, there were 20 deaths attributed to other unspecified causes, with a higher proportion in the allogeneic group (1.4%) compared to the autologous group (0.4%).

In terms of survival, the probability of overall survival (OS) and events free survival (EFS) at 3 years in patients undergoing allogeneic HSCT was 53% (95% CI, 50 - 56) and 47% (95% CI, 44 - 50), respectively. OS and EFS in patients undergoing autologous HSCT were 63% (95% CI, 59 - 68) and 54% (95% CI, 50 - 59), respectively.

Subsequently, our results specifically address the neoplasms encountered. A total of 183 neoplasms were recorded in 2042 transplanted patients, representing an overall incidence of 9%, with a slightly higher frequency in the allogeneic group (9.8%) compared to the autologous group (7.7%), although without reaching statistical

significance ($p = 0.08$). The most frequent type of neoplasm was skin cancer, with 96 cases, representing 52% of all neoplasms diagnosed post-HSCT.

Non-cutaneous cancers accounted for 48% of all neoplasms diagnosed post-HSCT, with 87 cases in total, being significantly more frequent in the allogeneic group (5.4%) than in the autologous group (2.7%) ($p = 0.002$). Among these, hematological malignancies were the most prevalent with 41 cases (49.6% of all non-cutaneous cancers), including 9 leukemias, 24 MDS syndromes and 7 other cases of miscellaneous hematological malignancies. Other frequent sites were lung (9 cases, 11%), genitourinary (9 cases, 11%, including 4 prostate and 2 testicular), and gastrointestinal cancers (8 cases, 9.6 %), with a predominance of colon and liver tumors. Six cases of gynecological neoplasms, two cases of oral squamous cell carcinoma and two cases of thyroid cancer were also reported.

Regarding the 96 skin cancers or their precursors, 53 of them (55%) occurred in patients undergoing allogeneic HSCT and 43 (45%) in patients with autologous HSCT, with no significant differences between the two groups ($p = 0.6$). Among skin lesions, BCC was the most frequent subtype with 34 cases (35% of all skin cancers), followed by actinic keratosis (29 cases, 30%), *in situ* and invasive forms of cutaneous SCC (21 cases, 22%), and melanoma (9 cases, 9.4%). In addition, there were isolated cases of less common skin tumors, including one case of atypical fibroxanthoma, one case of a solid-cystic hidradenoma and one case of a proliferative trichilemmal tumor.

On the other hand, we collected the distribution of the time elapsed between HSCT and the diagnosis of neoplasia. The overall median was 35 months (range 2 - 157), with variations according to lesion type. Actinic keratosis had a median onset of 31 months, while *in situ* and invasive BCC were diagnosed at a median of 35 and 34 months, respectively. BCC was identified at a median of 46 months post-HCT, and melanoma was the neoplasm with the latest onset, with a median of 51 months (range 6 - 107).

The cumulative incidence at 6 and 12 years of developing any skin tumor or actinic keratosis was 6.1% (95% CI, 4.7 - 7.6) and 13% (95% CI, 10 - 16), respectively. The crude incidence of skin cancer was 0.0165 cases per person-year (16.54 cases per 1000 person-years).

Concerning the cumulative incidence of the different skin lesions, the incidence of BCC at 144 months (12 years) was 5.1% (95% CI, 3.3 - 7.5) and only 1.1% (95% CI, 0.7 - 1.8) at 3 years. At 3 years, the highest incidence was for actinic keratoses, at 1.2% (95% CI 0.7 - 1.9). As for melanoma, its cumulative incidence was lower compared to

the rest of the neoplasms, with 1.2% (95% CI, 0.5 - 2.3) at 12 years and only 0.2% (95% CI, 0.1 - 0.5) at 3 years, although it showed a steady increase over time.

After describing the overall cumulative incidence and that of the different lesions in the results presented in this doctoral thesis, we specifically addressed the characteristics found of the cutaneous neoplasms and their precursors.

The actinic keratoses were mainly located on the face, followed by the scalp, and were less frequent in other non-sun-exposed areas. These lesions were generally small, with a median diameter of 4 mm (range, 2-13 mm), and occurred in isolation or in multiple foci within the same cancerization field.

As for SCC *in situ*, the most common locations were the face and upper limbs, each accounting for 29% of cases. In addition, two lesions were identified in the genital area (18%). The median diameter of SCC *in situ* was 10 mm (range, 7 - 40 mm).

Invasive cutaneous SCC was mostly located on the face (60%), followed by the lower limbs (20%). Its median diameter was 10 mm (range, 5 - 17 mm). One case was located in the mucosa of the lower lip (which will be described later). Thirty percent of the invasive cutaneous SCCs (3 out of 10) had high-risk features, with tumor invasion of ≥ 6 mm being common in all of them. Additionally, one tumor showed perineural invasion ≥ 0.1 mm and lymphovascular invasion, while another showed desmoplasia.

BCC was most frequently located on the face (43%), although cases were also identified on the trunk and extremities. The median diameter was 8 mm (range, 4 - 18 mm). Twelve percent of the BCCs (4 out of 34) had high-risk features, of which three were of the micronodular histological subtype and one of the morpheaform subtype.

Finally, melanomas were most frequently located on the face and posterior trunk, together accounting for one third of the cases. Their median diameter was 9.5 mm (range, 6 - 16 mm), with an equal distribution between small and intermediate-sized melanomas. Two-thirds of the melanomas were *in situ*, while one-third were invasive, with a median Breslow index thickness of 0.25 mm (range, 0.1 - 0.8 mm). None of the melanomas had lymph node involvement or distant metastases at diagnosis or follow-up.

After describing the characteristics of the different tumors, we described the predictive factors for skin cancer. In the overall series, in the univariate analysis, type of HSCT (autologous or allogeneic), increasing age by decades, hematological diagnosis, history of skin cancer and use of voriconazole as antifungal prophylaxis were identified as the only risk factors studied. However, in the multivariate analysis of the total study

population, which included both autologous and allogeneic HSCT, only increased recipient age (per decade) was identified as an independent risk factor (Hazard ratio - HR- 1.6; 95% CI: 1.3 - 2.0; $p < 0.001$), male sex (HR 2.2; 95% CI: 1.4 - 3.5; $p = 0.001$) and history of previous skin cancer (HR 6.3; 95% CI: 3.4 - 12.7; $p < 0.001$).

Because there are predictive factors that are intrinsic to allogeneic HSCT, a specific analysis of predictive factors in allogeneic HSCT was performed. In univariate analysis, increasing age at HSCT by decades, male sex, non-myeloablative conditioning, stratified acute GVHD, chronic GVHD (especially the extensive or severe form and that with mucocutaneous involvement) and a history of both cutaneous and non-cutaneous cancer were identified as risk factors. In multivariate analysis, increasing recipient age by decades (HR 2, 95% CI 1.3 - 3.1, $p = 0.001$), male sex (HR 3.8, 95% CI 1.1 - 12.9, $p = 0.004$), National Institutes of Health (NIH) classification severe chronic GVHD (HR 3.2; 95% CI 1.2 - 6.6; $p = 0.019$), severe chronic GVHD with mucocutaneous involvement (HR 3.2; 95% CI 1.8 - 5.9; $p < 0.001$) and history of previous skin cancer (HR 6.7; 95% CI 1.6 - 28.3; $p = 0.008$).

Subsequently, we described the treatment and evolution of the skin tumors, and their precursors found in our series. Only one patient with invasive cutaneous SCC died as a consequence of skin cancer in our series. Specifically, this was a patient with lower lip SCC who developed lung and bone metastases despite surgical treatment and adjuvant chemotherapy. Conventional excision was the most frequent therapeutic resource (58% of all procedures), with a margin involvement rate of 26%. Cryotherapy was the most frequent in patients with actinic keratoses. In the follow-up of patients, almost 50% experienced successive lesions over time (with a median time to second tumor lesion of 9.5 months (range 2 - 86) after diagnosis of the first lesion. The most frequent subsequent lesions were actinic keratoses, except in patients with melanoma, where the most frequent successive tumor was invasive cutaneous SCC.

1.7. Discussion

Successively, we discussed all the findings described in our study, which are now presented in the "Discussion" of this Doctoral Thesis. Firstly, the most relevant findings were recapitulated. In summary, the results of our study showed that skin cancer and its precursors increase steadily over time in both autologous and allogeneic HSCT recipients. The most frequent lesions were BCC, followed by actinic keratoses and

cutaneous SCC. In addition to confirming that increasing age, male sex and a history of skin cancer are risk factors for skin cancer, we observed that patients with severe chronic GVHD, especially with mucocutaneous manifestations, have a significantly increased risk of developing skin cancer. Patients with skin tumors generally have an excellent prognosis with treatment similar to the general population. Consistent with the increased risk of having a skin cancer among those who have had previous skin cancers, we note a repeated tendency over time for patients with HSCT to have successive lesions. Overall, these findings should be interpreted with caution and warrant further research, but in the meantime, they may be useful for the implementation of screening and prevention practices based on the estimated risk of developing skin cancer after HSCT.

Subsequently, post-HSCT skin neoplasms were compared to those secondary to SOT. In fact, second post-transplant neoplasms are a well-characterized complication in SOT patients, with a well-described association with skin cancers, as well as several identified predictive factors and even specific screening tools available [Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator (SUNTRAC) tool], recently validated by a Spanish group. However, studies evaluating this association in patients undergoing HSCT are scarce. The analysis of a large series of HSCT recipients with a long follow-up period has allowed us to gain a more precise understanding of the epidemiological, clinical and therapeutic profile of precursor lesions and post-HSCT skin tumors in our setting

Later, the division of the study according to the use of cyclophosphamide for prophylaxis of GVHD was discussed. Given the breadth of the series analyzed, the study was approached schematically in two tiers, analyzing two successive cohorts, distinguished by the use of two radically different approaches to prophylaxis of GVHD. The first cohort, covering the years 2007 to 2016, used calcineurin inhibitor-based prophylaxis, while the second, from 2017 to 2023, is based on the use of high-dose post-HSCT cyclophosphamide. This transition coincided with a shift in transplantation practices in the latter period, particularly in patients lacking an HLA-matched donor, from unrelated donor cord blood transplantation to haploidentical familial transplantation. The inclusion of this second group is a strength of our work, as previous studies do not consider post-transplant cyclophosphamide as a prophylaxis regimen for GVHD.

The second point to address was the number and types of lesions included. Given the location of our institution on the Mediterranean coast, where the population experiences relatively high sun exposure, we felt it was crucial to include not only BCC, which is sometimes overlooked in cancer registries, but also actinic keratosis. The latter is often a precursor to *in situ* or invasive BCC and is occasionally included in some skin

cancer registries. However, to our knowledge, these lesions have only been included in one population-based study.

Some weaknesses and strengths of our study were then discussed. The study suffers from some methodological fragilities inherent to historical cohort studies, on the other hand, common to the vast majority of post-HSCT skin cancer studies. In general, historical cohort studies imply variability over time in epidemiology and changes in preventive and therapeutic procedures, as well as the incorporation of new drugs (as in our case post-transplant cyclophosphamide). However, we were unable to detect significant differences in the incidence of skin tumors between these two cohorts, while there was a significant decrease in the rates of post-HSCT cyclophosphamide-as described in previous studies. Another methodological weakness associated with the retrospective nature of the study is the lack of information on certain potentially relevant risk factors, such as phototype or race. However, it should be noted that in our center more than 90% of the patients were Caucasian and had phototypes II-IV. We were also unable to assess the role of TBI, a recognized risk factor for cancer in general and skin cancer in particular, as the sample size of patients receiving TBI was very small.

The absence of a control group meant that we could not compare the incidence, risk factors and characteristics of skin tumors with the general population, as has been done in some isolated studies or with other risk groups, such as patients undergoing SOT. However, the study includes a large sample and is mainly intended to raise hypotheses that need to be corroborated by future comparative studies. Moreover, although the study included more than 2000 patients, the 96 skin tumors that could be diagnosed resulted in a sample size that limited the analysis of specific predictive factors for some of the minority tumors. As an example, the association between voriconazole and invasive cutaneous SCC described in the literature.

Most series in the literature are based on population-based registries in which the details of the tumors are not well described. In contrast, we must emphasize that the diagnosis of the skin lesions in our study was very thoroughly documented and performed by at least two expert dermatologists. Furthermore, the study was conducted in a single center, which confers a homogeneity of management that multicenter or registry studies lack, with the additional advantage of including a large population of patients undergoing autologous and allogeneic HSCT, as well as a representative sample of the different varieties of the latter according to donor type, conditioning and prophylaxis of GVHD.

Subsequently, we include several tables in the discussion where we contrast our data with the main studies in the literature. Specifically, we selected 31 studies to compare our results, most of them included in the systematic review and meta-analysis conducted, although some of them were added because they were considered relevant or novel in the field. Briefly, to summarize in this overview, these studies cover periods from 1964 to 2024, with sample sizes ranging from 171 to 28,874 patients. The incidence of skin cancer following HSCT shows a wide variability across them, with some studies describing up to 605 cases, while others recorded no cases at all (which probably, as previously discussed, reflects methodological weaknesses in case collection). The proportion of skin neoplasms with respect to total tumors ranged from 0% to 84.9%, with some studies (such as ours) reporting values above 50%, indicating a significant prevalence in certain patient groups. The median age at the time of HSCT varied, but was higher in patients around 50-60 years old, suggesting that the incidence of skin cancer may be influenced by the age of the patient at the time of transplantation. Considering gender distribution, most studies show a male predominance, with percentages ranging from 54% to 62%. Regarding the type of HSCT, studies with autologous, allogeneic and syngeneic transplantation were collected for a more representative sample. Follow-up of patients varied considerably between studies, ranging from as short as 1.5 years to studies with a follow-up of up to 46 years. This difference in length of follow-up directly impacts case detection, as studies with longer observation time tend to report more cases of skin cancer.

In addition, the tables summarize the incidence, time to diagnosis and risk factors according to the type of lesion. Thus, in invasive cutaneous SCC, the cumulative incidence ranged from 0.7% at 3 years to 24.8% at 2 years in certain studies. Risk factors identified included chronic GVHD, male gender, voriconazole use, prolonged immunosuppression and a history of skin cancer. Median time to diagnosis ranged from 1.6 to 7 years.

As for CEC *in situ*, this generally had a lower cumulative incidence, with values of 0.6% at 3 years in some studies, while actinic keratosis had an incidence of up to 2.1% at 3 years in the only study analyzed. Thus, these two types of lesions have been less studied in terms of risk factors, although some studies have reported a higher prevalence in older patients.

For BCC, the collected studies reported a cumulative incidence of up to 6.5% at 20 years in some studies, with risk factors including fair skin, TBI, chronic GVHD and a history of exposure to certain immunosuppressive therapies. Time to diagnosis ranged from 3.9 to 20.3 years.

Finally, melanoma is the least frequent type in the collected studies, with a cumulative incidence of up to 0.5% at 3 years in some studies. Some risk factors were identified such as TBI, female sex and transplants performed before 2000. Time to diagnosis ranged from 2.1 to 64 years.

In general, as discussed below, studies highlight the importance of long-term surveillance in post-transplant patients, as the risk of developing skin cancer is influenced by multiple factors, including the type of transplant, exposure to immunosuppressive treatments and the patient's pre-existing conditions.

The inclusion of actinic keratoses in our study is a novelty in the literature, as virtually no studies have included them. We decided to include these lesions for several reasons. Firstly, because of their precancerous nature. Although the risk of progression of actinic keratosis to cutaneous SCC is low, with progression rates of around 0.075% per lesion-year, it increases if there is a history of BCC or cutaneous SCC or multiple lesions (>5), especially if accompanied by signs of chronic actinic damage or extensive cancerization field. Secondly, because of its association, in addition to other actinic keratoses, with other cutaneous neoplasms. Patients diagnosed with actinic keratoses are up to seven times more likely to develop SCC, up to four times more likely to develop BCC and up to three times more likely to develop melanoma. Thirdly, assessing the incidence of actinic keratoses alongside skin neoplasms allows us to complete the spectrum of post-HSCT skin lesions, facilitating the identification of common predictive factors and potential preventive interventions. In our opinion, future studies should take into account this precursor lesion of skin cancer.

We found it interesting to highlight the methodology used in our study regarding data collection and patient flow between the Hematopoietic Progenitor Transplant Unit and various specialties involved in a multidisciplinary committee created specifically for the assessment of patients with post-HSCT complications, with special attention to the follow-up of GVHD. This integrated strategy not only favors more precise and individualized care but also aligns with the growing evidence highlighting the impact of multidisciplinary management on the evolution of transplant patients (especially with chronic GVHD), placing value on this approach in clinical practice.

When referring to patient and transplant characteristics, certain aspects were discussed. Most studies in the literature, such as ours, are based on adult patients, as the incidence of skin cancer in pediatric patients is generally low, with exceptions such as patients with genodermatoses that favor carcinogenesis such as Gorlin syndrome or

xeroderma pigmentosum. A high proportion of our sample was over 50 years of age (54%). This age profile represents a shift of HSCT activity towards more mature ages compared to the experience in earlier times, probably as a consequence of the learning curve and a growing confidence in the procedure as a result of the remarkable advances that have taken place in recent decades. Among the latter, the incorporation of post-transplant cyclophosphamide as prophylaxis for GVHD stands out, not only for haploidentical donor HSCT, for which this prophylaxis was initially conceived, but also for any other type of donor.

Almost half of the patients underwent autologous HSCT (43%), traditionally neglected in studies evaluating skin cancer in HSCT recipients because of the lack of GVHD and other characteristics intrinsic to allogeneic HSCT. However, the inclusion of autologous HSCT patients allowed us to have a more representative sample of the population undergoing HSCT, as well as to establish comparisons with allogeneic HSCT. In our sample, patients undergoing autologous HSCT were older than those undergoing allogeneic HSCT, a key factor in the occurrence of second skin tumors. The authors argue that patients undergoing autologous HSCT should be included in all studies evaluating the incidence of post-HSCT skin cancer. Not surprisingly, its practice has remained stable over the last 15 years, and it continues to be the first-line transplant procedure for many conditions, such as multiple myeloma, lymphomas or certain cases of AML. Our practice is also notable for its lack of patients undergoing TBI in conditioning. Instead, it relies on the use of other drugs such as antithymocyte globulin, fludarabine, busulfan or thiotepa. In contrast, in the literature, TBI has been shown in some studies to be an independent risk factor for the development of second post-HSCT neoplasms, especially BCC, due, among other processes, to the free radicals generated by radiation, which cause DNA damage, favoring the appearance of mutations in tumor suppressor genes such as TP53 and PTCH1. However, our systematic review did not show an association between the use of TBI and an increased incidence of skin tumors.

Although a specific analysis of the characteristics of GVHD was not the aim of our study, it was included because it is a risk factor described for the incidence of second post-HSCT skin tumors, both acute GVHD, but especially chronic GVHD. As previously mentioned, the most notable feature in this regard is the decrease in both the incidence and severity of GVHD from 2017, coinciding with the change in prophylaxis to post-transplant cyclophosphamide. This advance is due to the ability of cyclophosphamide to selectively eliminate the alloreactive T cells responsible for many of the manifestations of GVHD, while preserving regulatory immunity. Recent studies have validated this

approach, consolidating it as a standard in the prevention of GVHD and significantly improving post-transplant quality of life.

Subsequently, some aspects related to mortality and survival were discussed. In our study, second post-HSCT neoplasms were strikingly ranked fourth among the causes of mortality without relapses, accounting for almost 10% of all deaths, after infections, GVHD and graft failure. Of these tumors, SLREB was not only the most frequent (after skin tumors), but also caused the highest morbidity and mortality. Only one patient died from a cutaneous tumor, a previously mentioned SCC of the lower lip. The rest of the patients had a favorable outcome. Although we cannot compare the mortality results of our series with the literature, given the absence of specific studies on the subject, it is expected to be equally low and practically comparable to the general population.

Regarding incidence and time to skin cancer, we have documented in this Doctoral Thesis an increasing incidence of skin cancer and actinic keratoses in patients undergoing HSCT, increasing by approximately 1% after each year of post-HSCT follow-up, reaching an incidence of almost 15% at 12 years. In the literature, data mainly from recipients of HSCT in the northern hemisphere report an incidence ranging from 0.8% to 11.5%. It is discussed that it is striking in our study that actinic keratoses were the most frequent lesion during the first three years of follow-up. However, from this point onwards, BCC became the most frequent lesion, almost doubling the incidence of actinic keratoses and tripling that of other lesions. The mechanisms by which the incidence of BCC increases late compared to other lesion types, which remain virtually stable over time, are poorly understood. The median time from HSCT to diagnosis of neoplasia in our study is almost 3 years. In the literature, this time is variable, ranging from just over one year to almost 20 years in some cases. This fact highlights the need for long-term follow-up of transplanted patients.

The distribution and location of tumors in our series was comparable to the general population, with a predominance of BCCs, actinic keratoses and *in situ* and invasive SCCs, especially located in photo exposed areas, particularly the face and scalp. This fact suggested to us that exposure to ultraviolet (UV) radiation continues to be a fundamental etiopathogenic factor. A noteworthy feature of our sample is that only three tumors (3%) were located at the mucosal level: one invasive SCC on the lower lip and two SCC *in situ* at the genital level (one patient with erythroplasia of Queyrat and another patient with vulvar involvement). In recent years, the possible higher incidence and aggressiveness of invasive cutaneous SCC in the oral cavity has been described, a

fact to which we draw attention in this Doctoral Thesis. Recent studies have warned about the aggressiveness and very poor prognosis of invasive oral cavity SCC. We also highlight that we have not found any study that specifically evaluates genital lesions in patients undergoing HSCT. However, we point out that the generally worse prognosis in the general population makes it necessary to review the genital area in patients with HSCT and suspicious lesions in order to implement early diagnosis and treatment.

Another relevant aspect of the characteristics of our tumors was that 30% of invasive cutaneous SCC and 12% of BCC in our series had high-risk clinical or histopathological features. We have not specifically found this analysis in any study in the literature. However, in the general population, high-risk BCCs and invasive cutaneous SCC account in most series for less than 10% of the total. Limited by our sample size, our data therefore suggests a higher intrinsic aggressiveness of the tumors found, especially in cutaneous SCC. On the other hand, we note that we only recorded 9 patients with melanoma as the first tumor lesion (<10% of all second skin tumors) and none of them met sentinel node biopsy criteria, being therefore successfully treated with local surgical excision, without further surgical or systemic treatment and without recurrence. Therefore, in view of our study it seems reasonable to think that post-HSCT melanomas are a rare event, and that ominous evolution is exceptional. However, we noted some studies where melanomas were more frequent and had a worse prognosis, so our results need to be validated.

The next aspect we discussed were predictive factors that have been associated with a higher incidence of post-HSCT skin cancer. These included older age at transplantation, male sex, history of skin or non-skin cancer prior to HSCT, low skin phototypes, TBI, acute and chronic GVHD and voriconazole exposure. In our series, we assessed these factors both globally and in allogeneic HSCT. Allogeneic HSCT was studied separately because, as mentioned above, it has intrinsic characteristics that differentiate it from autologous HSCT, such as the need for prolonged immunosuppression to prevent GVHD, the frequent occurrence of chronic GVHD, and the interaction between donor and recipient immune systems, which may alter immune surveillance against tumors. These factors create an immunosuppressive and inflammatory microenvironment that may increase the risk of skin tumors.

Both in the overall series and in the allogeneic HSCTs, increasing age by decades (especially after the age of 50), male sex and a history of skin cancer were identified as risk factors for skin cancer. These findings were consistent with the general population and previous series and are mainly due to sustained sun damage to the skin in the case of age and, in the case of males, to the higher cumulative sun exposure and

the lower protective effect attributed to female hormones. Although not significantly, in our sample there is a trend towards a male predominance of lesions of the actinic keratosis/ cutaneous SCC *in situ*/invasive cutaneous SCC spectrum, which are more related to chronic sun exposure than BCC.

In the allogeneic HSCT subtype, we specifically noted a higher incidence of skin cancer in patients with chronic GVHD, especially in severe patients and those with mucocutaneous involvement. Although previous studies have highlighted this fact in chronic GVHD globally, to our knowledge no study to our knowledge had specifically analyzed this fact according to the severity of chronic GVHD or specific mucocutaneous involvement. The higher incidence of skin cancer in this subgroup, we hypothesized, is probably due to inflammation with or without persistent fibrosis with chronic skin and mucosal damage, together with prolonged use of immunosuppressants. Both factors reduce immune surveillance capacity and favor the creation of a microenvironment that promotes the accumulation of oncogenic mutations and carcinogenesis.

Although it could be assumed that patients who have undergone more than one HSCT would have a higher risk of second skin neoplasms due to successive immunosuppression processes, we emphasize that this fact was not found in our sample. Likewise, we have not found any study in the literature that specifically points to this factor as a predictor of the appearance of skin neoplasms.

The limited number of neoplasms of each subtype in our study, previously mentioned as a methodological weakness, prevented the analysis of factors linked to each specific tumor. In this regard, it should be noted that, although we were unable to analyze this fact in our series, several previous series have reported an association between voriconazole and a higher incidence of invasive cutaneous SCC. This is why we argued that it is a triazole drug, which was used in our center for antifungal prophylaxis during the first 100 days post-HSCT or while high doses of corticosteroids were used until 2016. Both it and its metabolite, voriconazole N-oxide, generate reactive oxygen species in keratinocytes when exposed to UV-A and UV-B radiation, which causes DNA damage and promotes mutagenesis. In recent years, voriconazole prophylaxis has been replaced in our center by posaconazole, a drug not associated with skin carcinogenesis. However, we noted that close monitoring for the development of invasive SCC in patients undergoing HSCT with voriconazole prophylaxis seems reasonable, especially if there are other added risk factors.

The next aspect we discussed was the treatment and evolution of the lesions. We draw attention in our series to the high rate of affected margins after conventional surgery, not only after shave surgeries, but also after conventional excisional surgeries. This was especially notable in the case of *in situ* and invasive cutaneous SCC, with positive margins of around 40-50% in our series, much higher than the population average. We explained that this high rate could be due to more conservative surgery, often in frail patients with significant comorbidities. However, it would open the door to the possibility of using Mohs surgery in them, especially in ill-defined or recurrent lesions. This technique has demonstrated clearly lower recurrence rates than conventional surgery. However, it is notable that we did not find any studies in the literature that specifically evaluated the treatment performed in patients with post-HSCT skin cancer.

A noteworthy aspect of our study was the high incidence of successive lesions over time, highlighting the need for follow-up of patients with a first actinic keratosis or mucocutaneous neoplasm after HSCT. The median time to the appearance of subsequent lesions was 9 months, so it seems reasonable to perform at least an annual review in patients treated for actinic keratoses or skin cancer after HSCT. In our sample, most of the subsequent lesions were actinic keratoses, although other more severe skin lesions such as melanoma, invasive cutaneous SCC and high-risk BCC also appeared. In the case of melanoma, the second most frequent neoplasms were invasive SCC, followed by melanoma. Furthermore, in this subgroup the lesions tended to appear later, with a median of more than 3 years. This fact led us to suggest that post-HSCT melanomas were probably not so closely related to actinic keratoses, SCC or BCC, but follow an independent course. We pointed out that we did not find any study in the literature that longitudinally evaluates the successive post-HSCT skin neoplasms, so our results could not be compared with other series. Nevertheless, it opens the door to the establishment of not only screening but also follow-up consultations for the early diagnosis of skin cancer.

Based on the findings obtained, we hypothesized in this Doctoral Thesis that HSCT may act as an independent risk factor for the development of actinic keratoses and skin cancer. In this context, we pointed out that it is crucial to implement specific strategies for skin cancer screening and follow-up in HSCT recipients. In recent years, several authors have suggested the creation of skin cancer screening clinics. Most of them propose screening and follow-up of skin disease on an annual basis, leaving the door open to closer follow-up in at-risk patients. In our sample, the median time to diagnosis after HSCT was around three years, although we found lesions from two months post-HSCT (possibly already present earlier) to more than 10 years. We also

found several predictive factors for skin cancer and, as previously mentioned, the median time for the appearance of successive lesions after the first one was 9 months. With these data, as well as those previously presented in the literature, at the end of this Doctoral Thesis we proposed a screening and follow-up algorithm for actinic keratosis and skin cancer in patients undergoing HSCT. It was based on the assessment of specific risk factors, including history of skin cancer, age at transplantation, male sex, severe chronic GVHD or mucocutaneous involvement, use of voriconazole, history of non-cutaneous cancer, childhood burns, phototype, acute GVHD, TBI and chronic lymphocytic leukemia. Each risk factor was given a score, allowing patients to be stratified into different risk levels for the implementation of prevention and early diagnosis strategies. Based on the score obtained, we proposed a screening program with regular dermatological check-ups. Patients with a score ≥ 10 should start screening one year after transplantation and should have annual check-ups. Those with scores between 7 and 9 should start screening at three years and follow up biannually. For scores between 4 and 6, screening would start at five years, also with biannual reviews. Patients with ≤ 3 points would be included in opportunistic screening, depending on the lesions consulted. If lesions are present, follow-up would be tailored according to the type of lesion diagnosed. This approach would optimize surveillance in transplanted patients, adjusting the intensity of the follow-up to individual risk and favoring early detection and appropriate management of skin cancer.

In addition, we note that all transplant patients should be informed about photoprotection measures and periodic skin self-examination to identify suspicious changes, with special attention to the appearance of new spots, lesions that bleed, ulcerate or grow rapidly, and moles with irregular borders, color changes or asymmetry for prompt medical consultation. At each visit, all patients should also be examined, with a complete examination of skin and mucosa (including oral and genital mucosa), as well as assessment of symptoms of GVHD and reinforcement of measures for the avoidance and early diagnosis of skin cancer. The above algorithm would be a further tool to provide guidance on the periodicity of skin cancer screening.

The results presented in this Doctoral Thesis represent a first approach to the study and characterization of post-HSCT skin neoplasms. This is a new area of knowledge, and, in the coming years, we hope that its projection will increase as it is a field with great potential for development. In the future, our group intends to validate our results and screening and follow-up algorithm in other cohorts, with international groups such as the SCOPE (Skin Care in Organ Transplant Patients Europe) group, as well as

to compare them with other groups, such as the general population or patients undergoing SOT. In addition, we would attempt to disseminate our results more widely, with the aim of including these recommendations in the main guidelines for the management of HSCT patients and thus homogenizing clinical practice in all centers. Finally, we would like to highlight this study as another example of the importance of multidisciplinary work between hematology and dermatology, two disciplines that are increasingly related in daily clinical practice.

In summary, this study confirms that the incidence of skin cancer and its precursor lesions in patients with HSCT increases over time. A detailed analysis of these lesions in a large series of patients who underwent both autologous and allogeneic HSCT has given us precise information on their epidemiological, clinical and evolutionary profile, as well as the subsequent associated lesions. This knowledge will lead to the implementation and consolidation of some preventive and therapeutic measures with the intention of optimizing the management of skin lesions in patients undergoing HSCT.

1.8. Conclusions

The “Conclusions” of this Doctoral Thesis, focused on the analysis of actinic keratoses and cutaneous neoplasms in a large series of adult patients with hematological malignancies undergoing HSCT, were as follows:

1. The incidence of skin cancer and precursor lesions increased progressively over time, with the first lesion being observed at a median of 9 months after HSCT.
2. The most frequent subtypes of skin neoplasms and their precursors after HSCT were, in decreasing order: BCC, actinic keratosis and cutaneous SCC.
3. The clinical and histological characteristics of the skin lesions were similar to those observed in the general population. However, a high percentage of BCC and especially high-risk invasive cutaneous SCC was noted.
4. Melanoma was an infrequent tumor in this cohort, characterized by a longer latency of onset than other lesions and low intrinsic aggressiveness.
5. Increasing age at HSCT, male sex and a history of skin cancer were identified as predictive factors in the overall series.
6. Chronic GVHD, especially severe grade and/or mucocutaneous involvement was identified as a predictive factor in patients undergoing allogeneic HSCT.

7. The treatment of skin lesions was similar to that applied in the general population, although a high rate of positive margins was observed in cutaneous SCC after surgical resection.
8. All lesions had a favorable prognosis, with the exception of one invasive SCC of the lower lip which had a fatal course.
9. Almost 50% of patients who developed a first skin lesion after HSCT developed a second skin neoplasm, with a median of 9 months between both lesions.
10. Most of the second lesions identified were actinic keratoses.
11. We recommend the implementation of recommendations for skin cancer prevention, as well as specific screening and follow-up programs adapted to the individual risk of patients undergoing HSCT.
12. Multidisciplinary collaboration between hematology and dermatology teams is essential for the comprehensive and effective management of these patients.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que incluye el trasplante de médula ósea, de sangre periférica y de sangre de cordón umbilical, se trata de un procedimiento que implica la administración de células progenitoras hematopoyéticas sanas a pacientes con médula ósea disfuncional por enfermedades hematológicas malignas, insuficiencias medulares e inmunodeficiencias graves. Según el origen de las células hematopoyéticas, el TPH puede ser autólogo o alogénico, según procedan del propio paciente o de otra persona.

El TPH alogénico puede realizarse con las células de cualquiera de las fuentes mencionadas provenientes de un donante HLA (HLA, *human leukocyte antigen*, por sus siglas en inglés) idéntico familiar, generalmente un hermano, o de un donante no emparentado (DNE). En ausencia de un donante HLA-idéntico, cabe también la posibilidad de realizar un TPH con un donante parcialmente idéntico al sistema HLA, tanto de un DNE como de un familiar. En este último caso, generalmente se recurre a padres o hermanos genéticamente haploidénticos (mitad idéntico). Naturalmente, aunque poco frecuente, existe también la posibilidad de disponer de un hermano gemelo univitelino genéticamente idéntico, que se denomina TPH singénico.

1.2. Evolución histórica del TPH

La historia del trasplante de células hematopoyéticas se remonta al siglo XIX con el concepto propuesto por Artur Pappenheim sobre la existencia de una célula precursora de todas las líneas celulares hematopoyéticas (Jantsch, 1970). Los primeros intentos de empleo de la médula ósea con fines terapéuticos datan de 1939, aunque la infusión de volúmenes ínfimos de médula ósea no reportó ningún beneficio (Osgood *et al*, 1939). Años después, tras la Segunda Guerra Mundial y el uso de la bomba atómica, los investigadores buscaron formas de restaurar la función de la médula ósea en casos de anemia aplásica secundaria a radiación ionizante. En la década de 1950, mediante diversos estudios experimentales en modelos con ratones, se demostró que la aplasia de la médula ósea secundaria a radiación podría revertirse mediante el injerto de médula ósea singénica (Barnes *et al*, 1956; Main & Prehn, 1955). Estos estudios pre-clínicos tuvieron su primera traslación clínica con el primer trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) de la historia realizado en el Hospital Peter Bent Brigham, en Boston, liderado por el Prof. Edward Donnall Thomas. El caso fue reportado en *New*

England Journal of Medicine el 12 de septiembre de 1957 (Thomas *et al*, 1957). En este artículo, se informaron los primeros seis pacientes tratados mediante TPH alogénico, primeramente, con radiación y quimioterapia y, posteriormente, recibieron la infusión intravenosa de médula de un donante sano. Sólo dos pacientes injertaron y todos murieron antes de los 100 días después del trasplante. Sin embargo, este estudio permitió que, por primera vez en la historia, fuera demostrado que mediante el TPH era posible recuperar la hematopoyesis después de altas dosis de quimio-radioterapia. Posteriormente, se conoció que el fracaso fue fruto del desconocimiento de los HLA. Hasta 1970, más de 200 pacientes en los que se intentó un TPH alogénico fracasaron de la misma manera que los casos descritos por E. Thomas (Bortin, 1970)

En 1959, el equipo de E. Thomas publicó el primer TPH con una remisión de enfermedad de cuatro meses en un paciente con leucemia sometido a TPH de hermano gemelo (TPH singénico) (Forssberg, 1961). Este caso demostró que la irradiación letal seguido de la infusión de médula ósea de un donante compatible podría restaurar una médula ósea dañada.

Un hito histórico que cambiaría el devenir del TPH alogénico fue la descripción del sistema mayor de histocompatibilidad humano HLA en 1958 por Jean Dausset y Jon van Rood (Dausset, 1958; Van Rood *et al*, 1958). En 1980, Jean Dausset, junto con George Snell y Baruj Benacerraf, de EE. UU., recibieron el Premio Nobel por haber dedicado su vida a los estudios sobre el sistema HLA.

Con la aparición de los primeros TPH exitosos, aparecieron paralelamente los primeros casos de lo que se denominó “runt disease” (enfermedad del enano, por su siglas en inglés, “enfermedad secundaria” o lo que llamamos hoy en día “enfermedad injerto-contra-receptor” (EICR), motivado por el ataque de las células inmunocompetentes injertadas del donante contra el receptor de progenitores hematopoyéticos (Billingham *et al*, 1997). El conocimiento del origen inmune de la EICR llevó pronto a emplear fármacos inmunosupresores para evitarlo. En este sentido, en 1962, Lochte y colaboradores, descubrieron que el empleo de metotrexato podría paliar los efectos de la EICR (Lochte *et al*, 1962).

En 1968 se realizaron los que se consideran los dos primeros TPH alogénicos de la “era moderna”, en dos pacientes con inmunodeficiencias severas (síndrome de inmunodeficiencia combinada severa y síndrome de Wiskott-Aldrich) (Gatti *et al*, 1968; Bach *et al*, 1968).

En 1969, el equipo de E. Donnall Thomas recibió financiación para iniciar un programa de ensayos clínicos en Seattle para mejorar los resultados en TPH alogénico.

En 1972, presentaron los primeros TPH realizados en cuatro pacientes con anemia aplásica graves refractarios a transfusiones (Thomas *et al*, 1972). Siguiendo el esquema de acondicionamiento concebido por el grupo del John Hopkins en Baltimore (Santos *et al*, 1971), basado en la administración de altas dosis de ciclofosfamida en cuatro días, los cuatro pacientes injertaron con éxito. Sin embargo, posteriormente dos pacientes murieron, uno de rechazo del injerto y otro de EICR. Los dos pacientes restantes fueron supervivientes de larga duración (Thomas *et al*, 1972). En 1975, el grupo de Seattle publicó en *New England Journal of Medicine* dos artículos que revisaron los conceptos del TPH adquiridos hasta el momento, enfatizando la importancia de la histocompatibilidad y el empleo de donantes compatibles (Thomas *et al*, 1975a, 1975b).

En 1977, el grupo de Seattle reportó los resultados en los 100 primeros pacientes sometidos a un TPH alogénico, 54 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y 46 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en estadios finales. Sólo 13 pacientes estaban vivos de enfermedad tras una mediana de seguimiento entre 1 y 4,5 años posterior al TPH (Thomas *et al*, 1977). A pesar de esta baja tasa de curación, Thomas continuó sus estudios para aplicar el TPH alogénico en fases más precoces de la leucemia aguda. En 1979, reportó una tasa de curación del 50% en pacientes con LMA trasplantados en la primera remisión (Thomas *et al*, 1979). Fruto de sus estudios pioneros en el advenimiento, desarrollo e implantación del TPH, Thomas recibió el Premio Nobel de Medicina en 1990. Tras ello, donó íntegros los 350 000 dólares que recibió del Premio Nobel al Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), donde trabajó durante décadas.

Como se ha comentado previamente, una de las mayores limitaciones en los inicios del TPH fue la incompatibilidad HLA entre donante y receptor. En 1979, Hansen y cols. realizaron el primer injerto exitoso de un DNE a un paciente con leucemia. Casualmente, se observó que uno de los técnicos de laboratorio del servicio de Hematología era HLA compatible. El injerto fue exitoso, sin EICR, aunque el paciente falleció por recaída de su leucemia a los dos años del trasplante (Hansen *et al*, 1980). El descubrimiento de la posibilidad de recurrir a los donantes no emparentados motivó la ampliación de redes de donantes en todo el mundo (Gragert *et al*, 2014).

La colaboración internacional fue fundamental para el establecimiento de centros de TPH en todo el mundo y para la creación de un registro global de donantes. En 1972, se estableció el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (*International Bone Marrow Transplant Registry*, IBMTR). En ese momento, los TPH se realizaban en 12 centros, con aproximadamente 50 procedimientos al año en total. Dos

años más tarde, en 1974, se estableció el Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT) para facilitar la colaboración europea en el campo del TPH. El primer TPH de DNE inspiró en 1986 la creación del Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (*National Marrow Donor Program*, NMDP) y, en 1988, la Asociación Mundial de Donantes de Médula (*Bone Marrow Donors Worldwide*, BMDW). Actualmente, esta organización tiene más de 23 millones de donantes registrados de 73 países y 600 000 unidades de sangre de cordón umbilical de 32 países (Gratwohl & Niederwieser, 2012; Henig & Zuckerman, 2014).

Por lo que respecta al TPH autólogo, los primeros intentos en humanos datan de 1958, cuando Kurnick y su equipo describieron dos casos de carcinomas en estadio IV (teratocarcinoma y carcinoma renal), que recibieron radioterapia intensiva seguida de la infusión de células hematopoyéticas criopreservadas en glicerol (Kurnick *et al*, 1958). En 1959, McFarland y cols. describieron 5 pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH) sometidos a TPH autólogo tras acondicionamiento con mecloretamina (McFarland *et al*, 1959). En 1962, Kurnick y cols. describieron una serie de 82 pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia para una variedad de enfermedades malignas, incluyendo leucemias, linfomas, tumores de células germinales, carcinomas y sarcomas. Sin embargo, si bien en algunos casos existía reconstitución hematopoyética y algunos pacientes alcanzaban remisiones transitorias de sus enfermedades, no existían largos supervivientes, ya que todos fallecían principalmente de infecciones intercurrentes (Kurnick, 1962). Los primeros pacientes aparentemente curados tras TPH autólogo datan de 1978, con 22 pacientes con linfomas refractarios tratados con acondicionamiento con poliquimioterapia a altas dosis (Appelbaum *et al*, 1978).

Otro hito de la historia del TPH lo constituye la posibilidad de empleo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, descubiertas inicialmente en ratones en 1962 (Goodman & Hodgson, 1962). A finales de los años 80, se descubrió que mediante una adecuada “movilización” de estas células mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyético o tras quimioterapia intensiva se producía una salida transitoria pero masiva de progenitores hematopoyéticos desde la médula ósea a la sangre circulante, pudiendo ser recolectados mediante técnicas de citoaféresis (Gianni *et al*, 1989). El primer TPH autólogo con células progenitoras de sangre periférica se realizó en 1987, marcando un hito en esta área médica, en un paciente con leucemia aguda refractaria (Reiffers *et al*, 1986). La recolección de sangre periférica simplificaba el procedimiento clásico, al evitar la anestesia general o epidural, y permitía

obtener tantos o más progenitores que una aspiración de médula ósea. Además, se demostró que con los progenitores de sangre periférica se lograba una recuperación hematopoyética e inmune más rápida que con los de médula ósea (Kanteti *et al*, 1999). Es por ello por lo que, hoy en día, el 99% de los TPH autólogos y más del 80% de los TPH alogénicos se realizan con progenitores de sangre periférica.

En 1988, la Dra. Elianne Gluckman realizó el primer trasplante de sangre del cordón umbilical entre hermanos en un paciente con anemia de Fanconi en París (Gluckman *et al*, 1990). Este hito histórico abrió una nueva fuente de progenitores hematopoyéticos que durante algo más de tres décadas ha dado la oportunidad de trasplantar a miles de pacientes que carecían de un donante HLA idéntico. No obstante, la indicación de un TPH de sangre de cordón en este nicho de pacientes, que carecen de un donante compatible de médula ósea o de sangre periférica, está siendo desafiado por el reciente desarrollo del trasplante haploidéntico tras el éxito de la depleción T in vivo, principalmente con el uso de ciclofosfamida postTPH (Luznik *et al*, 2008; Bacigalupo *et al*, 2009).

Hace menos de cinco décadas, el TPH era una técnica experimental reservada para pacientes en estados avanzados de enfermedad, sin alternativas terapéuticas viables, cuyos resultados eran generalmente desalentadores. En la actualidad, el TPH se ha consolidado como el tratamiento de elección para muchos pacientes con enfermedades hematológicas malignas y no malignas graves. Sirva este apartado como homenaje a los muchos investigadores que han permitido los avances continuos en este campo, ofreciendo perspectivas futuras cada vez más prometedoras.

1.3. Indicaciones actuales del TPH

En la Tabla 1.1, se muestra la última propuesta de clasificación de las indicaciones del TPH de la EBMT en 2019 (Duarte *et al*, 2019).

Tabla 1.1. Propuesta de clasificación de las indicaciones de TPH [EBMT 2019, tomado de (Duarte *et al*, 2019)]

Table 1 Proposed classification of transplant indications for adults—2019					
Disease	Disease status	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
<i>Leukaemias</i>					
AML	CR1 (favourable risk and MRD−) ^a	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (favourable risk and MRD+) ^a	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	CR1 (intermediate risk) ^a	S/II	CO/II	CO/II	CO/I
	CR1 (adverse risk) ^a	S/II	S/II	S/II	GNR/I
	CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	APL molecular CR2	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	Relapse or refractory	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ALL	Ph (−), CR1 (standard risk and MRD−) ^a	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/III
	Ph (−), CR1 (standard risk and MRD+) ^a	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	Ph (−), CR1 (high risk) ^a	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Ph (+), CR1 (MRD−)	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	Ph (+), CR1 (MRD+)	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	Relapse or refractory	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
CML	First CP, failing second- or third-line TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Accelerated phase, blast crisis or >first CP	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Myelofibrosis	Primary or secondary with an intermediate or high DIPSS score	S/II	S/II	S/III	GNR/III
MDS	RA, RCMD, RAEB I and II	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	sAML in CR1 or CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
CLL	More advanced stages	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	Poor risk disease, not transformed	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Richter's transformation	S/III	S/III	CO/III	CO/III
<i>Lymphoid malignancies</i>					
DLBCL	CR1 (Intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/I
	Chemosensitive relapse after auto-HSCT failure	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Refractory disease	CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
FL	Primary CNS lymphoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR1, untransformed	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II
	CR1, transformed to high-grade lymphoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	≥CR2 after auto-HSCT failure	S/II	S/II	D/III	GNR/III
MCL	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR/PR > 1, no prior auto-HSCT	CO/III	CO/III	D/III	S/II
	CR/PR > 1, after prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
WM	Refractory	CO/II	CO/II	D/III	GNR/II
	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Poor risk disease	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III

Table 1 (continued)

Disease	Disease status	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Chemosensitive relapse, $\geq$ CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primary CTCL	EORTC/ISCL stages I–IIA (Early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL stages IIB–IV (Advanced)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Chemosensitive relapse, after prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III
MM	Upfront standard risk	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
	Upfront high risk	S/III	S/III	CO/II	S/I
	Chemosensitive relapse, prior auto-HSCT	CO/II	CO/II	CO/II	S/II
AL		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II
<i>Other diseases</i>					
Acquired SAA and AA/PNH	Newly diagnosed	S/II	CO/II	GNR/III	NA
	Relapsed/refractory	S/II	S/II	CO/II	NA
Haemolytic PNH		GNR/II	GNR/II	GNR/II	NA
Constitutional SAA ^b		S/II	S/II	CO/II	NA
Breast Ca	Adjuvant high risk, HER2 negative	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Metastatic, chemosensitive	D/II	D/II	GNR/III	D/CO/II
Germ Cell Tumours	Second line, high risk	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Primary refractory, second and further relapse	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
Ovarian Ca	High risk/recurrent	D/II	GNR/III	GNR/III	GNR/I
Medulloblastoma	Post-surgery, high risk	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
Small cell lung Ca	Limited	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Soft tissue Sa	Metastatic	D/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II
Ewing's Sa	Locally advanced/metastatic, chemosensitive	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
Renal cell Ca	Metastatic, cytokine-refractory	D/II	D/II	GNR/III	GNR/III
Pancreatic Ca	Advanced	D/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Colorectal Ca	Metastatic	D/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Multiple Sclerosis	Highly active RR-MS failing DMT	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	Progressive MS with AIC, and aggressive MS ^c	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Systemic sclerosis		D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
SLE		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Crohn's disease		D/III	D/III	D/III	CO/II
Rheumatoid arthritis		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
JIA		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
Monogenic AD		CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Vasculitis		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
PM-DM		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

Table 1 (continued)

Disease	Disease status	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
Autoimmune cytopenias		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
Neuromyelitis Optica		D/III	D/III	D/III	CO/II
CIDP, MG and SPS		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Type 1 diabetes		GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
RCD type II		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Primary ID		CO/II	CO/II	CO/II	NA

AA aplastic anaemia, AD autoimmune disorders, AIC active inflammatory component, AL amyloidosis, ALL acute lymphoblastic leukaemia, Allo allogeneic transplantation, AML acute myeloid leukaemia, APL acute promyelocytic leukaemia, Auto autologous transplantation, Ca cancer or carcinoma, CIDP chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CLL chronic lymphocytic leukaemia, CML chronic myelogenous leukaemia, CNS central nervous system, CO clinical option (can be carried after careful assessment of risks and benefits), CP chronic phase, CRI, 2, 3 first, second, third complete remission, CTCL cutaneous T cell lymphoma, D developmental (further trials are needed), DIPSS Dynamic International Prognostic Score System, DLBCL diffuse large B cell lymphoma, DMT disease-modifying treatments, FL follicular lymphoma, GNR generally not recommended, HL Hodgkin lymphoma, HSCT haematopoietic stem cell transplantation, ID immunodeficiency, IPI International Prognostic Index, JIA juvenile idiopathic arthritis, MCL mantle cell lymphoma, MDS myelodysplastic syndromes, MG myasthenia gravis, MM multiple myeloma, MMAD mismatched alternative donors (cord blood, haploidentical and mismatched unrelated donors), MRD minimal residual disease, MS multiple sclerosis, MSD matched sibling donor, MUD well-matched unrelated donor (8/8, 10/10 or 9/10 if mismatched is in DQB1), NA not applicable, PM-DM polymyositis-dermatomyositis, PNH paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PR partial remission, RA refractory anaemia, RAEB refractory anaemia with excess blasts, RCD refractory coeliac disease, RCMD refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RR-MS relapsing-remitting multiple sclerosis, S standard of care (generally indicated in suitable patients), Sa sarcoma, SAA severe aplastic anaemia, sAML secondary acute myeloid leukaemia, SLE systemic lupus erythematosus, SPS stiff person syndrome, TCL T cell lymphoma, TKI tyrosine kinase inhibitors, WM Waldenström macroglobulinemia. This classification does not cover patients for whom a syngeneic donor is available

*Categories are based on number of white blood cells, cytogenetics and molecular markers at diagnosis and time to achieve remission (see text)

^bConstitutional SAA include Fanconi anaemia, dyskeratosis congenita, Blackfan–Diamond anaemia and other inborn bone marrow failure syndromes (see also the section and table for paediatric indications)

^cAggressive MS as per [275]

1.4. Situación actual de la actividad de TPH en España

Desde 1989, en España existe un ente técnico, vinculado al Ministerio de Salud, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), que registra la actividad trasplantadora de órganos y tejidos, incluyendo el TPH. En un reciente informe de la ONT (Memoria de actividad TPH. ONT. (2022) Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Memoria-TPH-2022-1.pdf>. Accedido el 14 de mayo de 2024), se muestra un constante aumento TPH realizados en España entre 2004 y 2022 (Figura 1.1) y la distribución de esta actividad entre TPH autólogos y alogénicos (Figura 1.2).

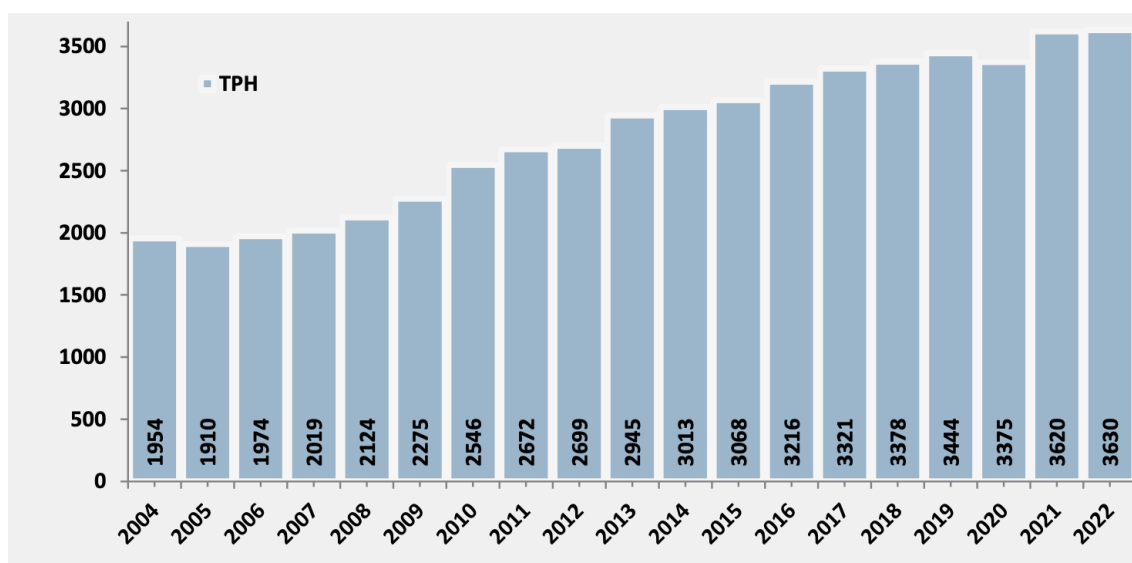


Figura 1.1. Número total de TPH realizados en España entre 2004 y 2022

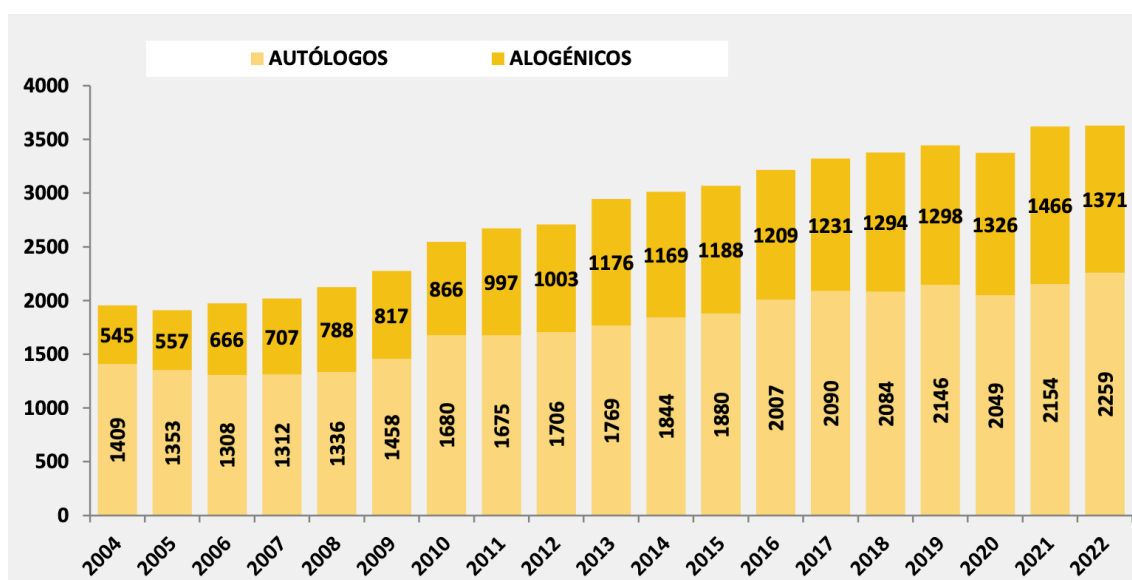


Figura 1.2. TPH autólogos y TPH alogénicos realizados en España entre 2004 y 2022

En el año 2022, se alcanzó el punto máximo histórico, con 3.630 TPH totales, 2.259 TPH autólogos y 1.371 TPH alogénicos, de los cuales 807 fueron de donantes familiares y 564 de DNE. La indicación de TPH más frecuente fue el mieloma múltiple (MM), con 1.247 casos (34,4% del total), seguido del LNH, con 702 casos (19,3%). Como muestra la Figura 1.3, el perfil de las indicaciones es muy distinta en los TPH autólogos comparado con los alogénicos. En los TPH autólogos, los mielomas y linfomas fueron de lejos las indicaciones más comunes, mientras que en los TPH

alogénicos fueron las leucemias agudas seguidas de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y mieloproliferativos (SMP) las más frecuentes.

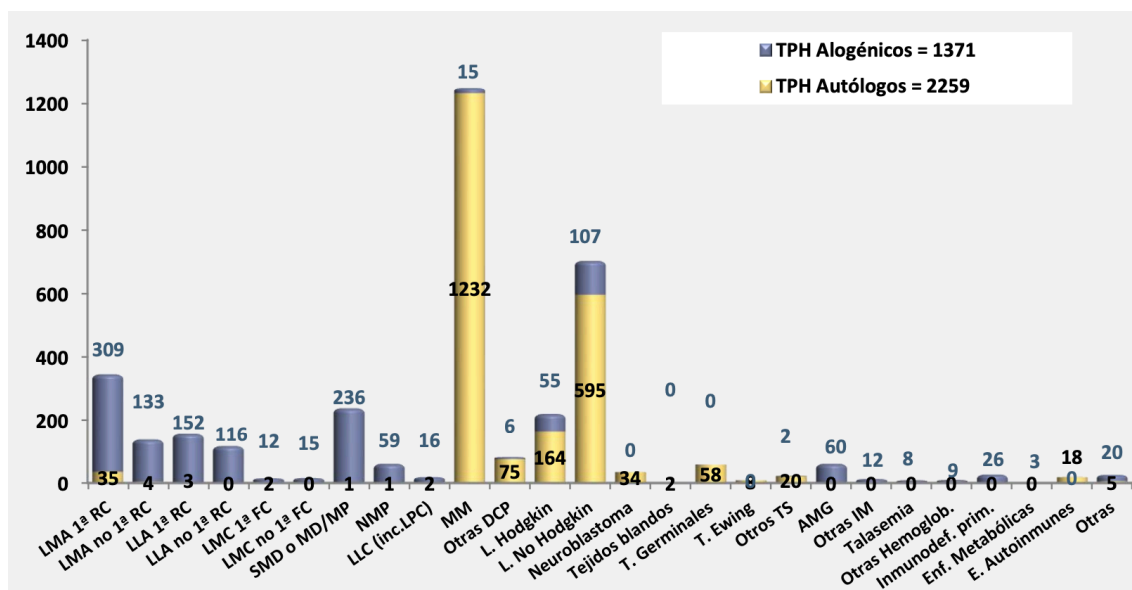


Figura 1.3. Indicaciones de los TPH realizados en España en 2022

Por lo que respecta al Hospital Universitario y Politécnico La Fe, este tiene una actividad notable en el campo del TPH, habiéndose realizado hasta abril de 2025 más de 3.300 TPH, siendo actualmente el centro con mayor actividad en TPH alogénico de España. Esta actividad asistencial se acompaña con una notable actividad investigadora, siendo el proyecto de esta tesis doctoral sólo una muestra del interés del grupo de investigación por analizar las complicaciones (en este caso los cánceres cutáneos) con la finalidad de guiar su mejor manejo en el futuro.

1.5. Complicaciones del TPH

El TPH es un procedimiento que conlleva un riesgo significativo de complicaciones debidas, en gran parte, a los efectos secundarios del acondicionamiento, a la inmunosupresión y a la EICR. Esquemáticamente, estas complicaciones pueden clasificarse en tempranas y tardías:

- Complicaciones tempranas: infecciones, EICR aguda, mucositis, rechazo del injerto, síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) y hemorragias, entre otras.

- Complicaciones tardías: EICR crónica, trastornos metabólicos (dislipemia, intolerancia glucídica, disfunción tiroidea, etc.), problemas óseos (osteopenia y osteoporosis), alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, deterioro neurocognitivo) y segundas neoplasias, entre otras.

En este apartado, se revisarán específicamente las complicaciones neoplásicas asociadas al TPH.

1.5.1. *Cáncer no cutáneo posTPH*

Los cánceres secundarios representan entre el 5-10% de las muertes en receptores de TPH que sobreviven dos años o más. Pueden clasificarse en trastornos linfoproliferativos postrasplante (*post-transplant lymphoproliferative disorders*, PTLD, por sus siglas en inglés), neoplasias hematológicas y cánceres sólidos (Majhail, 2008; Majhail *et al*, 2011; Wingard *et al*, 2011).

El PTLD se observa casi exclusivamente en receptores de alogénico y en algunas modalidades de TPH autólogo con administración de anticuerpos antitumóricos. Comprende un grupo heterogéneo de proliferaciones linfoides, principalmente involucrando linfocitos B, que surgen como resultado de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) (Landgren *et al*, 2009). Por este motivo, y de aquí en adelante en esta tesis será denominado SLREB (Síndrome linfoproliferativo postTPH relacionado con Epstein-Barr). Típicamente se manifiesta de forma precoz postrasplante, con más del 80% de los casos diagnosticados dentro del primer año. Se han identificado como factores de riesgo la intensidad de la inmunosupresión, la depleción de linfocitos T *in vivo* o *ex vivo*, el desarrollo de una EICR grave y la incompatibilidad HLA. Generalmente, se recomienda una vigilancia activa para la reactivación de VEB en estos entornos de alto riesgo, con la iniciación de terapia preventiva en caso preciso (Majhail *et al*, 2011; Majhail, 2017).

Respecto a las neoplasias hematológicas, destacan el SMD secundario y la LMA. Pueden observarse en el 5-15% de los receptores de TPH después de un período de latencia de 2-5 años. En estos casos, son frecuentes las anomalías citogenéticas características (por ejemplo, translocaciones equilibradas en 11q23, monosomía de 5q y 7q) y múltiples aberraciones cromosómicas. Otros factores de riesgo son la edad avanzada, el uso de agentes alquilantes y la irradiación corporal total (ICT) (Majhail *et al*, 2011; Majhail, 2017).

Por último, se ha descrito una mayor incidencia de tumores sólidos en receptores de TPH frente a la población general (Danylesko & Shimoni, 2018). El período de latencia medio para su aparición es de 3 a 5 años tras el TPH. Sin embargo, la incidencia continúa aumentando con el tiempo, sin observarse una meseta en su progresión, lo que justifica la necesidad de un seguimiento de por vida, de acuerdo con las pautas específicas para cada tipo de tumor (Rizzo *et al*, 2009; Ringdén *et al*, 2014). Entre los cánceres más frecuentes se encuentran los de cavidad oral, cabeza y cuello, cerebro, hígado, cuello uterino, tiroides, mama, pulmón y tracto gastrointestinal. Asimismo, se ha descrito un aumento de la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) y melanoma (Danylesko & Shimoni, 2018).

1.5.2. Cáncer cutáneo posTPH

En una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la incidencia y factores de riesgo de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH (Mansilla-Polo *et al*, 2024a), incluimos 26 estudios observacionales con 164 944 receptores de TPH (TPH alogénicos, n = 68 637; TPH autólogos, n = 95 435). El estudio se focalizó en los tres principales tipos de tumores cutáneos: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma escamoso cutáneo (CEC) y melanoma. Se encontró un aumento sustancial en el riesgo de cáncer cutáneo entre los receptores de TPH en comparación con la población general. Este riesgo fue particularmente pronunciado en TPH alogénicos y estuvo significativamente influenciado por la edad del receptor. Además, la EICR crónica, el sexo masculino y la exposición a voriconazol se asociaron con un riesgo significativamente mayor de cáncer cutáneo en receptores de TPH, no así la ICT. Las características generales de los 26 estudios incluidos se resumen en la Tabla 1.2. En la Figura 1.4, se muestra el diagrama de bosque (*forest plot*) de asociación a cáncer cutáneo en función del tipo de TPH y en la Figura 1.5, las SIR (*Standardized Incidence Ratios*, ratios de incidencias estandarizadas, por sus siglas en inglés) en función del tipo de cáncer cutáneo.

Tabla 1.2. Estudios incluidos en la revisión sistemática de incidencia y factores de riesgo de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH

Estudio	Seguimiento (meses)	n (mujeres)	Edad media al TPH (años)	Tipo de TPH	Número de tumores y tipo*	Tiempo a diagnóstico del cáncer cutáneo	SIR	Factores de riesgo
(Atsuta <i>et al</i> , 2014)	NR	17 545 (7.149)	40	Alogénico	13	ND	7,2 (3,9 – 12,4)	EICR crónica, ICT
(Baker <i>et al</i> , 2003)	60	3.372 (1464)	24	Combinado	Melanoma n=8; CCNM n=19	ND	8,3 (3,6 – 15,1)	–
(Bilmon <i>et al</i> , 2014)	30	7.765 (3.240)	52	Autólogo	Melanoma n=55	3 años (0,1 – 14,6 años)	2,6 (2– 3,3)	Sexo masculino
(Chen <i>et al</i> , 2011)	169,2	170 (98)	31	Alogénico	5 CEC	10 años (5,2 – 20,8 años)	ND	EICR crónica
(Chien <i>et al</i> , 2015)	53,52	2.544 (1.105)	32	Alogénico	0	ND	0	–
(Curtis <i>et al</i> , 1997)	42	19 229 (7.851)	25,5	Alogénico	Melanoma n=11	ND	5 (2,5 – 8,9)	–
(Curtis <i>et al</i> , 2005)	72	24 011	ND	Alogénico	CEC n=58	ND	ND	EICR crónica
(Deeg <i>et al</i> , 1996)	240	700 (283)	18	Alogénico	17	ND	46,5 (17 – 101)	–

Estudio	Seguimiento (meses)	n (mujeres)	Edad media al TPH (años)	Tipo de TPH	Número de tumores y tipo*	Tiempo a diagnóstico del cáncer cutáneo	SIR	Factores de riesgo
(Kahn <i>et al</i> , 2020)	93,6	6.028 (2.418)	6	Alogénico	Melanoma n=2; CCNM n=7	ND	Melanoma: 7 (0,8 – 25) CCNM: 68 (27 – 140)	–
(Kuklinski <i>et al</i> , 2017)	ND	2.638	51	Alogénico	CEC n=78; CBC n=35	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, voriconazol
(Leisenring <i>et al</i> , 2006)	ND	4.810 (2.047)	31,3	Alogénico	CBC n=158; CEC n=95	CBC 7,9 años (0,5 – 32,0 años); CEC 6,3 años (0,3 – 24,8 años)	ND	EICR crónica, sexo masculino, ICT
(Lupo-Stanghellini <i>et al</i> , 2016)	18	350		Alogénico	CBC n=25; CEC n=9	ND	ND	Voriconazol
(Mahindra <i>et al</i> , 2015)	30	4.161 (1.724)	57	Autólogo	Melanoma n=19	ND	3,6 (1,8 – 6,3)	–
(Majhail <i>et al</i> , 2011)	72	4.318 (1.903)	33	Alogénico	Melanoma n=4	6 años	1,4 (0,4 – 3,5)	–

Estudio	Seguimiento (meses)	n (mujeres)	Edad media al TPH (años)	Tipo de TPH	Número de tumores y tipo*	Tiempo a diagnóstico del cáncer cutáneo	SIR	Factores de riesgo
(Omland <i>et al</i> , 2016)	36	3.302 (1.255)	50	Combinado	34	ND	ND	–
(Ringdén <i>et al</i> , 2014)	72	4.269 (1.765)	53	Alogénico	Melanoma n=12	ND	Leucemia: 3 (1,2 – 6,3); Linfoma: 3,5 (1,1 – 8,2)	–
(Rizzo <i>et al</i> , 2009)	180	28 874 (11 752)	27	Alogénico	Melanoma n=18; CEC n=18	ND	3,5 (2,1 – 5,5)	ICT
(Scott <i>et al</i> , 2020)	41,8	872 (352)	48,3	Alogénico	CBC n=62; CEC n=62	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, ICT
(Schwartz <i>et al</i> , 2009)	79,2	6.306 (2.849)	33	Autólogo	CBC n=282	ND	ND	–
(Tanaka <i>et al</i> , 2017)	50,2	1.060 (423)	46	Alogénico	Melanoma n=1	ND	5,4 (0,1 – 30,3)	–
(Tward <i>et al</i> , 2006)	105	77 876 (35 859)	61	Autólogo	Melanoma n=209	ND	1,5 (1,3 – 1,7)	–

Estudio	Seguimiento (meses)	n (mujeres)	Edad media al TPH (años)	Tipo de TPH	Número de tumores y tipo*	Tiempo a diagnóstico del cáncer cutáneo	SIR	Factores de riesgo
(Vajdic <i>et al</i> , 2016)	180	3.273 (1.325)	40,4	Alogénico	Melanoma n=19	ND	3,6 (2,3 – 5,6)	–
(Wareham <i>et al</i> , 2019)	40,8	992 (386)	–	Alogénico	40	ND	19,5 (11,9 – 30)	–
(Wojenski <i>et al</i> , 2015)	18	381 (159)	53	Alogénico	CEC n=27	ND	ND	Voriconazol
(Wu <i>et al</i> , 2019)	36	1.974 (842)	51,1	Alogénico	221	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, ICT
(Yokota <i>et al</i> , 2012)	68,4	2.062 (837)	36	Alogénico	6	5,6 años	40,23 (14,8 – 87,6)	–

CBC: carcinoma basocelular; CCNM: cáncer cutáneo no melanoma; CEC: carcinoma escamoso cutáneo; EICR: enfermedad injerto contra receptor; ICT: irradiación corporal total; ND: no disponible; SIR: standardized incidence ratio (tasa de incidencia estandarizada, por sus siglas en inglés)

*Si es especificado.

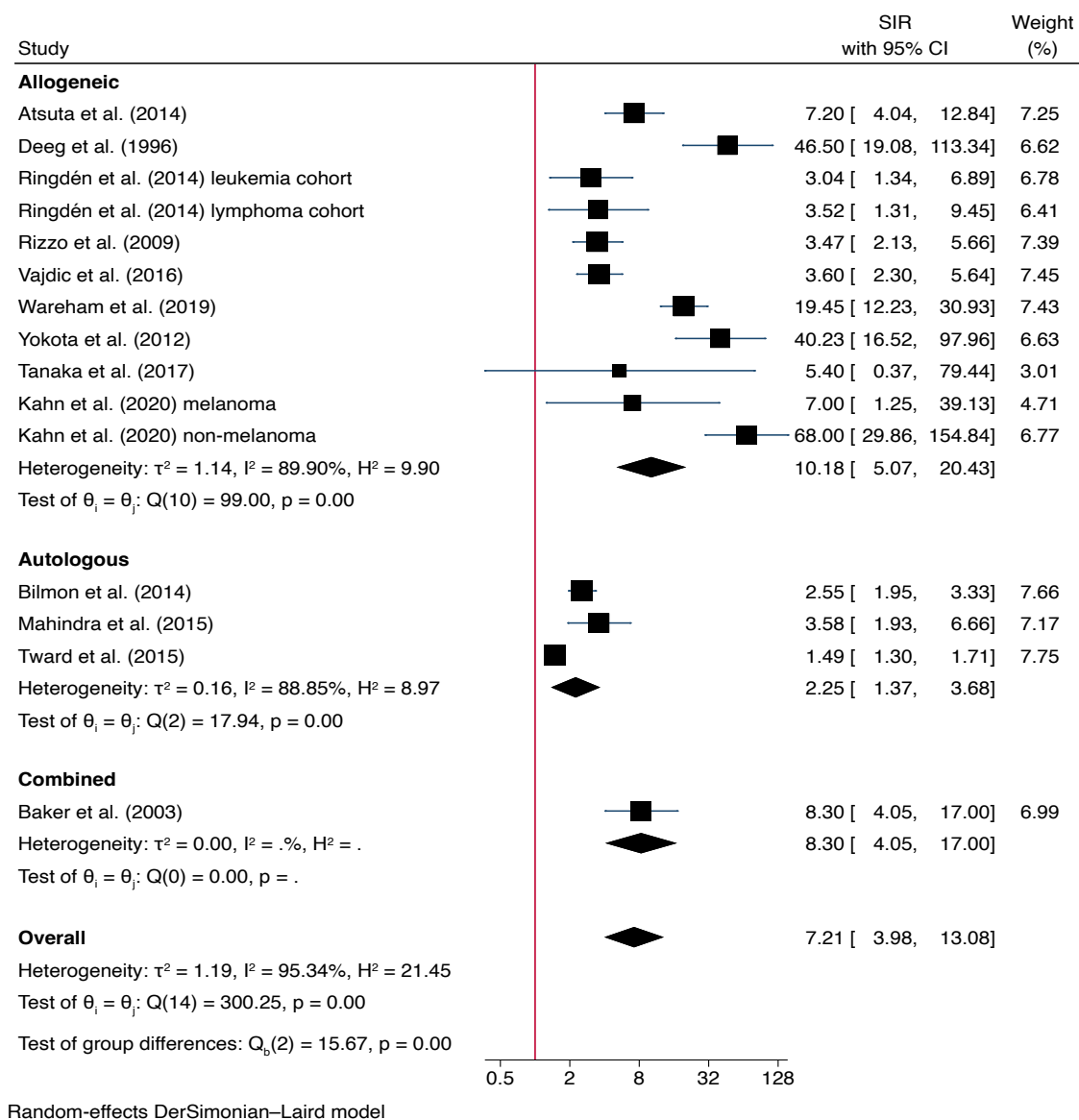


Figura 1.4. Diagrama de bosque de asociación a cáncer cutáneo en función del tipo de TPH

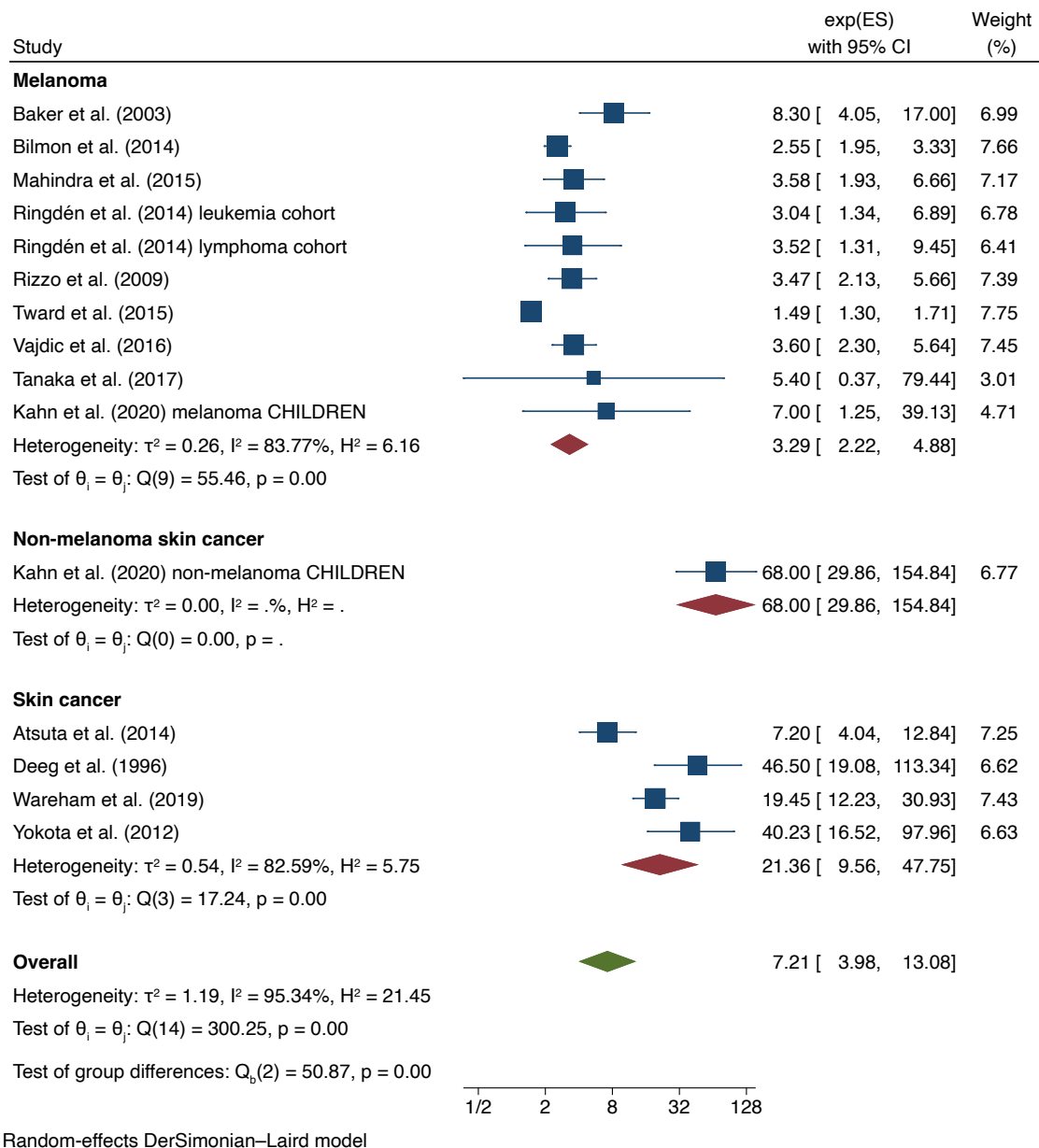


Figura 1.5. Diagrama de bosque que muestra las SIR en función del tipo de cáncer cutáneo

De esta manera, hemos documentado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH en comparación con la población general, así como algunos factores de riesgo asociados. No obstante, la mayoría de los estudios se centran principalmente en el TPH alogénico (Baker *et al*, 2003; Rizzo *et al*, 2009; Omland *et al*, 2016; Ringdén *et al*, 2014), y la mayor parte de los datos provienen de pacientes trasplantados en épocas históricas, lo que deja de lado las prácticas modernas de TPH, como el aumento en el uso de trasplante de sangre periférica, la incorporación del trasplante de donante haploidentico y, muy particularmente, la implementación de la ciclofosfamida postrasplante en los protocolos de

inmunosupresión para la prevención de la EICR (Montoro *et al*, 2020). Además, algunos de los estudios incluidos, como el de Chien y cols. (Chien *et al*, 2015), no describen de manera específica los criterios utilizados para la detección de neoplasias cutáneas, y no se contó con la participación de dermatólogos en su diagnóstico, lo que sugiere su posible infradiagnóstico (por ejemplo, en el estudio mencionado, no se halló ninguna lesión a pesar de analizar más de 2500 trasplantes). Otro vacío identificado en la revisión es la no inclusión de lesiones precursoras, como las queratosis actínicas, salvo en un artículo (Isabella *et al*, 2024), a pesar de ser las precursoras de hasta el 65% de los casos de CEC primarios (Malveyhy *et al*, 2024). Asimismo, los estudios no dividen los CEC en *in situ* e invasores según la invasión o no de la membrana basal, lo cual es relevante para la evaluación del riesgo y el pronóstico de estas condiciones clínicas.

Estos datos en pacientes receptores de TPH contrastan con los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), en quienes la asociación con cánceres cutáneos está bien descrita (Berman *et al*, 2022; Rizvi *et al*, 2017), así como varios factores de riesgo identificados (Shope *et al*, 2023) e incluso herramientas de cribado específicas disponibles (Jambusaria-Pahlajani *et al*, 2019; Gómez-Tomás *et al*, 2023).

1.5.3. Justificación del proyecto de tesis

En definitiva, el cáncer cutáneo postTPH puede constituir un problema de salud importante. Sin embargo, carecemos de estudios contemporáneos, con amplia muestra y que incluyan pacientes con TPH autólogo y TPH alogénico, con todo tipo de indicaciones y que incluyan, además de los cánceres cutáneos, sus lesiones precursoras. El conocimiento de la incidencia, cronología y factores de riesgo de los distintos cánceres cutáneos postTPH es básico para planificar las apropiadas estrategias de diagnóstico y tratamiento. Por este motivo, en la presente Tesis Doctoral se pretende tener una visión actualizada de un aspecto relevante y de importancia creciente en una amplia serie de pacientes sometidos a TPH en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Con ello, se podría proporcionar una mejor orientación a los profesionales médicos involucrados en el procedimiento del TPH en relación con la toma de decisiones clínicas orientadas a la más eficaz prevención y tratamiento de los cánceres cutáneos postTPH.

2. HIPÓTESIS

El riesgo de cáncer cutáneo en los pacientes sometidos a TPH no está claramente definido y carecemos en la actualidad de recomendaciones precisas para un cribado eficiente en los pacientes con mayor riesgo. En esta tesis, se plantea la hipótesis de que la inmunosupresión y otros factores podrían incrementar el riesgo de cáncer cutáneo en los pacientes sometidos a TPH (hipótesis alternativa). Este hecho contrastaría con la hipótesis nula (no aumento del riesgo de cáncer cutáneo). Un detallado conocimiento del perfil epidemiológico y clínico de los cánceres cutáneos en los pacientes sometidos a TPH, así como la identificación de los factores de riesgo, podrían ser de notable ayuda para la implementación de medidas profilácticas y terapéuticas apropiadas para disminuir no solo su incidencia, sino también la morbilidad y mortalidad asociada con esta complicación.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de la tesis es realizar un análisis del cáncer cutáneo y sus precursores en una amplia serie de pacientes sometidos a TPH en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. La intención primigenia de dicho análisis es profundizar en el conocimiento de la morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer cutáneo posTPH, que pueda servir de base para la implementación de medidas preventivas y terapéuticas más eficaces. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la incidencia, cronología, distribución, características y tratamiento del cáncer cutáneo y sus precursores en una serie amplia de pacientes sometidos a TPH de una sola institución.
2. Identificar factores de riesgo de cáncer cutáneo y sus precursores.
3. Analizar la evolución y predisposición a desarrollar neoplasias y preneoplasias cutáneas sucesivas.
4. Proponer un algoritmo de cribado y seguimiento de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH.

4. METODOLOGÍA

4.1. Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes consecutivos adultos en los que se realizó un TPH entre enero 2007 y julio de 2023 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

4.2. Criterios de inclusión

- Pacientes con una enfermedad hematológica o no hematológica con indicación de un TPH como la mejor opción terapéutica.
- Edad del paciente igual o superior a 18 años.
- Realización del TPH entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2023.
- Consentimiento informado que fue redactado de acuerdo con las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

El protocolo para la realización del presente estudio, con el título: “Análisis de la utilidad e indicaciones del cribado de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos” (código de protocolo: CC-TPH), fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe el 28 de febrero de 2023.

4.3. Flujo de pacientes

Todos los pacientes diagnosticados de una preneoplasia y neoplasia cutánea fueron revisados en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. El flujo de estos pacientes a Dermatología tenía, principalmente, cuatro orígenes:

1. Interconsulta a Dermatología desde la Atención Primaria.
2. Derivación directa del servicio de Hematología por aparición de alguna lesión sospechosa durante su seguimiento postTPH.
3. Revisión de pacientes en consulta multidisciplinar de seguimiento postTPH (Hematología, Reumatología, Oftalmología, Ginecología y Dermatología) en la cual se aprecie alguna lesión cutánea.
4. Observación de alguna lesión sospechosa durante una revisión de otra especialidad en pacientes en seguimiento por otro motivo, por ejemplo,

pacientes con EICR cutánea o con algún tipo de infección.

Todos los pacientes con lesiones cutáneas sospechosas se revisaron en consulta hospitalaria del Servicio de Dermatología, especialmente en la consulta habilitada para el seguimiento de la EICR (Dr. Javier López Davia). Tras confirmar el diagnóstico, con una biopsia en sacabocados de la lesión en caso de dudas, el manejo terapéutico no difirió del manejo de las preneoplasias y neoplasias cutáneas de la población general (*Ver apartado 4.6.*).

4.4. Regímenes de acondicionamiento

En la Tabla 4.1, se muestran los regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH autólogo, así como sus indicaciones, esquemas y dosis.

Tabla 4.1. Regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH autólogo

Régimen	Indicaciones	Esquema y dosis
BEA	Leucemia aguda, SMD y SMP	Busulfán IV: 3,2 mg/kg/d, días -8, -7, -6 y -5 (dosis total 12,8mg/kg) Etopósido IV: 20 mg/kg/d, días -4 y -3 (dosis total 40 mg/kg) Ara-C IV: 3 g/m ² /12h, días -3 y -2 (dosis total 12 g/m ²) G-CSF SC: 10 µg/kg/d, días -9, -8, -7, -6, -5, -4, -3 y -2
MELFALAN 200	MM	Melfalan IV: 100 mg/m ² /d, días -3 y -2 (dosis total 200 mg/m ²)
BEAM	Síndromes linfoproliferativos	Carmustina IV: 300 mg/m ² /d, día -6 (dosis total 300 mg/m ²) Etopósido IV: 100 mg/m ² /12h, días -5, -4, -3 y -2 (dosis total 800 mg/m ²) Ara-C IV: 100 mg/m ² /12h, días -5, -4, -3 y -2 (dosis total 800 mg/m ²) Melfalan IV: 140 mg/m ² /d, día -1 (dosis total 140 mg/m ²)
TT-BCNU	LNH con afectación del SNC	Carmustina IV: 400 mg/m ² /d, día -6 (dosis total 400 mg/m ²) Tiotepa IV: 5 mg/kg/d, días -5 y -4 (dosis total 10 mg/kg)

Régimen	Indicaciones	Esquema y dosis
BEAM-ATG	Esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes	Carmustina IV: 300 mg/m ² /d, día -6 (dosis total 300 mg/m ²) Etopósido IV: 100 mg/m ² /12h, días -5, -4, -3 y -2 (dosis total 800 mg/m ²) Ara-C IV: 100 mg/m ² /12h, días -5, -4, -3 y -2 (dosis total 800 mg/m ²) Melfalan IV: 140 mg/m ² /d, día -1 (dosis total 140 mg/m ²) ATG IV: 3,75 mg/kg/d, días +1 y +2 (dosis total 7,5 mg/kg)
CY-ATG	Esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes	Ciclofosfamida IV: 50 mg/kg/d, días -5, -4, -3 y -2 (dosis total 200 mg/kg) ATG IV: 0,5 mg/kg/d, día -5; 1 mg/kg/d, día -4 (dosis total 7,5 mg/kg); 1,5 mg/kg/d, días -3, -2 y -1 (dosis total 6mg/kg)
Carbo-PE	Tumores germinales	Carboplatino IV: 700 mg/m ² /d, días -5, -4 y -3 (dosis total 2100 mg/m ²) Etoposido IV: 750 mg/m ² /d, días -5, -4 y -3 (dosis total 2250 mg/kg)

Ara-C: arabinósido de citosina (citarabina); ATG: globulina antitimocítica; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IV: administración intravenosa; LNH: linfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; SNC: sistema nervioso central

En la Tabla 4.2, se muestran los regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH alogénico según el tipo de donante y fuente de progenitores, así como sus indicaciones, esquemas y dosis.

Tabla 4.2. Indicaciones, fármacos y dosis de los tipos de acondicionamiento en el TPH alogénico

Régimen	Donante	Indicaciones	Esquema y dosis
BU-FLU	Hermano idéntico	LMA, SMD y SMP	Busulfán IV: 3,2 mg/m ² /d, días -6, -5, -4 y -3 (dosis total 12,8mg/kg) Fludarabina IV: 40 mg/m ² /d, días -6, -5, -4 y -3 (dosis total 160 mg/m ²)

Régimen	Donante	Indicaciones	Esquema y dosis
TT-BU-FLU	Hermano idéntico, DNE, familiar haploidéntico	Todas indicaciones excepto AA	Tiotepa IV: 5 mg/kg/d, días -7 y -6 (dosis total 10 mg/kg) Busulfán IV: 3,2 mg/m ² /d, días -5, -4 y -3 (dosis total 9,6mg/kg) Fludarabina IV: 50 mg/m ² /d, días -5, -4 y -3 (dosis total 150 mg/m ²)
TBI12-FLU	Hermano idéntico, DNE, familiar haploidéntico	LLA	TBI: 4Gy/d, días -3, -2 y -1 (dosis total 12G) Fludarabina IV: 50 mg/m ² /d, días -5, -4 y -3 (dosis total 150 mg/m ²)
CY-ATG-R	Hermano idéntico	AA o anemia de Fanconi	Ciclofosfamida IV: 50 mg/kg/d, días -7, -6, -5 y -4 (dosis total 200 mg/kg) ATG IV: 2mg/kg/d, días -4, -3 y -2 (dosis total 6 mg/kg) Rituximab: 200mg monodosis, día -1 (dosis total 200mg)
FLU-CY-ATG-TBI	DNE, familiar haploidéntico	AA o anemia de Fanconi	Fludarabina IV: 30 mg/m ² /d, días -6, -5, -4, -3 y -2 (dosis total 150 mg/m ²) Ciclofosfamida IV: 14,5 mg/kg/d, días -6 y -5 (dosis total 29 mg/kg) ATG IV: 2mg/kg/d, días -9, -8 y -7 (dosis total 6 mg/kg) TBI: 200 cGY monodosis, día -1 (dosis total 200 cGY) Rituximab: 200mg monodosis, día -1 (dosis total 200mg)

AA: anemia aplásica; ATG: globulina antitímocítica; DNE: donante no emparentado; IV: administración intravenosa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; TBI: *total body irradiation* (irradiación corporal total); TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical.

Los regímenes de acondicionamiento en el TPH alogénico pueden clasificarse en mieloablativos y no mieloablativos (Tabla 4.3). Ambos se diferencian principalmente en su intensidad y objetivos. El acondicionamiento mieloablativo emplea regímenes de alta intensidad, con el objetivo de destruir completamente la médula del receptor (mieloablación). Con el objetivo de reducir la toxicidad del acondicionamiento en pacientes mayores o con comorbilidades, las dosis de los fármacos administrado durante el acondicionamiento se atenúan en lo que se denominan esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida. En el otro lado del espectro está el acondicionamiento no mieloablativo. Es un régimen menos intensivo que no destruye completamente la médula ósea del receptor, permitiendo una coexistencia temporal entre las células madre del receptor y las del donante (quimerismo mixto). Con este segundo enfoque, hay una menor toxicidad, pero puede haber mayor riesgo de recaída si las células del injerto no logran eliminar la enfermedad del receptor. En nuestro centro, los acondicionamientos no mieloablativos prácticamente no se utilizan, excepto en el caso de la anemia aplásica. Los esquemas mieloablativos se reparten aproximadamente a partes iguales entre los de intensidad reducida y los de dosis plenas de mieloablación.

Tabla 4.3. Acondicionamiento mieloablativo vs. no mieloablativo en el TPH alogénico

Característica	Mieloablativo	No mieloablativo
Objetivo principal	Erradicar la enfermedad, eliminar la médula ósea del receptor y prevenir el rechazo del injerto	Inmunosupresión suficiente para injertar y permitir el efecto injerto contra tumor
Destrucción de la médula	Completa	Parcial
Dependencia del efecto injerto contra tumor	Sí, crucial para eliminar células tumorales restantes	Sí, crucial para el control a largo plazo de la enfermedad
Regímenes típicos	Altas dosis de busulfán, ciclofosfamida	Fludarabina, dosis bajas de busulfán
Grado de inmunosupresión	Intenso	Moderado
Riesgo de infecciones	Alto	Moderado
Indicaciones comunes	Pacientes jóvenes y saludables	Pacientes mayores, frágiles o con comorbilidades

Tiempo de recuperación	Prolongado (semanas a meses) por la mieloablación completa	Más corto
Riesgo de EICR	Alto	Moderado
Toxicidad sistémica	Alta	Moderada
Efecto antitumoral	Quimioterapia + efecto injerto contra tumor	Principalmente injerto contra tumor
Riesgo de recaída	Menor	Mayor (dependiente del injerto)

EICR: enfermedad injerto contra receptor

Para la prevención de crisis epilépticas asociadas a las dosis altas de busulfán, se administró sistemáticamente profilaxis con fenitoína a todos los pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento con este agente quimioterápico.

4.5. Manejo clínico de la EICR

4.5.1. Diagnóstico y clasificación de la EICR aguda

Se utilizaron los criterios estándar para el diagnóstico y clasificación de la EICR aguda. En la Tabla 4.4, se muestran los criterios clínicos para el estadiaje de la EICR aguda cutánea, hepática e intestinal. El cálculo de la superficie se realizó empleando la regla de los nueves de Wallace para adultos: cabeza 9%, brazos 18% (9% para la cara anterior y posterior de cada brazo), torso 36% (9% tórax anterior, 9% tórax posterior, 9% abdomen anterior, 9% abdomen posterior), piernas 36% (4,5% para cada sección anterosuperior, anteroinferior, posterosuperior, posteroinferior de cada pierna). La palma de la mano representa el 1% de la superficie corporal total (SCT).

Tabla 4.4. Estadios clínicos de la EICR aguda

Estadio	Piel (exantema maculopapular)	Hígado (bilirrubina)	Gastrointestinal (diarrea)
1 (+)	< 25% SCT	2 – 3 mg/dl	500 – 1000 ml/d y/o náuseas/vómitos persistentes
2 (++)	25 – 50% SCT	3,1 – 6 mg/dl	1000 – 1500 ml/d
3 (+++)	Eritrodermia generalizada	6,1 – 15 mg/dl	> 1500 ml/día
4 (++++)	Eritrodermia con ampollas y/o descamación	> 15 mg/dl	Hemorragia digestiva y/o íleo y/o dolor abdominal intenso

SCT: superficie corporal total

En función del grado de afectación cutánea, hepática, gastrointestinal o del estado general, obtenemos el estadiaje de la EICR aguda global (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Grados de la EICR aguda global

Grado global	Piel	Hígado	Gastrointestinal	Estado general
0	0	0	0	0
I	+/++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++/+++	++/+++	++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

4.5.2. Diagnóstico y clasificación de la EICR crónica

Al igual que la EICR aguda, la EICR crónica puede afectar a múltiples órganos y sistemas y con diferente gravedad (Tabla 4.6). En función de la combinación de los órganos afectados y de su gravedad, se establece la gravedad global del National Institute of Health (NIH) de la EICR crónica [Tabla 4.7, (Jagasia *et al*, 2015)].

Tabla 4.6. Valoración de la gravedad de la EICR crónica por órganos (basado en NIH 2014)

Puntuación	0	1	2	3
Estado general	Asintomático y totalmente activo ECOG: 0 KPS: 100%	Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante ECOG: 1 KPS: 80-90%	Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del tiempo ECOG: 2 KPS: 60 – 70%	Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama ECOG: 3-4 KPS: <60%
Piel	No síntomas	<18% SCT afectada sin esclerosis	19 – 50% SCT afectada sin esclerosis Esclerosis superficial (se puede pellizcar)	>50% SCT afectada sin esclerosis Esclerosis profunda Limitación movilidad Ulceración
Ojos	No síntomas	Sequedad ocular leve que no afecta a vida cotidiana (lágrimas ≤3/día)	Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (lágrimas >3/día) sin pérdida de agudeza visual	Sequedad ocular grave que afecta la actividad cotidiana (dolor) Incapacidad laboral por síntomas oculares Pérdida de agudeza visual

Puntuación	0	1	2	3
Gastrointestinal	No síntomas	Síntomas sin pérdida de peso (<5%)	Síntomas con pérdida de peso (5 – 15%) o diarrea moderada sin interferencia significativa con actividades de vida diaria	Síntomas con pérdida de peso >15% Requerimiento de aportes calóricos adicionales Dilatación esofágica Diarrea grave con interferencia significativa en vida diaria
Hígado	Función hepática normal	Bilirrubina normal con ALT 3-5 superiores al LSN o FA ≥3 superior al LSN	Bilirrubina elevada, pero <3 mg/dl ALT >5 superior al LSN	Bilirrubina total >3 mg/dl
Pulmón	No síntomas FEV1 >80%	Disnea al subir un tramo de escalera FEV1 60-79%	Disnea al caminar sobre llano FEV1 40 – 59%	Disnea de reposo, con requerimientos de oxígeno FEV1 <39%
Aparato locomotor	No síntomas	Rigidez leve de extremidades, rango de movimiento normal o reducción leve sin afectar a actividades diarias	Rigidez, contracturas o fascitis con moderada limitación funcional	Contracturas con significativa limitación del rango de movimiento (incapaz de calzarse, etc.)
Genital	No síntomas	Signos leves y mujeres con o sin molestias a la exploración	Signos moderados y con posibilidad de molestias a la exploración	Signos graves con o sin molestias a la exploración

ALT: alanina aminotransferasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FA: fosfatasa alcalina; FEV1: fracción espiratoria máxima en 1 segundo en espirometría; KPS: Karnofsky Performance Status; LSN: límite superior de la normalidad; SCT: superficie corporal total

Tabla 4.7. Gradación del *NIH* de la EICR crónica

EICR crónica leve
- 1 o 2 órganos afectados sin deterioro funcional clínicamente significativo (grado máximo 1), y - Pulmón grado 0
EICR crónica moderada
- 3 o más órganos sin deterioro funcional clínicamente significativo (grado máximo 1), o - Al menos un órgano (no pulmón) con deterioro funcional clínicamente significativo (grado 2) o pulmón grado 1
EICR crónica grave
- Al menos 1 órgano con deterioro funcional mayor (grado 3), o - Pulmón grados 2 – 3

4.5.3. Profilaxis de la EICR

La EICR aguda es una de las mayores complicaciones tras el TPH alogénico y tiene un importante impacto en la morbilidad y mortalidad. Para la prevención de la EICR aguda, se emplean medidas no farmacológicas y medidas farmacológicas.

4.5.3.1. Medidas no farmacológicas

Las medidas no farmacológicas más importantes para la prevención de la EICR aguda son:

- **Selección de donante:** seleccionar siempre que sea posible donantes jóvenes, varones y, en caso de DNE adulto, los de mayor compatibilidad HLA por alta resolución.
- **Depleción linfocitos T del inóculo:** probablemente la forma más eficaz de prevención de la EICR, pero asociada a mayor riesgo de recaída y fallo de injerto. Esta técnica queda reservada para casos de:
 - TPH alogénico de sangre periférica para tratamiento de anemia aplásica por bajo riesgo de recaída.
 - TPH alogénico en otras situaciones con riesgo muy elevado de EICR.

4.5.3.2. Medidas farmacológicas

En cuanto a las medidas farmacológicas, la profilaxis fue distinta según el tipo de TPH y la indicación realizada (Tabla 4.8). Desde 2017, el esquema de profilaxis de la EICR utilizado con ciclofosfamida, sirolimus y micofenolato de mofetilo fue generalizado a todo tipo de trasplantes en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, independientemente de su intensidad y del parentesco, salvo para trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU).

Tabla 4.8. Profilaxis farmacológica de la EICR aguda

Régimen	Esquema y dosis	Tipo de donante
CY-PT + Sir + MMF	Ciclofosfamida IV: 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 Sirolimus: dosis escalada hasta alcanzar niveles plasmáticos entre 5-15 ng/ml, días +5, +6, +7 y +8 Micofenolato de mofetilo: 1g/8h/12h PO, días +5 hasta +35[^]	TPH de médula ósea y de sangre periférica no manipulada de donante familiar o no emparentado HLA compatibles y de donante haploidéntico
CY-PT + Tac + MMF	Ciclofosfamida IV: 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 Tacrolimus: 0,03mg/kg/d IV día +5 hasta tolerancia oral que pasa a PO hasta alcanzar niveles plasmáticos entre 5 – 15 ng/ml. Desde +90 se inicia reducción hasta suspensión en el día +110 si posible (en ausencia de EICR) Micofenolato mofetilo: 1g/8h/12h PO, días +5 hasta +35[^]	TPH de médula ósea y de sangre periférica no manipulada de donante familiar o no emparentado HLA compatibles y de donante haploidéntico. Su uso queda limitado a aquellos casos que no puedan recibir CY-PT + Sir + MMF, como por ejemplo pacientes con elevado riesgo de SOS por haber recibido inotuzumab previo
CY-PT + CsA + MMF	Ciclofosfamida IV: 50 mg/kg/d IV, días +3 y +4 Ciclosporina A: 2 mg/kg/12h IV día +5, seguido de 1,5mg/kg/12h IV día +6 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200 – 400 ng/ml. Desde +90 se inicia reducción hasta suspensión en el día +110 si posible (en ausencia de EICR) Micofenolato mofetilo: 1g/8h/12h PO, días +5 hasta +35[^]	TPH de médula ósea y de sangre periférica no manipulada a partir de donante familiar haploidéntico Su uso quedará limitado a aquellos casos que no puedan recibir CY-PT + Sir + MMF ni CY-PT + Tac + MMF
MTX + CsA	Metotrexato (curso corto): 15 mg/m² IV día +1, 10 mg/m² IV días +3 y +6 Ciclosporina A: 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +90 se inicia reducción hasta suspensión en el día +110 si posible (en ausencia de EICR)	Su uso quedará limitado a aquellas situaciones en las que esté contra-indicada la utilización de CY-PT o aquellas comentadas en sesión clínica.
CsA + PDN (ciclo largo*)	Ciclosporina A: 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1 y posteriormente 1,5 mg/kg/12h IV de +2 hasta tolerancia oral que pasa a PO, para alcanzar niveles plasmáticos entre 200-400 ng/ml. Desde +90 se inicia reducción hasta	TPH de sangre periférica con selección CD34+ para tratamiento de la aplasia medular

Régimen	Esquema y dosis	Tipo de donante
	suspensión en el día +110 si posible (en ausencia de EICR) Prednisona (curso largo): 0,5 mg/kg IV de +7 a +14; 1 mg/kg IV de +15 a +28; 0,8 mg/kg PO de +29 a +42; 0,5 mg/kg PO de +43 a +56; 0,2 mg/kg PO de +57 a +119; 0,1 mg/kg PO de +120 a +180	TSCU con acondicionamiento de intensidad reducida para el tratamiento de la aplasia medular
Tac + MMF	Tacrolimus: 0,03mg/kg/d IV día +5 hasta tolerancia oral que pasa a PO hasta alcanzar niveles plasmáticos entre 5-15 ng/ml. Desde +90 se inicia reducción hasta suspensión en el día +110 si posible (en ausencia de EICR) MMF: 1g/8h PO de día -3 hasta +60 y suspender salvo presencia de EICR	TPH de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado.

CY-PT: ciclofosfamida postrasplante; EICR: enfermedad injerto contra receptor; IV: administración intravenosa; MMF: micofenolato de mofetilo; PO: posología oral; Sir: sirolimus; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal; Tac: tacrolimus; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical

*Prednisona (curso corto): 1 mg/kg IV de +14 a +28

^En caso de EICR, MMF se mantiene más allá del día +35

4.5.4. Tratamiento de la EICR aguda

Los pacientes que desarrollaron EICR aguda recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/d IV durante dos semanas, pasando posteriormente a 1 mg/kg/d en una dosis matutina durante 14 días. Si hubiera habido una respuesta se comenzó en este punto reducción de dosis intentando pasar a vía oral si fuese posible. Se consideró el tratamiento con 1 mg/kg/d de prednisona en dosis única matutina en pacientes con EICR aguda grado 2 con:

- Síntomas del tracto gastrointestinal superior (anorexia, náuseas, vómitos atribuidos a la EICR).
- Exantema cutáneo con afectación <50% de la SCT.
- Ausencia de disfunción hepática.
- Ausencia de afectación gastrointestinal baja.

La evaluación de la respuesta a la EICR se realizó todos los días. Si se observó progresión al tercer día o falta de respuesta al séptimo día, se pasó a tratamiento de segunda línea. Si se observó respuesta completa o parcial, se inició reducción de los corticoides en el día 14 de haberlos iniciado. En pacientes con fallo a tratamiento de primera línea, se consideraron otros tratamientos. En segunda línea, se priorizó la inclusión de los pacientes en ensayo clínico siempre que estuviera disponible. En caso

de no encontrarse ningún ensayo, se optó por ruxolitinib o fotoaféresis extracorpórea, en función del tipo de afectación. En la Tabla 4.9 se resume el tratamiento de la EICR aguda.

Tabla 4.9. Tratamiento de la EICR aguda

Tratamiento de la EICR aguda
Primera línea: metilprednisolona 2 mg/kg/día. Metilprednisolona 1 mg/kg/día si afectación exclusivamente cutánea de grado ≤ 2. Segunda línea: • Si disponible, inclusión en ensayo clínico de forma prioritaria. • Si afectación gastrointestinal, hepática o cutánea grado 4: ruxolitinib 10mg/12h VO • Si afectación exclusivamente cutánea inferior o igual a grado 3: fotoaféresis extracorpórea Tercera línea: • Si afectación gastrointestinal: infliximab 10mg/kg/semanal durante 4 semanas • Si afectación cutánea: fotoaféresis extracorpórea Otras líneas: ATG, ibrutinib, anti-CD3, anti R-IL2, pentostatina, etc. se adoptarán tras decisión individualizada en sesión clínica

ATG: anti-timoglobulina; CD: cluster de diferenciación; IL: interleucina; R: receptor; VO: vía oral

Además de estas medidas, se realizaron otras medidas en los pacientes con EICR aguda, como la adecuación del soporte nutricional al contexto del paciente, los cuidados de la piel junto al servicio de Dermatología y la profilaxis antimicrobiana (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Profilaxis antimicrobiana en pacientes con EICR aguda

Profilaxis antimicrobiana en pacientes con EICR aguda
Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800mg/12h 2 días por semana durante 6 meses. Letermovir 480mg/24h en pacientes sin ciclosporina, CMV positivo y cualquier dosis de corticoides. Posaconazol 300mg/24h como profilaxis antifúngica.*^ Igs IV 500mg/kg/mes hasta día +100 en pacientes con infecciones respiratorias graves o de repetición.

CMV: citomegalovirus; EICR: enfermedad injerto contra receptor aguda; Ig: inmunoglobulina

* La profilaxis estándar con posaconazol se estableció en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde 2016. Previamente, el tratamiento profiláctico de elección de infecciones fúngicas era voriconazol 200mg/12h.

^ Si el paciente ya estaba recibiendo otra profilaxis para hongos filamentosos (voriconazol o itraconazol), se mantuvo la misma para evitar variaciones bruscas de los inmunosupresores.

4.5.5. Tratamiento de la EICR crónica

Todos los últimos martes de cada mes se realizó una consulta presencial multidisciplinaria formada por un ginecólogo, un oftalmólogo, un reumatólogo, un dermatólogo y un hematólogo. El objetivo fue valorar casos de manejo difícil que requiriesen ajuste local por parte de varios especialistas. Concretamente, se presentaban los siguientes pacientes:

- Con signos o síntomas dudosos no definitorios de EICR crónica, para acelerar el diagnóstico.
- Con diagnóstico de EICR crónica y pudiera ser controvertido el inicio de tratamiento sistémico.
- Con mala evolución a pesar de primera línea de tratamiento sistémico.
- Con difícil control a pesar de varias líneas de tratamiento sistémico.
- Revisiones de pacientes anteriores en caso de que fuera precisa reevaluación.

Los pacientes que desarrollaron EICR crónica fueron tratados de primera línea con un tratamiento u otro en función de la gravedad de la enfermedad:

- EICR crónica leve: tratamiento tópico y sintomático. Valorar reintroducir inmunosupresión de base.
- EICR crónica moderado/grave: tratamiento sistémico con prednisona 1mg/kg/día y la inmunosupresión de base (generalmente sirolimus, a dosis ajustada hasta llegar a 8-16 ng/ml de niveles en sangre).

Para valorar la respuesta se compararon entre sí las manifestaciones de la EICR crónica en dos momentos en el tiempo y se determinó la magnitud del cambio (Tabla 4.11).

Tabla 4.11. Criterios de respuesta en EICR crónica

Criterios de respuesta en EICR crónica
Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones de la EICR-C. Esta categoría no puede aplicarse a los órganos con lesiones irreversibles. Respuesta parcial: mejora en al menos un órgano o sitio, sin progresión en cualquier otro. Progresión: para piel, ojos y tracto GI, empeoramiento ≥ 1 punto en la escala de 0 a 3, a excepción de un cambio de 0 – 1. Para afectación pulmonar, empeoramiento de la FEV1 $\geq 10\%$ cuando el FEV1 final sea $< 65\%$. Respuesta mixta: respuesta completa o respuesta parcial en por lo menos 1 órgano con progresión en otro órgano. Sin cambios: resultados que no cumplen criterios para respuesta completa, respuesta parcial, respuesta mixta o progresión.

En pacientes con EICR crónica y mala respuesta al tratamiento de primera línea, se consideraron otros tratamientos (Tabla 4.12).

Tabla 4.12. Tratamiento de la EICR crónica refractaria a primera línea

Tratamiento de la EICR crónica refractaria
Segunda línea: • Si hay un ensayo clínico disponible, priorizar el reclutamiento. • Si no hay ensayo clínico y se manifiesta como una afectación mucocutánea aislada o infecciones no controladas, valorar fotoaféresis extracorpórea. • En el resto de los casos, ruxolitinib 10 mg/12h. Tercera línea: tratamiento individualizado en función de las necesidades del paciente con alguna de las siguientes opciones: • Ensayo clínico • Fotoaféresis extracorpórea • Belumosudil • Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) • Rituximab • Imatinib

4.6. Definición y manejo diagnóstico-terapéutico de las lesiones

4.6.1. Queratosis actínica

Proliferación displásica de queratinocitos epidérmicos que no afecta al espesor completo de la epidermis. Suelen ser múltiples y se presentan como máculas, pápulas o placas hiperqueratósicas con un fondo eritematoso de predominio en áreas expuestas a radiación solar. Alrededor, suele haber una zona de daño multifocal de atipia subclínica denominado campo de cancerización (Figura 4.1).

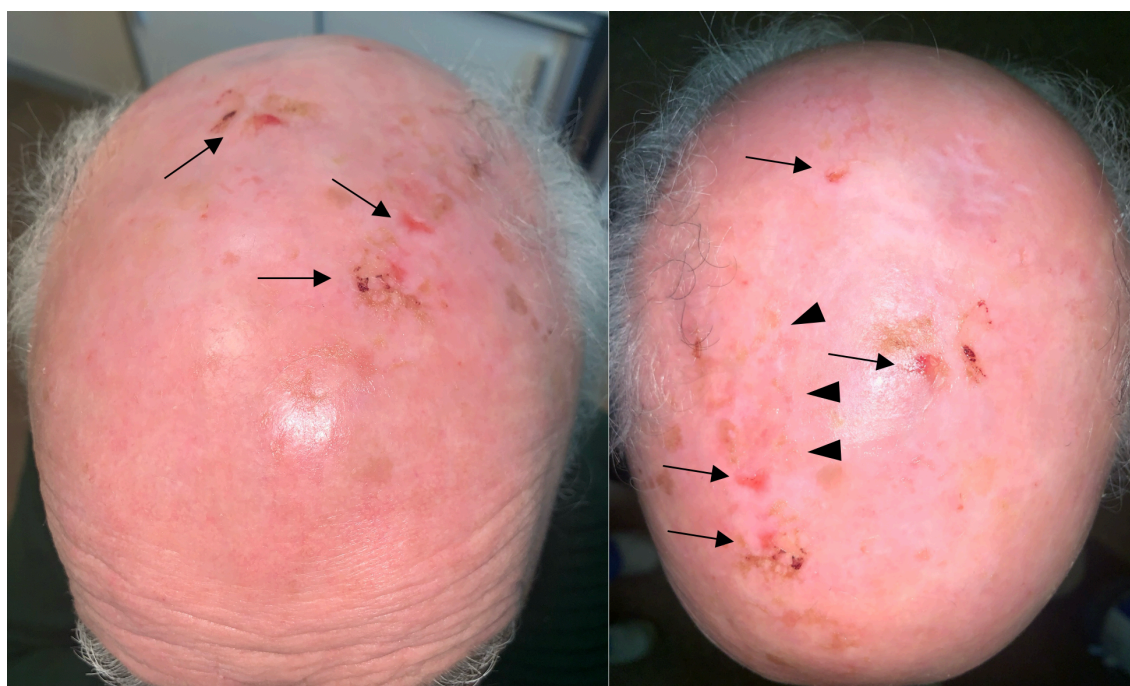


Figura 4.1. Queratosis actínicas (flechas negras) y campo de cancerización (cabezas de flechas negras)

En la Figura 4.2, se muestra el esquema del procedimiento diagnóstico y terapéutico de las queratosis actínicas llevado a cabo en nuestro centro. Su diagnóstico se realizó de forma clínica. Únicamente se practicó una biopsia confirmatoria en caso de dudas diagnósticas con otras entidades. Se consideró a la crioterapia con nitrógeno líquido como tratamiento de elección para las lesiones individuales y al 5-fluoruracilo al 4% como tratamiento de elección para el campo de cancerización. En los pacientes más frágiles o con menos campo de cancerización, se consideraron otros tratamientos de campo con menos reacción, como la terapia fotodinámica, la tirbanibulina o el diclofenaco.

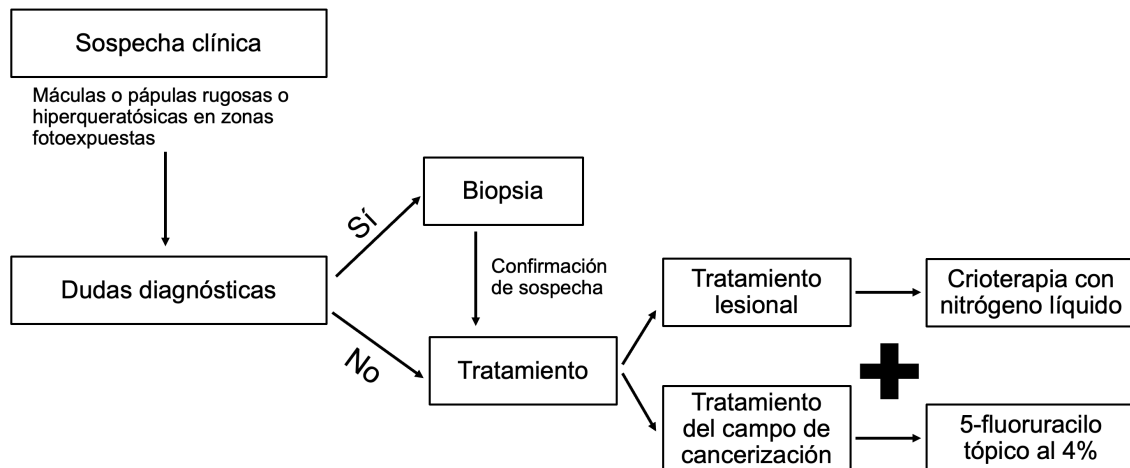


Figura 4.2. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico de las queratosis actínicas en nuestro centro

4.6.2. *Carcinoma escamoso in situ*

También denominado enfermedad de Bowen, consiste en una proliferación displásica de queratinocitos epidérmicos que afecta al espesor completo de la epidermis, pero sin rebasar la membrana basal epidérmica. Al igual que las queratosis actínicas, presenta potencial invasión en profundidad hacia un carcinoma escamoso invasor. Suele presentarse como placas eritemato-costrosas, bien delimitadas, de predominio en áreas fotoexpuestas especialmente en cara, orejas, cuello y manos (Figura 4.3). Sin embargo, también es posible que aparezca en zonas más desprotegidas de la radiación solar, como la mucosa peneana (eritroplasia de Queyrat). En la Figura 4.4, se muestra el esquema del procedimiento diagnóstico-terapéutico del carcinoma escamoso *in situ* llevado a cabo en nuestro centro. Su diagnóstico se realizó de forma clínica, practicándose una biopsia en caso de dudas diagnósticas. La cirugía fue el tratamiento de elección, reservándose otras opciones para los pacientes no operables, como la terapia fotodinámica, el 5-fluoruracilo, el imiquimod, el criocuretaje vigoroso o la electrocoagulación más curetaje, en función de las características de la lesión y del paciente.

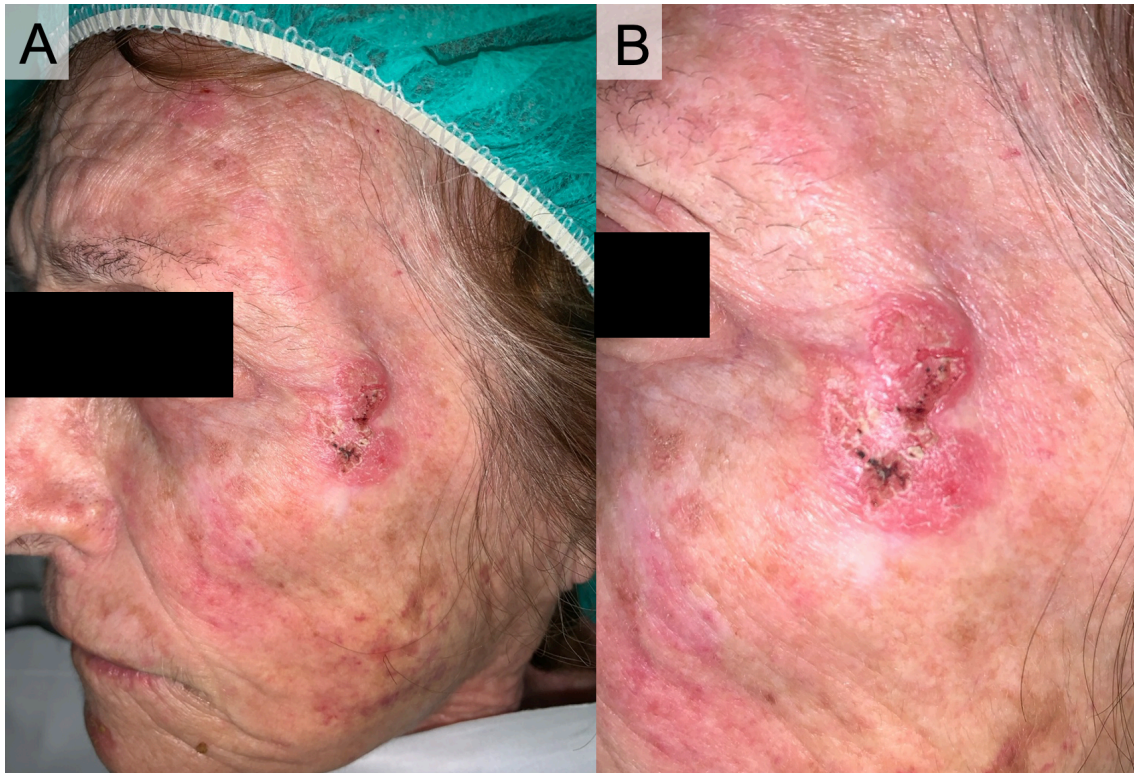


Figura 4.3. Placa eritematocostrosa e hiperqueratósica con diagnóstico histopatológico posterior confirmado de enfermedad de Bowen en mejilla izquierda alta

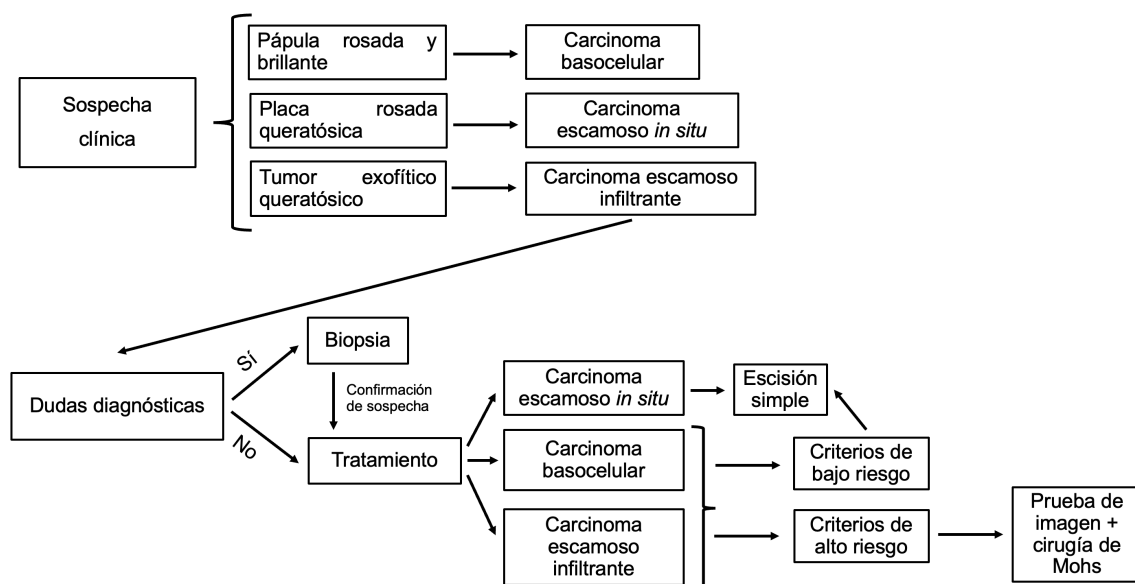


Figura 4.4. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico realizado del carcinoma escamoso *in situ*, carcinoma escamoso invasor y carcinoma basocelular en nuestro centro

4.6.3. Carcinoma escamoso invasor

Neoplasia cutánea caracterizada por la proliferación de células escamosas de la epidermis que progresa y rebasa la membrana basal dermoepidérmica, invadiendo estructuras en profundidad. A diferencia del carcinoma escamoso *in situ*, el CEC suele presentar ulceración y es de superficie papulonodular, papilomatosa o exofítica (Figura 4.5). En nuestro estudio, se incluyeron tanto los CEC cutáneos como los de mucosa oral y genital. En la Figura 4.4, se muestra un esquema del procedimiento diagnóstico y terapéutico del CEC llevado a cabo en nuestro centro. Su diagnóstico fue clínico, realizándose una biopsia en caso de dudas diagnósticas. En función de sus características clínicas o histológicas y siguiendo principalmente los criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), se clasificó al CEC en dos subgrupos: bajo y alto riesgo (Tabla 4.13). Así, se realizó cirugía con escisión convencional y márgenes de 4 a 6 mm en tumores de bajo riesgo, empleando la radioterapia como una alternativa en casos no operables. En tumores de alto riesgo, se prefirió la cirugía con control de márgenes (cirugía de Mohs) a la cirugía convencional (alternativa, realizándose en esos casos extirpación con márgenes mínimos de 1 cm), preferiblemente con una prueba de imagen (ecografía ganglionar y/o tomografía computerizada) previa para delimitar la lesión. En pacientes con enfermedad metastásica, se realizó tratamiento con inmunoterapia (específicamente con pembrolizumab, agente anti *Programmed Death Receptor 1* -PD-1-) por parte de oncología.



Figura 4.5. Carcinoma escamoso invasor en el dorso de la mano derecha

Tabla 4.13. Criterios de bajo y alto riesgo del carcinoma escamoso cutáneo empleados en nuestro centro [Modificado de (Schmults *et al*, 2023)]

Criterios de alto riesgo del carcinoma escamoso invasor
Se considera de alto riesgo la presencia de cualquiera de los siguientes criterios: Criterios clínicos: - Tamaño ≥ 4 cm (≥ 1 cm en labio inferior) - Aparición de tumor sobre lesión crónica* Criterios histológicos: - Invasión en profundidad ≥ 6 mm - Invasión más allá del tejido celular subcutáneo - Invasión linfática - Invasión vascular - Invasión perineural[^] - Tumor <i>budding</i> grado 3^{''} - Pobre diferenciación - Desmoplasia

*Se incluyeron carcinomas escamosos sobre lesiones previas: cicatriz crónica/herida crónica/quemadura previa/radioterapia previa

[^]Definida como invasión de filetes nerviosos $\geq 0,1$ mm y/o afectación a nervios profundos y/o visualización radiológica de nervios afectados

^{''}Se definió tumor *budding* o gemación tumoral como la presencia de células aisladas o grupos de hasta 4 células en el frente invasor de los carcinomas. Sólo se incluyó el grado 3 (≥ 10 grupos o *buds*)

4.6.4. Carcinoma basocelular

Neoplasia cutánea caracterizada por la proliferación de células basales de la epidermis. Se trata de la neoplasia cutánea más frecuente. Se presenta típicamente como una pápula o placa perlada de predominio en zonas de exposición solar (Figura 4.6). Los pacientes suelen referir una “herida” o “úlceras” que no cura o es sangrante al mínimo roce. En la Figura 4.4, se muestra un esquema del procedimiento diagnóstico y terapéutico del CBC llevado a cabo en nuestro centro. El diagnóstico se realizó de forma clínica, únicamente practicándose biopsia en caso de dudas diagnósticas. Se estratificó posteriormente en CBC de bajo o de alto riesgo según criterios clínicos e histológicos, la mayoría tomados de la guía NCCN presente (Tabla 4.14.). El tratamiento de elección fue la extirpación quirúrgica con márgenes libres. En tumores de bajo riesgo, se incluyó un margen de 2-4 mm. En tumores de alto riesgo, la opción preferida fue la cirugía con control de márgenes (Mohs). En pacientes no operables o, con márgenes positivos

después de la cirugía (CBC avanzado), se prefirió la reextirpación o, en casos alternativos la radioterapia, el seguimiento estrecho o, excepcionalmente, los fármacos inhibidores de la vía de señalización *hedgehog* (sonidegib o vismodegib).

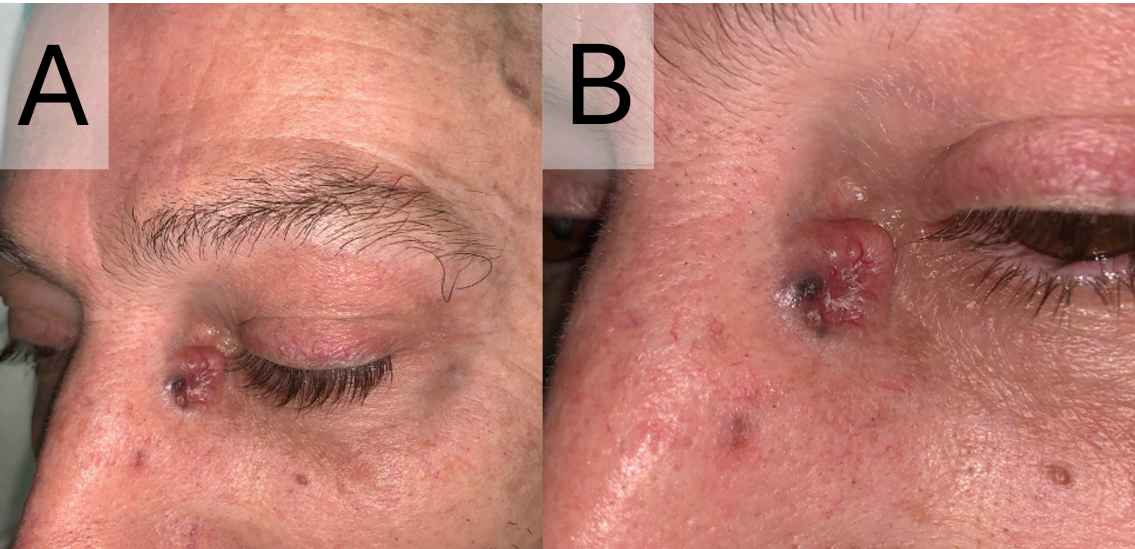


Figura 4.6. Carcinoma basocelular en canto interno de ojo izquierdo. Placa perlada bien delimitada de 1,3x1 cm

Tabla 4.14. Criterios de bajo y alto riesgo del carcinoma basocelular empleados en nuestro centro [Modificado de (Schmults *et al*, 2023)]

Factor de riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Localización/tamaño	Tronco o extremidades <2 cm	Tronco o extremidades ≥2 cm
		Cabeza, cuello, manos, pies, pretibial, anogenital cualquier tamaño
Delimitación tumoral	Bien delimitado	Mal delimitado
Primario vs. recurrente	Primario	Recurrente
Inmunodepresión	No	Sí
Localización en zona previa de radioterapia	No	Sí
Hallazgos histológicos agresivos	Nodular o superficial	Agresivo*
Afectación perineural	No	Sí

*Basoescamoso, infiltrativo, morfeiforme, micronodular, subgaleal o carcinosarcomatoso en cualquier zona del tumor

4.6.5. Melanoma

Neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de melanocitos. Puede ocurrir tanto en la piel (>90% de los casos) como en otros órganos, como ojos, leptomeninges, tracto gastrointestinal y mucosa oral, genital o nasosinusal. Clínicamente, se presenta como una mancha marronácea hiperpigmentada, policrómica, de diámetro superior a 6 mm y bordes irregulares (Figura 4.7). En la Figura 4.8, se muestra un esquema del procedimiento diagnóstico y terapéutico del melanoma llevado a cabo en nuestro centro. El diagnóstico inicial del melanoma se realizó de forma clínica. Ante la mínima sospecha, se practicó su extirpación con margen mínimo (1 ó 2 mm). En función del índice de Breslow (medida de grosor del melanoma), se realizó una ampliación de 0,5, 1 ó 2 cm. Posteriormente, a los pacientes con melanomas con un espesor $\geq 0,8$ mm de índice de Breslow o con ulceración, se les practicó una biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). En pacientes con afectación locorregional no abordable quirúrgicamente o con afectación metastásica, se realizó un tratamiento sistémico con fármacos dirigidos (inhibidores de las proteínas BRAF o de MEK combinados) o con inmunoterapia (con agentes anti PD-1 o anti *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4* -CTLA-4-), en función del tipo de paciente.

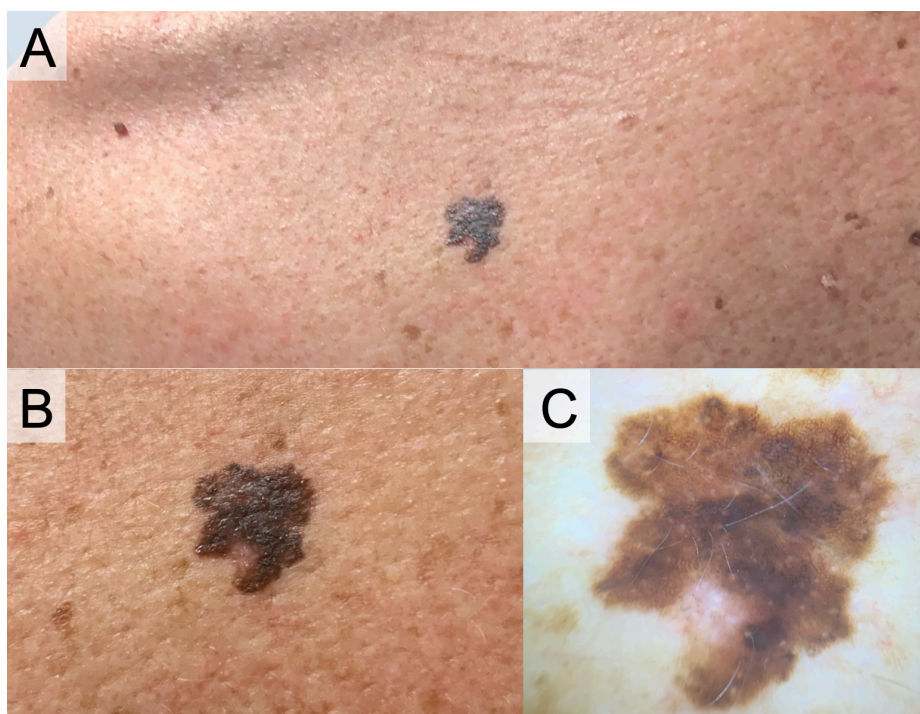


Figura 4.7. Melanoma de extensión superficial en la espalda. Mancha hiperpigmentada, asimétrica, de bordes irregulares y policroma

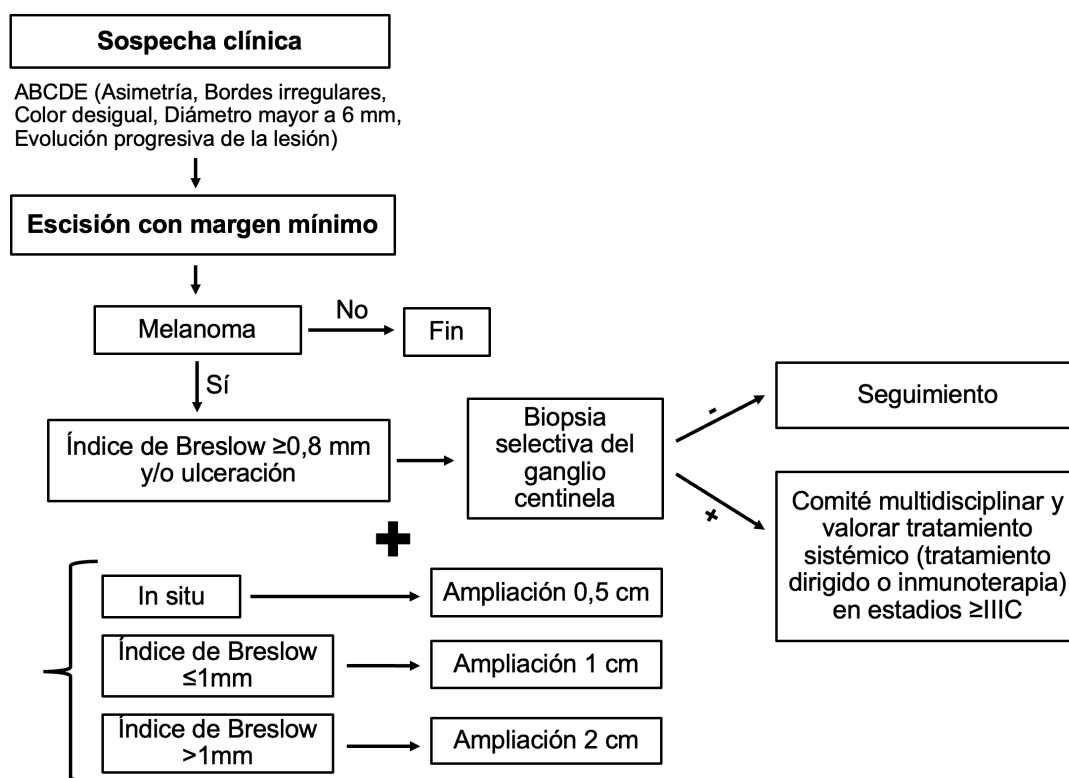


Figura 4.8. Esquema de manejo diagnóstico-terapéutico del melanoma en nuestro centro

4.6.6. Otros tumores cutáneos

En el estudio también se incluyeron, por su interés epidemiológico, una extremadamente pequeña y miscelánea población de pacientes con otros tumores cutáneos distintos a los referidos previamente, como el fibroxantoma atípico.

4.7. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como medianas y extremos. Para el análisis comparativo de variables continuas con una distribución normal, se realizó la prueba t de Student y en las que tenían una distribución no normal la prueba Wilcoxon rank-sum. La determinación de normalidad se hizo mediante la prueba de Shapiro. El análisis comparativo de variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado. Cuando las variables continuas fueron categorizadas, se hizo de acuerdo con el punto de corte más discriminante o según lo reportado en estudios previos en la literatura. La probabilidad de injerto mieloide y plaquetar, de EICR aguda y crónica, de mortalidad sin recaída

(MSR), de recaída, y de complicaciones tardías, incluido en cáncer cutáneo, se calcularon mediante el método de incidencia acumulada (modelo de riesgo competitivo) y las comparaciones mediante el test de Gray. Para el análisis de la incidencia acumulada, se consideraron los siguientes eventos competitivos: a) para el injerto mieloide y plaquetar, la progresión de la enfermedad, la muerte precoz, antes de poder constatar una recuperación mieloide, o la realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; b) para la EICR aguda, la recaída/progresión de la enfermedad o la muerte antes del día 100; c) para la EICR crónica, la recaída/progresión de la enfermedad o la muerte sin haber desarrollado EICR crónica; d) para la MSR, la recaída; e) para la recaída, la muerte sin recaída previa; f y para cáncer cutáneo, la recaída/progresión de la enfermedad o la muerte sin haber desarrollado cáncer cutáneo. El análisis actuarial se hizo mediante el método de Kaplan-Meier, y para comparaciones las pruebas de log-rank. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue calculada desde la fecha del trasplante y los eventos recaída y muerte en respuesta completa fueron considerados eventos no censurados ("uncensored"), cualquiera que ocurriese primero. El análisis de los factores de riesgo incluyó las características basales del paciente, la enfermedad y el trasplante, así como la ICT, el uso de tiotepa y de globulina antitimocítica, la profilaxis de la EICR, los antecedentes de cáncer previo, el uso de voriconazol, y el desarrollo de EICR aguda y EICR crónica (que se analizaron como variables tiempo-dependientes). Se realizó un análisis de supervivencia utilizando un modelo de regresión de Cox con covariables dependientes del tiempo, con el objetivo de evaluar el impacto de la EICR aguda y EICR crónica en la ocurrencia de eventos clínicos. Las variables con un valor $P < 0,1$ en el análisis univariante incidencia acumulativa se incluyeron en el análisis multivariable utilizando el método de Fine-Gray, mientras que para los análisis de supervivencia se utilizó en método de riesgo proporcional de Cox. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de P inferiores a 0,05. El seguimiento de los pacientes para el presente estudio fue actualizado el 1 de enero de 2024. El análisis estadístico se realizó con R Statistical Software (v4.3.1; R Core Team 2023).

5. RESULTADOS

5.1. Características y resultados de la serie

5.1.1. Características de los pacientes y la enfermedad

Las características de los 2.042 pacientes sometidos a un TPH, 1.182 alogénicos y 862 autólogos, se muestran en la Tabla 5.1. La edad mediana al TPH fue de 52 años, 48 años en el alogénico y 56 años en el autólogo ($p < 0,001$), predominando ligeramente las mujeres en ambos tipos de trasplante (59% y 56%, respectivamente; $p = 0,2$). Hubo una significativamente mayor proporción de leucemias agudas en el TPH alogénico y de linfomas/síndromes linfoproliferativos, especialmente mielomas, en el TPH autólogo, con algunas enfermedades siendo patrimonio virtualmente exclusivo del TPH alogénico, como los síndromes mielodisplásicos y la anemia aplásica. También se observaron diferencias significativas entre TPH autólogo y alogénico en la distribución del estadio de la enfermedad y la realización de un trasplante autólogo previo (más frecuente en el TPH alogénico).

Tabla 5.1. Características basales de los pacientes y de la enfermedad al TPH

Característica	Total N = 2042	Alogénico N = 1182	Autólogo N = 860	p
Edad en años, mediana (rango)	52 (8 – 72)	48 (13 – 71)	56 (8 – 72)	<0,001
Edad por décadas, n (%)				<0,001
≤18	33 (1,6)	23 (1,9)	10 (1,2)	
18 – 30	215 (11)	158 (13)	57 (6,6)	
30 – 40	278 (14)	207 (18)	71 (8,3)	
40 – 50	415 (20)	271 (23)	144 (17)	
50 – 60	607 (30)	334 (28)	273 (32)	
60 – 70	476 (23)	185 (16)	291 (34)	
>70	18 (0,9)	4 (0,3)	14 (1,6)	
Sexo, n (%)				0,2
Masculino	1175 (58)	695 (59)	480 (56)	
Femenino	866 (42)	487 (41)	380 (44)	
Diagnóstico, n (%)				<0,001
LMA	623 (31)	538 (46)	85 (9,9)	
LLA	220 (11)	217 (18)	3 (0,3)	
SMD/SMP	167 (8,2)	166 (14)	1 (0,1)	
Linfoma/SLP	896 (44)	208 (18)	688 (80)	
Anemia aplásica	50 (2,4)	48 (4,1)	NA	

Característica	Total N = 2042	Alogénico N = 1182	Autólogo N = 860	p
Estadio de la enfermedad, n (%)				<0,001
Precoz	867 (48)	545 (49)	322 (48)	
Intermedio	652 (36)	345 (31)	307 (46)	
Avanzado	273 (15)	233 (21)	40 (6)	
TPH autólogo previo, n (%)	335 (16)	249 (21)	86 (10)	<0,001
Serología de CMV, n (%)				0,14
Negativa	362 (22)	274 (23)	88 (20)	
Positiva	1,266 (78)	908 (77)	358 (80)	
Periodos de estudio, n (%)				0,6
2007 – 2016	1164 (57)	679 (57)	485 (56)	
2017 – 2023	878 (43)	503 (43)	375 (44)	

CMV: citomegalovirus; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; SLP: síndrome linfoproliferativo

5.1.2. Características de los trasplantes

Las características de los TPH se muestran en la Tabla 5.2. El 40% de los TPH alogénicos fueron HLA-idénticos, el 25% fueron TSCU y el 17% haploidénticos. La sangre periférica fue la fuente de progenitores más frecuente, con 1.701 casos (83% del total), seguido del cordón umbilical, con 295 casos (14%). Respecto a la intensidad del acondicionamiento, en más de dos tercios de los pacientes se llevó a cabo un acondicionamiento mieloablativo (1.295 casos, 69% del total). Únicamente recibieron ICT 25 pacientes (1,2% del total, todos TPH alogénicos). Los regímenes de acondicionamiento y la profilaxis de EICR fueron variables.

Tabla 5.2. Características de los trasplantes

Característica	Total N = 2042	Alogénico N = 1182	Autólogo N = 860	p
Tipo de TPH, n (%)				>0,9
MSD	469 (40)	469 (40)	NA	
MMRD	17 (1,4)	17 (1,4)	NA	
MUD	187 (16)	187 (16)	NA	
MMUD	17 (1,4)	17 (1,4)	NA	
Haplo	197 (17)	197 (17)	NA	
UCB	295 (25)	295 (25)	NA	

Característica	Total N = 2042	Alogénico N = 1182	Autólogo N = 860	p
Sexo Donante/Receptor, n (%)				>0,9
Hombre-Hombre	415 (35)	415 (35)	NA	
Hombre- Mujer	271 (23)	271 (23)	NA	
Mujer- Hombre	280 (24)	280 (24)	NA	
Mujer-Mujer	216 (18)	216 (18)	NA	
Compatibilidad ABO, n (%)				>0,9
Mayor	265 (22)	265 (22)	NA	
Minor	247 (21)	247 (21)	NA	
Ninguna	670 (57)	670 (57)	NA	
Fuente de progenitores, n (%)				<0,001
Médula ósea	46 (2,3)	43 (3,6)	3 (0,3)	
Sangre periférica	1.701 (83)	844 (71)	857 (99,7)	
Sangre de cordón umbilical	295 (14)	295 (25)	NA	
Intensidad de acondicionamiento, n (%)				<0,001
Mieloablatoivo	1.453 (69)	603 (51)	850 (99)	
No mieloablatoivo	589 (31)	579 (49)	10 (1,3)	
Acondicionamiento, n (%)				
Globulina antitumocítica	377 (19)	373 (32)	4 (0,5)	<0,001
Irradiación corporal total	25 (1,2)	25 (2,1)	0	<0,001
Fludarabina	1.153 (57)	1.151 (97)	2 (0,2)	<0,001
Busulfán	1.211 (59)	1.026 (87)	185 (21,6)	<0,001
Tiotepa	841 (41)	816 (69)	25 (2,9)	<0,001
Profilaxis de EICR, n (%)				
Basada en CSA				
CSA aislada	1 (<0,1)	1 (<0,1)	NA	
CSA+MMF	125 (8,5)	125 (11)	NA	
CSA+MTX	300 (20)	300 (25)	NA	
CSA+PDN(C)	155 (11)	155 (13)	NA	
CSA+PDN(L)	58 (3,9)	58 (4,9)	NA	
Basada en PTCy	514 (35)	514 (43)	NA	<0,001
PTCy+CSA+MMF	63 (4,3)	63 (5,3)	NA	
PTCy+Siro+MMF	431 (29)	431 (36)	NA	
PTCy+Tacro+MMF	20 (1,4)	20 (1,7)	NA	
Otros regímenes	11 (0,7)	11 (0,7)	0	
No profilaxis	305 (21)	18 (1,5)	287 (33,4)	

CSA: ciclosporina A; EICR: enfermedad injerto contra receptor; Haplo: donante familiar haploidéntico MMF: micofenolato de mofetilo; MMRD: donante familiar parcialmente compatible; MMUD: donante no relacionado parcialmente compatible; MSD: donante hermano completamente compatible; MTX: metotrexato; MUD: Donante externo no relacionado; NA: No aplicable; PDN(C): prednisona ciclo corto; PDN(L): prednisona ciclo largo; PTCy: ciclofosfamida postTPH; Siro: sirolimus; Tacro: tacrolimus; UCB: sangre de cordón umbilical

5.1.3. EICR aguda y crónica

En relación con la incidencia de EICR aguda, distinguimos dos periodos diferenciados por el cambio radical en la profilaxis de EICR, basada en inhibidores de la calcineurina hasta diciembre de 2016, y sustituida por el empleo de ciclofosfamida postTPH a partir de enero de 2017. La incidencia acumulada a los 150 días de EICR aguda de grado II-IV (Figura 5.1) mostró un descenso significativo en el segundo periodo, pasando del 46% (IC 95%, 42 – 50) al 26% (IC 95%, 22 – 30) ($p < 0.001$). También la incidencia acumulada de EICR aguda de grado III-IV (Figura 5.2) disminuyó de forma significativa entre estos dos periodos, pasando del 19% (IC 95%, 16 – 22) al 13% (IC 95%, 10 – 16) ($p = 0.002$).

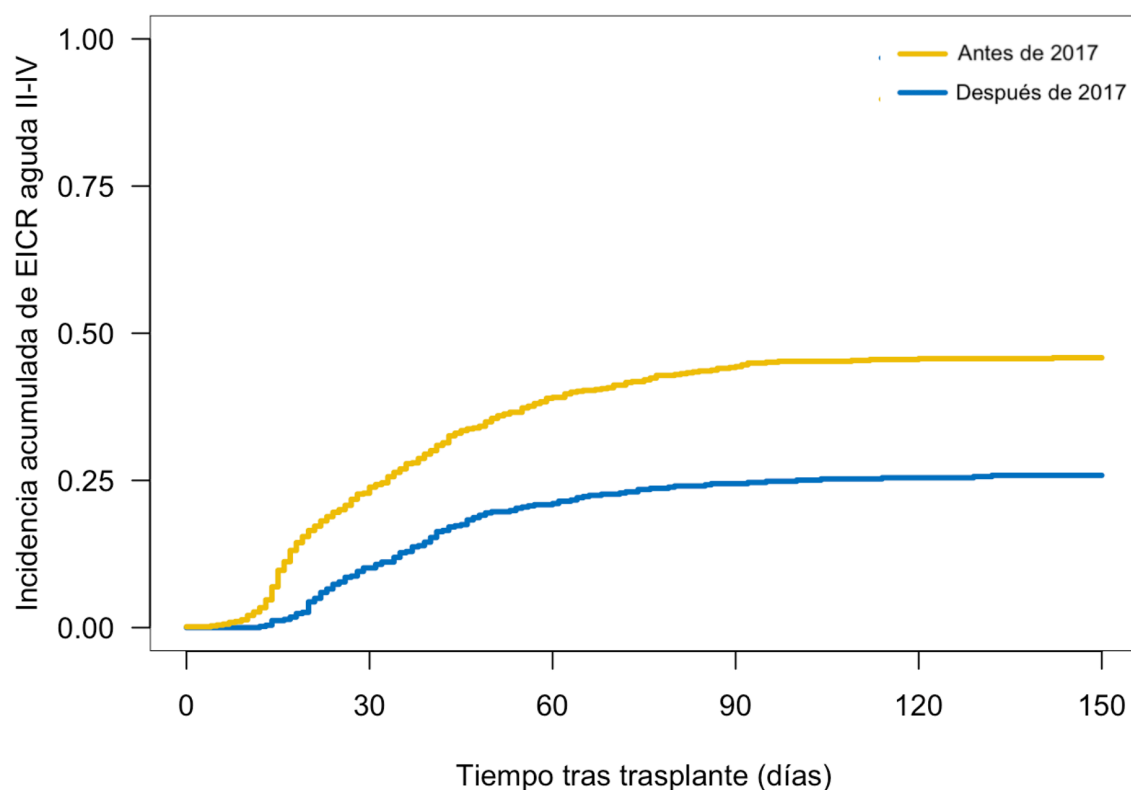


Figura 5.1. EICR aguda grados II-IV en función del periodo de trasplante

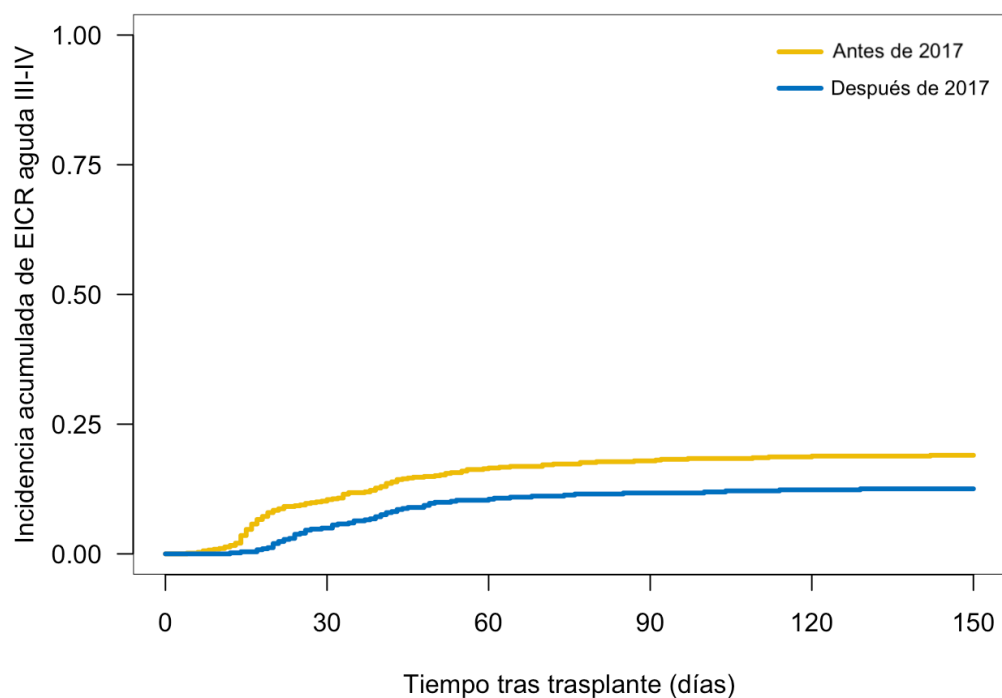


Figura 5.2. EICR aguda grados III-IV en función del periodo de trasplante

La incidencia acumulada a los 3 años de la EICR crónica moderada-grave (Figura 5.3) mostró igualmente un descenso significativo en el segundo periodo respecto al primero, pasando del 40% (IC 95%, 36 – 44) al 21% (IC 95%, 18 – 25) ($p < 0.001$).

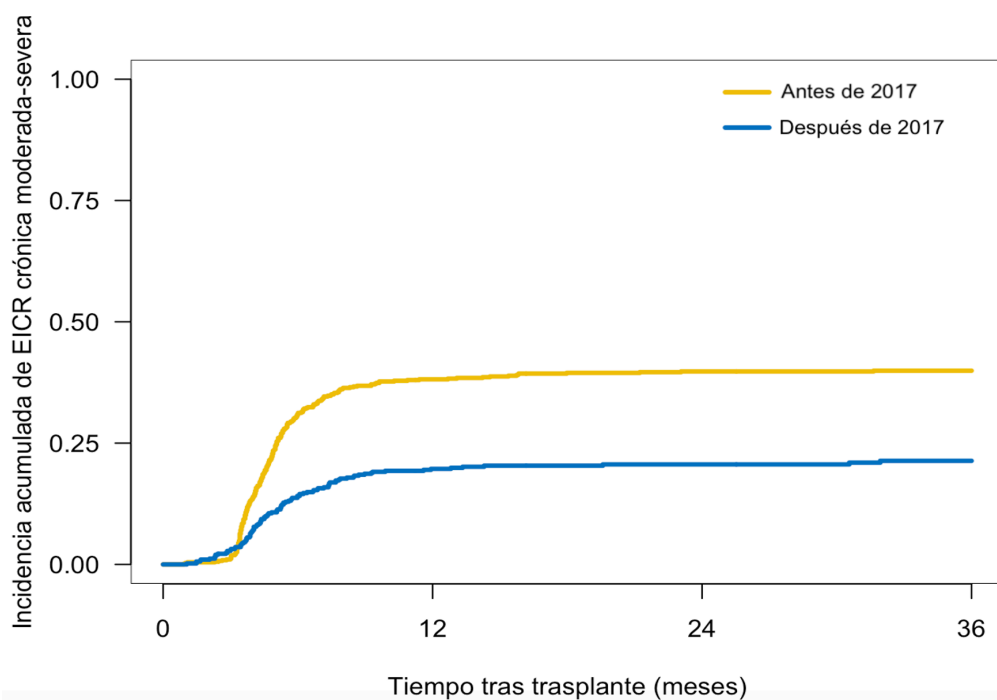


Figura 5.3. EICR crónica moderada-grave en función del periodo de trasplante

5.1.4. Mortalidad sin recaída

En la Tabla 5.3, se muestran las causas de MSR. La causa más frecuente de muerte fueron las infecciones (219 casos, 54% del total), seguido de la EICR (73 casos, 18% del total) y el fallo del injerto (28 casos, 6,9% del total). Las segundas neoplasias se situaron en el cuarto lugar, con 33 casos (8,1% del total), 28 en el caso del TPH alogénico y 5 en el caso del TPH autólogo.

Tabla 5.3. Causas de mortalidad sin recaída

Causas de muerte, n (%)	Total N = 2042	Alogénico N = 1182	Autólogo N = 860
Infección	222 (10,8)	178 (15,1)	44 (5,1)
EICR	73 (3,6)	70 (5,9)	0
Fallo del injerto	28 (1,4)	28 (2,4)	0
Segunda neoplasia	33 (1,6)	28 (2,4)	5 (0,6)
Hemorragia	19 (0,9)	13 (1,1)	6 (0,7)
Otras	36 (1,7)	29 (2,5)	7 (0,7)

5.1.5. Supervivencia

La probabilidad de supervivencia global (SG) y de SLE a los 3 años en los pacientes sometidos a TPH alogénico fue 53% (IC 95%, 50 – 56) (Figura 5.4) y 47% (IC 95%, 44 – 50) (Figura 5.5), respectivamente.

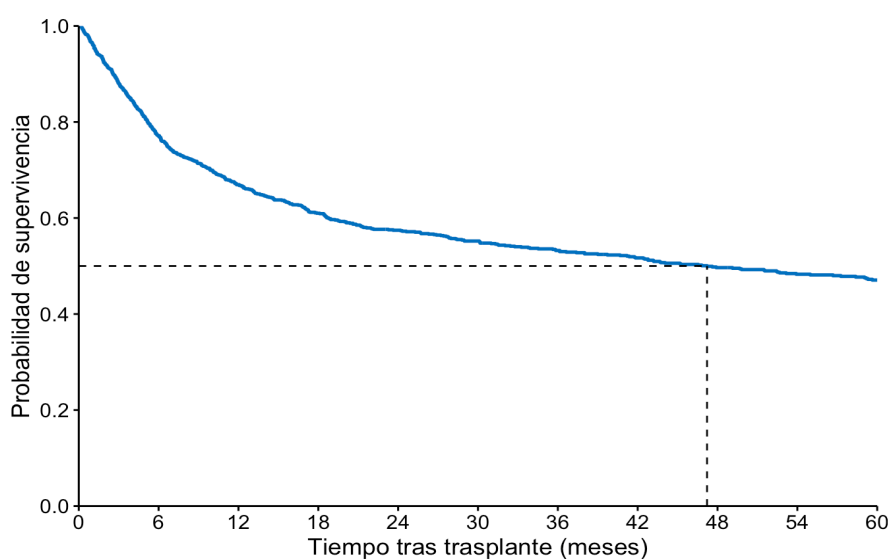


Figura 5.4. Supervivencia global observada en pacientes sometidos a TPH alogénico

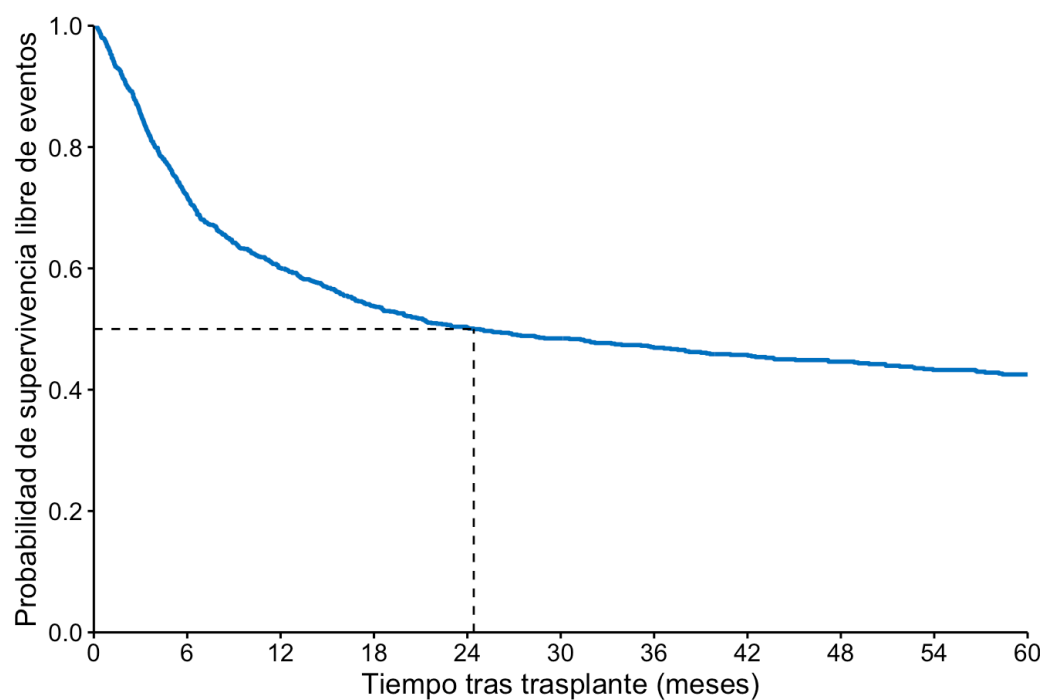


Figura 5.5. Supervivencia libre de eventos observada en pacientes sometidos a TPH alogénico

La SG y SLE en los pacientes sometidos a TPH autólogo, fue del 63% (IC 95%, 59 – 68) (Figura 5.6) y del 54% (IC 95%, 50 – 59) (Figura 5.7), respectivamente.

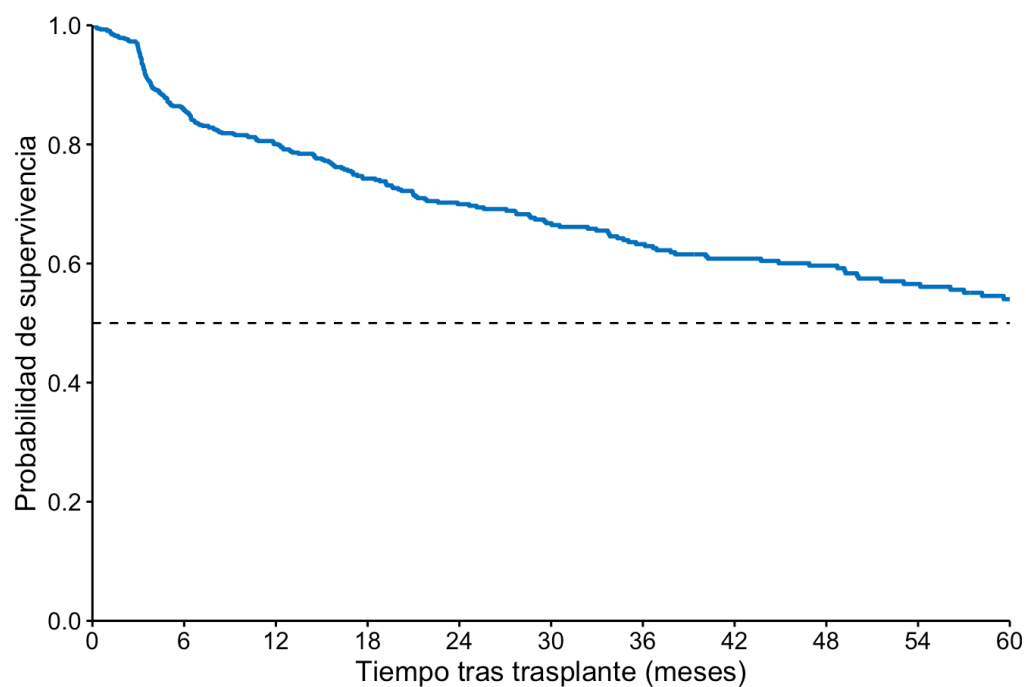


Figura 5.6. Supervivencia global observada en pacientes sometidos a TPH autólogo

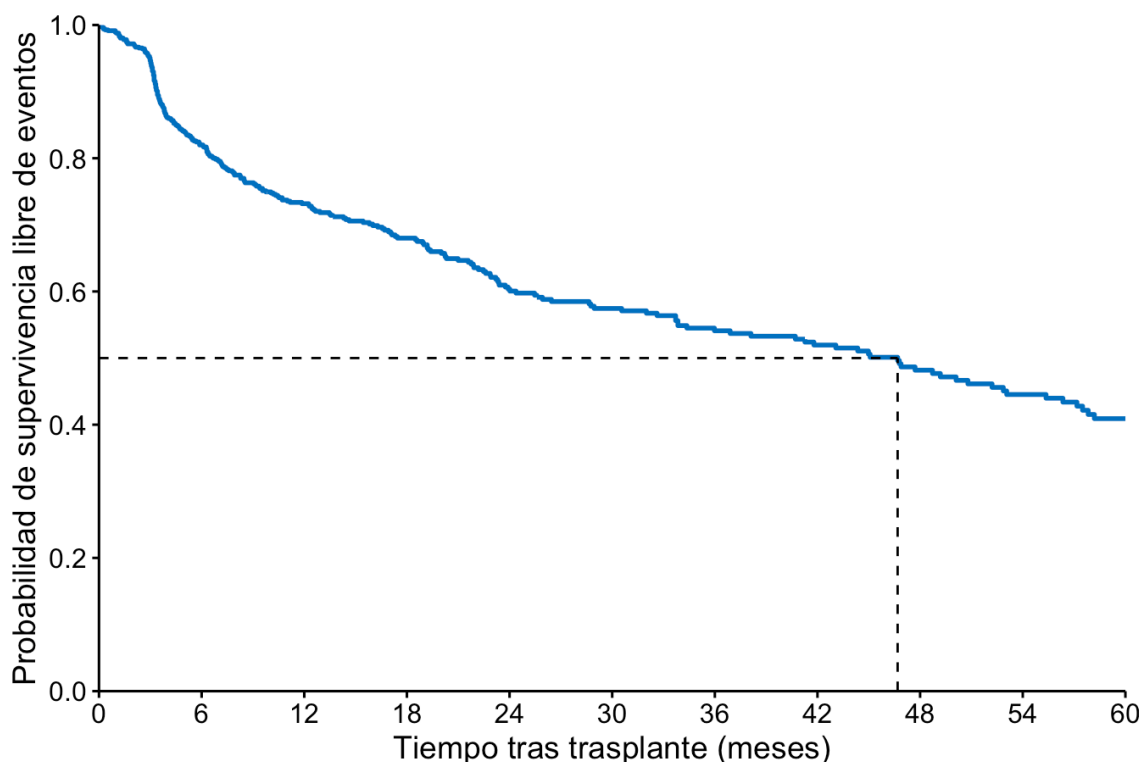


Figura 5.7. Supervivencia libre de eventos observada en pacientes sometidos a TPH autólogo

5.2. Incidencia de neoplasias cutáneas postTPH

En la Tabla 5.4 se muestra la incidencia de las neoplasias postTPH y su distribución entre los TPH alogénicos y autólogos. Los 96 cánceres cutáneos representaron el 52% del total de neoplasias postTPH registradas ($n = 183$), de los que 53 (55%) ocurrieron en pacientes sometidos a TPH alogénico y 43 (45%) a TPH autólogo. Los tipos de neoplasias cutáneas y precursores, por orden de frecuencia, fueron los siguientes: CBC ($n = 34$; 35%), queratosis actínica ($n = 29$; 30%), CEC ($n = 21$; 22%), melanoma ($n = 9$; 9,4%), y un caso respectivamente de fibroxantoma atípico, hidradenoma sólido-quístico y tumor triquilemal proliferante (Figura 5.8).

Tabla 5.4. Neoplasias postTPH

Característica	Total n (%)	Alogénico n (%)	Autólogo n (%)	p
Número de pacientes	2042	1182	860	
Total de neoplasias postTPH	183 (9)	117 (9,8)	66 (7,7)	0,08
Cáncer cutáneo	96 (4,7)	53 (4,5)	43 (5,0)	0,6
Queratosis actínica	29 (30)	13 (25)	16 (37)	
CEC <i>in situ</i>	11 (11)	5 (9,4)	6 (14)	
CEC invasor	10 (10)	8 (15)	2 (4,7)	
CBC	34 (35)	20 (38)	14 (33)	
Melanoma	9 (9,4)	5 (9,4)	4 (9,3)	
Otro	3 (3,1)	2 (3,8)	1 (2,3)	
Cáncer no cutáneo	87 (4,3)	64 (5,4)	23 (2,7)	0,002
Ginecológico	6 (7,2)	4 (6,7)	2 (9,1)	
Mama	4 (4,8)	2 (3,3)	2 (9,1)	
Endometrio	2 (2,4)	2 (3,3)	0	
Gastrointestinal	1 (1,2)	1 (1,6)	0	
Colon	1 (1,2)	1 (1,6)	0	
Hígado	2 (2,4)	0	2 (9,1)	
Otro gastrointestinal	7 (8,4)	6 (9,8)	1 (4,5)	
Hematológico	41 (49,6)	32 (52,8)	8 (36,4)	
Leucemia	9 (11)	4 (6,6)	5 (23)	
SLREB	24 (29)	23 (38)	1 (4,5)	
Otro hematológico	7 (8,4)	5 (8,2)	2 (9,1)	
Pulmones	9 (11)	7 (11)	2 (9,1)	
Genitourinario	9 (11)	6 (9,8)	3 (14)	
Próstata	4 (4,8)	3 (4,9)	1 (4,5)	
Testicular	2 (2,4)	2 (3,3)	0	
Otro genitourinario	3 (3,6)	1 (1,6)	2 (9,1)	
Carcinoma escamoso oral*	2 (2,4)	2 (3,3)	0	
Tiroides	2 (2,4)	1 (1,6)	1 (4,5)	
Otro no especificado	3 (3,6)	0	3 (14)	

* Ambos amigdalares. No se incluyó lengua, encías, paladar ni mucosa yugal

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo; SLREB: Síndrome linfoproliferativo postTPH relacionado con Epstein-Barr; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

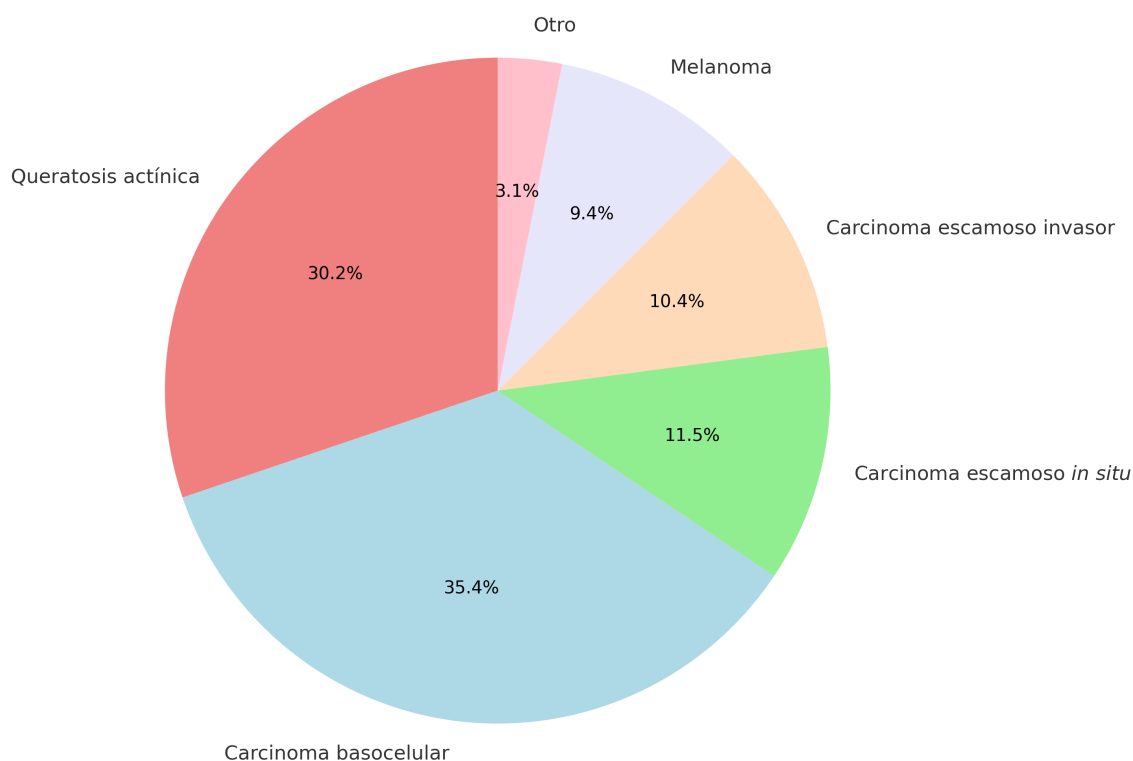


Figura 5.8. Distribución de los tipos de preneoplasias y neoplasias cutáneas postTPH

En la Tabla 5.5 se muestra el intervalo de tiempo desde el TPH hasta el diagnóstico para el conjunto y para cada una de las neoplasias cutáneas o sus precursores. La mediana de tiempo fue de 35 meses (2 – 157), que oscilaron entre una mediana de 31 meses (3 – 146) en las queratosis actínicas, hasta 51 meses (6 – 107) en los melanomas.

Tabla 5.5. Tiempo desde el TPH hasta diagnóstico de neoplasia

Tipo de lesión	Tiempo TPH-diagnóstico de lesión cutánea (meses), mediana (rango)
Global	35 (2 – 157)
Queratosis actínica	31 (3 – 146)
Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	35 (10 – 157)
Carcinoma escamoso invasor	34 (3 – 137)
Carcinoma basocelular	46 (2 – 153)
Melanoma	51 (6 – 107)

La incidencia acumulada a los 6 y 12 años de desarrollo de cualquier tumor cutáneo o queratosis actínica fue del 6,1% (IC 95%, 4,7 – 7,6) y del 13% (IC 95%, 10 – 16), respectivamente (Figura 5.9). La incidencia cruda de cáncer cutáneo fue de 0,0165 casos por persona-año (16,54 casos por cada 1000 persona-años).

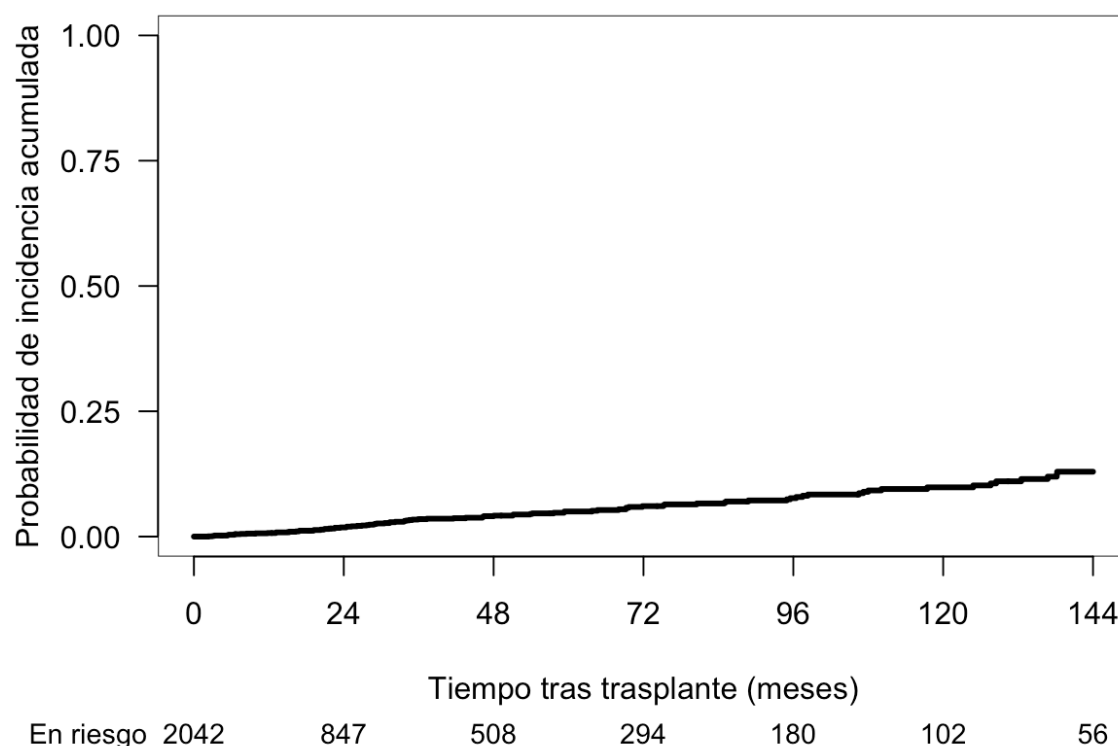


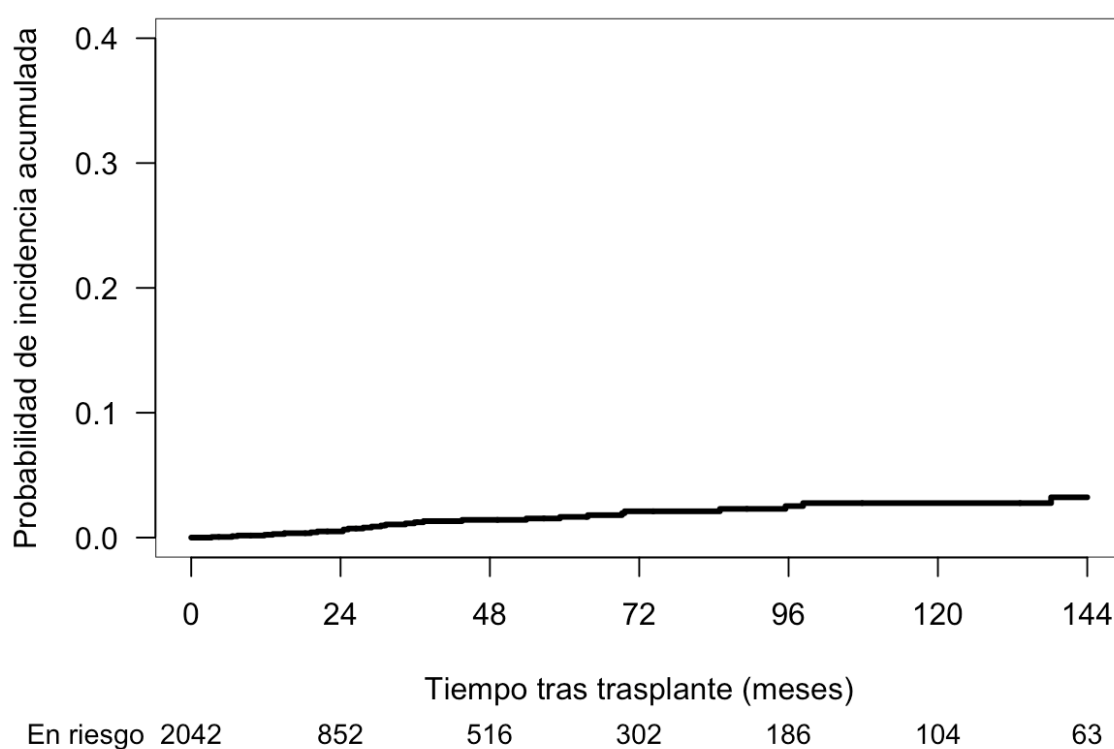
Figura 5.9. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH

En la Tabla 5.6. se muestra la incidencia acumulada de cada neoplasia cutánea y en las Figura 5.10, Figura 5.11, Figura 5.12, Figura 5.13, Figura 5.14, las curvas de incidencia acumulada de las queratosis actínicas, CEC *in situ*, CEC invasor, CBC y melanomas, respectivamente. Destaca la incidencia del 5,1% (IC 95%, 3,3 – 7,5) del CBC a los 144 meses (12 años), siendo únicamente del 1,1% (IC 95%, 0,7 – 1,8) a los 3 años. A los 3 años, la incidencia mayor se registró en las queratosis actínicas, siendo del 1,2% (IC 95%, 0,7 – 1,9).

Tabla 5.6. Incidencia acumulada de las queratosis actínicas y neoplasias cutáneas postTPH

Tipo de lesión	Incidencia acumulada (IC 95%)			
	A 3 años	A 6 años	A 9 años	A 12 años
Queratosis actínica	1,2 (0,7 – 1,9)	2,1 (1,4 – 3,1)	2,8 (1,8 – 4,1)	3,2 (2,0 – 4,9)
CEC <i>in situ</i>	0,5 (0,2 – 1)	0,6 (0,3 – 1,3)	1 (0,5 – 2)	1,4 (0,6 – 2,9)
CEC invasor	0,3 (0,1 – 0,7)	0,7 (0,3 – 1,4)	0,9 (0,4 – 1,7)	1,3 (0,6 – 2,8)
CBC	1,1 (0,7 – 1,8)	2,0 (1,3 – 2,9)	3,2 (2,0 – 4,7)	5,1 (3,3 – 7,5)
Melanoma	0,2 (0,1 – 0,5)	0,5 (0,2 – 1,1)	1,2 (0,5 – 2,3)	1,2 (0,5 – 2,3)

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo; IC: intervalo de confianza

**Figura 5.10.** Incidencia acumulada de queratosis actínicas

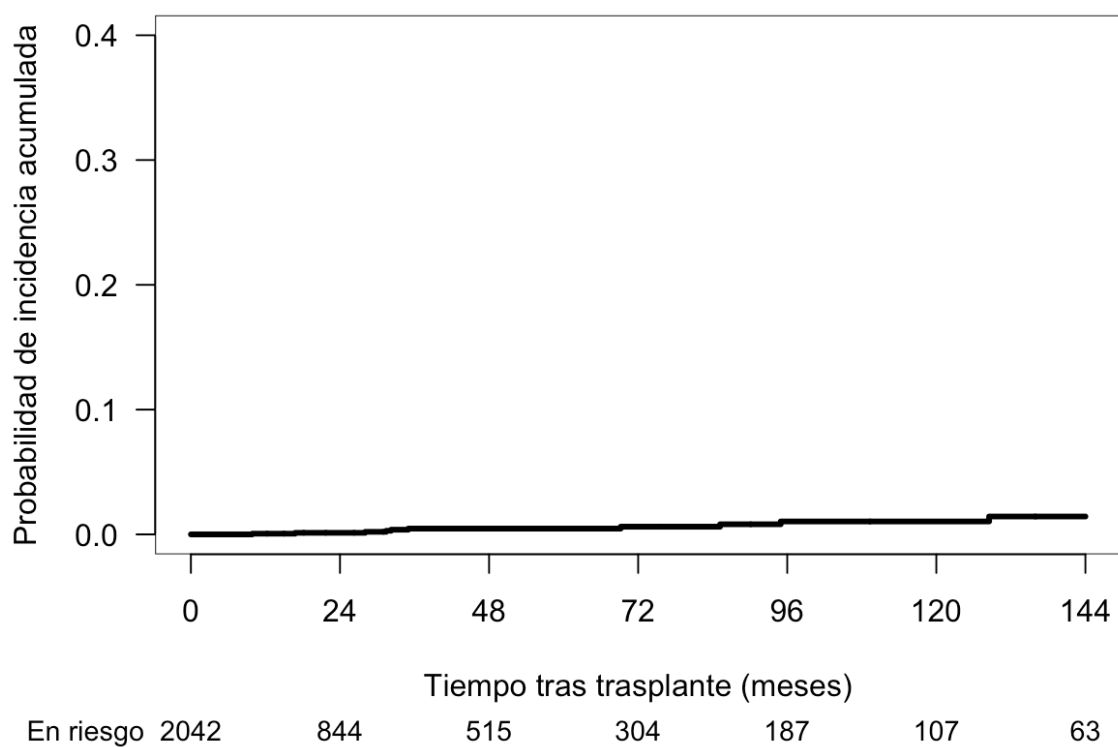


Figura 5.11. Incidencia acumulada de carcinomas escamosos *in situ*

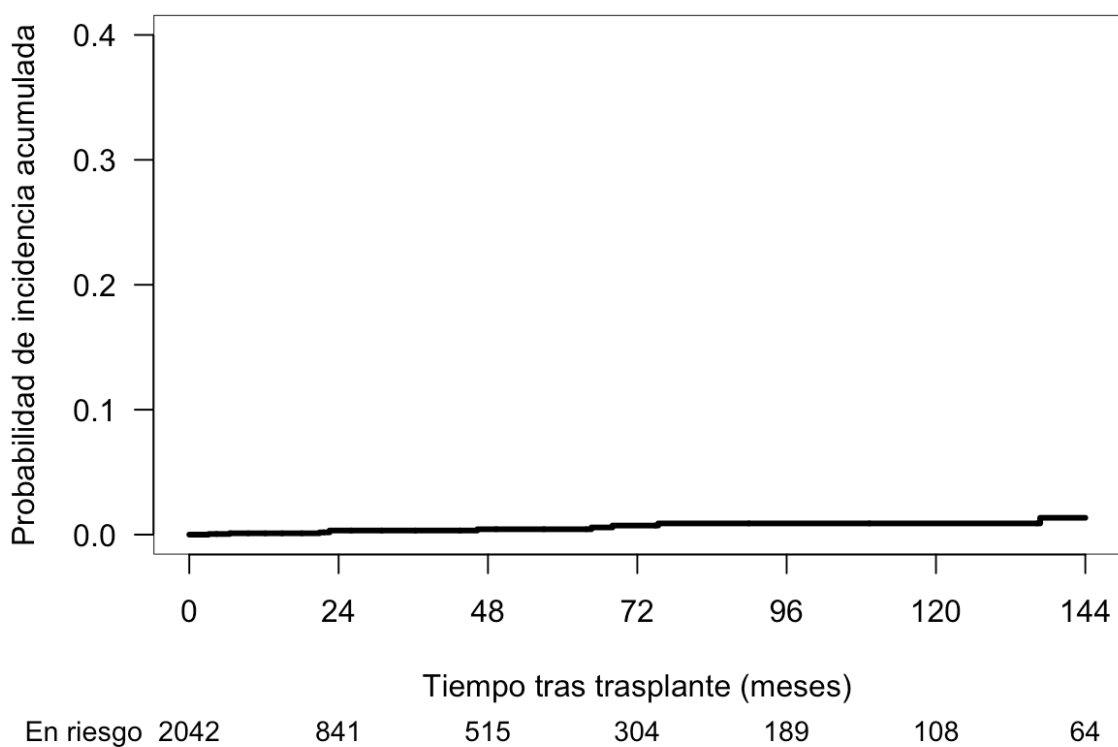


Figura 5.12. Incidencia acumulada de carcinomas escamosos invasores

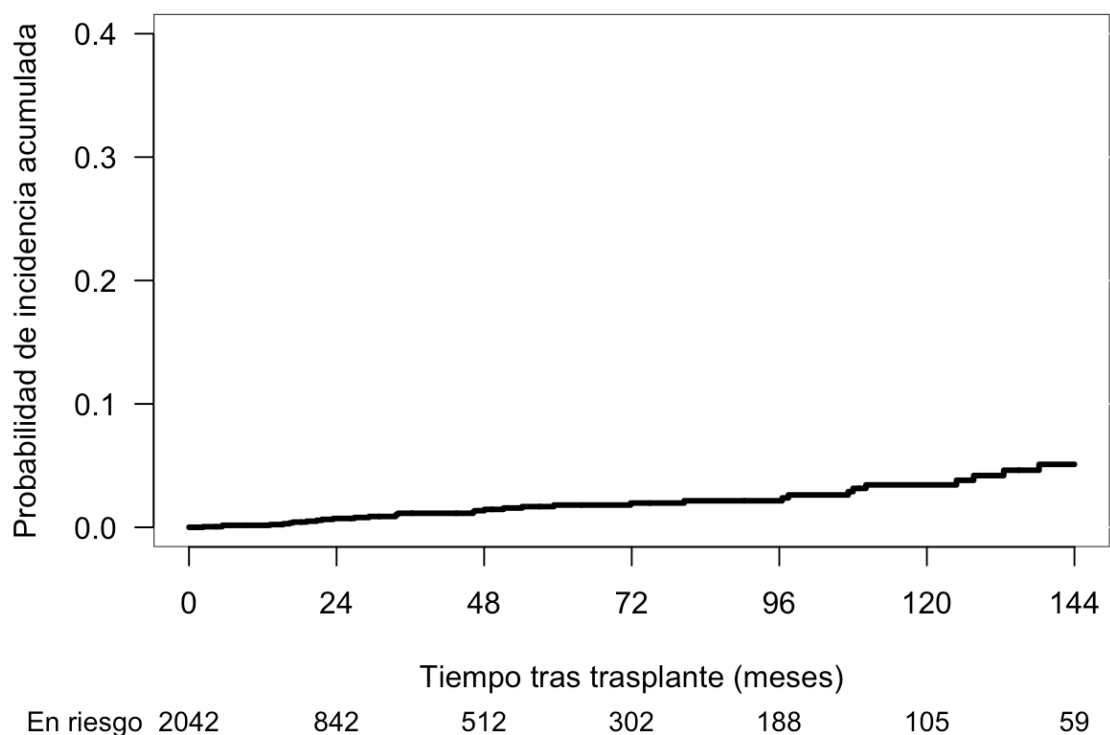


Figura 5.13. Incidencia acumulada de carcinomas basocelulares

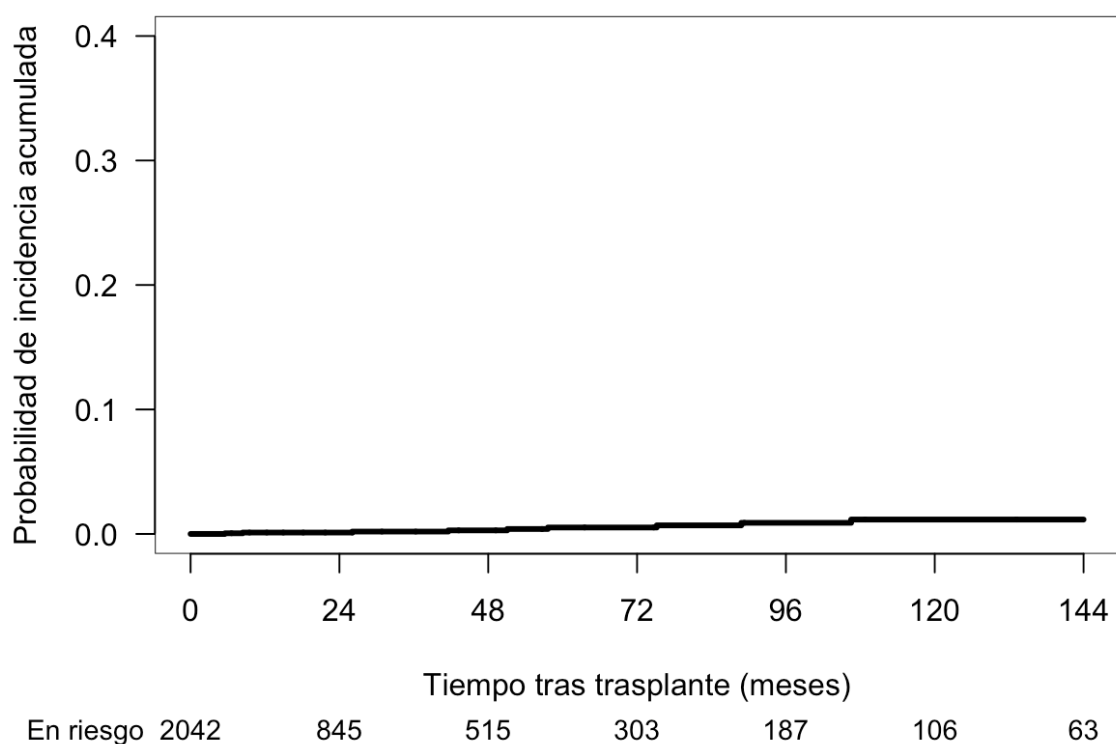


Figura 5.14. Incidencia acumulada de melanomas

5.3. Características de las neoplasias cutáneas posTPH

En la Tabla 5.7, se muestra la localización y diámetro de los tumores cutáneos que iremos comentando a continuación.

Tabla 5.7. Localización y diámetro de las queratosis actínicas y neoplasias cutáneas posTPH

Característica	Queratosis actínica n = 29	CEC <i>in situ</i> n = 11	CEC invasor n = 10	CBC n = 34	Melanoma n = 9
Localización, n (%)					
Cara	15 (50)	3 (29,4)	6 (60)	14 (43,8)	3 (33,3)
Cuero cabelludo	9 (30)	2 (18,2)	1 (10)	3 (9,4)	0
Cuello/escote	0	1 (9,1)	0	3 (9,4)	0
Tronco anterior y abdomen	1 (3,3)	0	0	2 (6,3)	0
Tronco posterior	0	0	0	4 (12,5)	3 (33,3)
Miembros superiores	2 (6,7)	3 (29,4)	0	4 (12,5)	2 (22,2)
Miembros inferiores	3 (10)	0	2 (20)	2 (6,3)	1 (11,1)
Mucosa oral	0	0	1 (10)	0	0
Mucosa genital	0	2 (18,2)	0	0	0
Diámetro, mm, mediana (rango)	4 (2 – 13)	10 (7 – 40)	10 (5 – 17)	8 (4 – 18)	9,5 (6 – 16)

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo

5.3.1. Queratosis actínica

La localización más frecuente de las queratosis actínicas fue la cara, seguido del cuero cabelludo. Las lesiones fueron de pequeño tamaño con una mediana de 4 mm (rango, 2 – 13).

5.3.2. Carcinoma escamoso *in situ*

Las localizaciones más frecuentes de los CEC *in situ* fueron la cara y los miembros superiores (ambos con un 29%). Se hallaron dos lesiones (18%) a nivel

genital. El diámetro mediano de los CEC *in situ* fue de 10 mm (rango, 7 – 40) (Tabla 5.7).

5.3.3. Carcinoma escamoso invasor

El 60% de los CEC invasores se localizaron en la cara, seguidos de los miembros inferiores (20%). Una de las lesiones fue mucosa: un CEC invasor en el labio inferior. Su diámetro mediano fue de 10 mm (rango, 5 – 17) (Tabla 5.7). Un 30% de los CEC invasores (3 de 10 tumores) presentó características de alto riesgo (Figura 5.15), siendo común a los tres la invasión ≥ 6 mm. Uno de los tumores presentaba, además, invasión perineural $\geq 0,1$ mm e invasión linfovascular y otro presentaba desmoplasia.

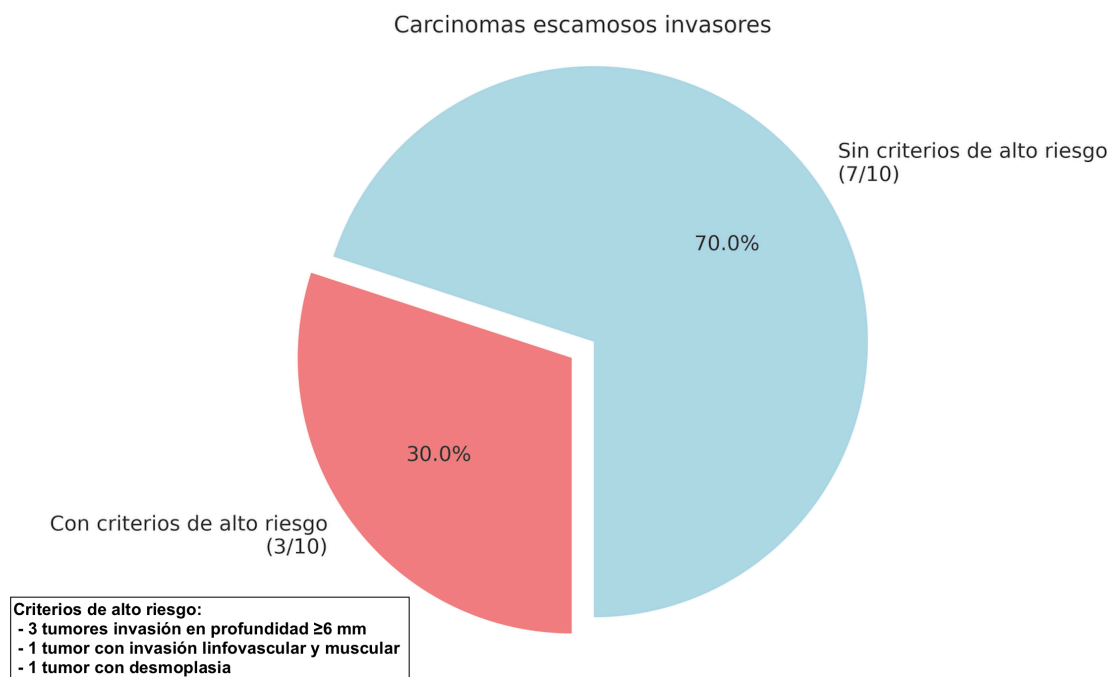


Figura 5.15. Criterios de alto riesgo en el carcinoma escamoso invasor

5.3.4. Carcinoma basocelular

La localización más frecuente del CBC fue la cara (43%) y su diámetro mediano de 8 mm (rango, 4 – 18) (Tabla 5.7). Un 12% de los CBC (4 de 34 tumores) presentó características de alto riesgo (Figura 5.16), tres de ellos por ser subtipo histológico micronodular y otro por ser subtipo morfeiforme.

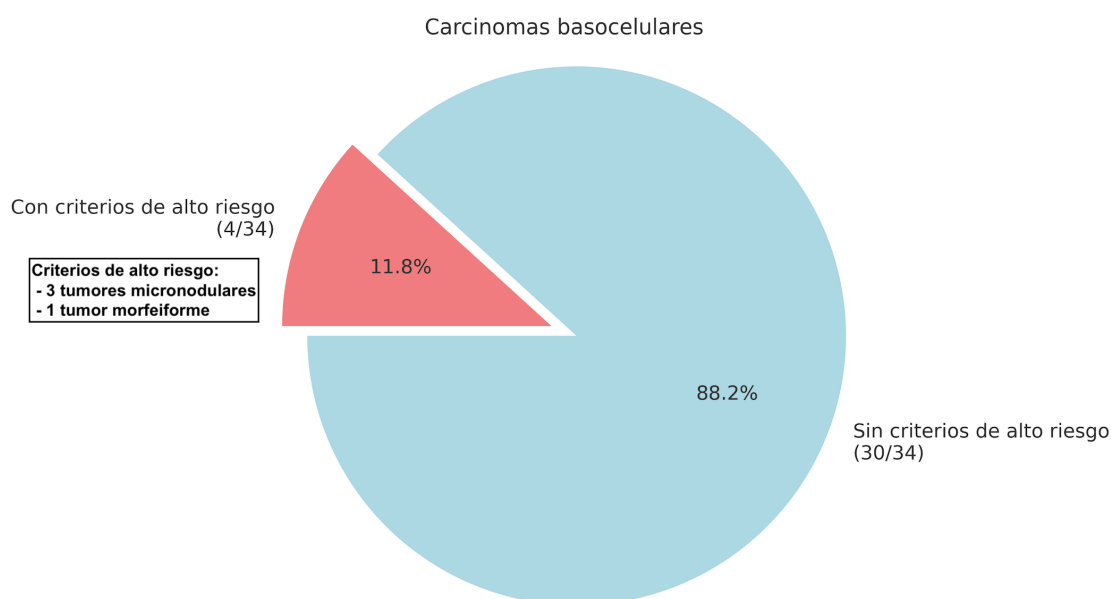


Figura 5.16. Criterios de alto riesgo en el carcinoma basocelular

5.3.5. Melanoma

La localización más frecuente de los melanomas fue la cara y el tronco posterior, ambos sumando un tercio de los casos. Su diámetro mediano fue de 9,5 mm (rango, 6 – 16) (Tabla 5.7). Dos tercios de los melanomas fueron *in situ*, y un tercio fueron invasores. En los melanomas invasores, la mediana del espesor del índice de Breslow fue de 0,25 mm (rango, 0,1 – 0,8). Ninguno de los melanomas presentó afectación ganglionar o a distancia.

5.4. Factores predictivos de cáncer cutáneo postTPH

5.4.1. En la serie global de TPH

5.4.1.1. Análisis univariante

En la Tabla 5.8, se muestran los resultados del análisis univariante. Se identificó al tipo de TPH (autólogo o alogénico), la edad, el sexo masculino, el tipo de enfermedad hematológica, el antecedente de cáncer cutáneo y el empleo de voriconazol como factores de riesgo con significación estadística en el análisis univariante.

Tabla 5.8. Estudio univariante con la incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH de forma global

Variable	Incidencia acumulada a 6 años (IC 95%)	p
Global (n = 96)	9,7 (7,5 – 12)	
Tipo de TPH		<0,001
Autólogo	11 (7,1 – 15)	
Alogénico	4,4 (3,2 – 5,9)	
Edad por décadas		<0,001
18 – 30	1,4 (0,3 – 5)	
30 – 40	3,1 (1,2 – 6,4)	
40 – 50	3,9 (1,8 – 7,1)	
50 – 60	5,2 (3,1 – 7,9)	
60 – 70	16 (11 – 22)	
>70	45 (5,1 – 80)	
Sexo		<0,001
Masculino	8,1 (6,1 – 10)	
Femenino	3,1 (1,8 – 4,9)	
Estadio de la enfermedad		0,2
Temprano	5,2 (3,4 – 7,4)	
Intermedio	7,8 (4,9 – 11)	
Avanzado	3,8 (2,5 – 8,2)	
TPH previo		0,3
No	6,6 (5 – 8,4)	
Sí	3,8 (1,8 – 6,9)	
Diagnóstico		<0,001
LMA	4,3 (2,6 – 6,6)	
LLA	2,8 (1 – 6)	
SMD/SMP	4,8 (1,8 – 10)	
Linfoma/SLP	9,2 (6,4 – 13)	
AA	2,3 (0,2 – 11)	
Otro	22 (4,9 – 48)	
Antecedente de cáncer cutáneo		<0,001
No	5,4 (4,1 – 6,9)	
Sí	54 (26 – 75)	

Variable	Incidencia acumulada a 6 años (IC 95%)	p
Antecedente de cáncer no cutáneo		0,4
No	6 (4,7 – 7,6)	
Sí	4,4 (2,7 – 6,8)	
Uso de voriconazol		0,027
No	6,9 (5,1 – 9,1)	
Sí	4,4 (2,7 – 6,8)	

IC: intervalo de confianza; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SLP: síndrome linfoproliferativo; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

5.4.1.2. Análisis multivariante

En el análisis multivariante (Tabla 5.9) se identificaron como factores de riesgo con valor pronóstico independientes el aumento de la edad del receptor (por década) (Hazard ratio -HR- 1,6; IC 95%: 1,3 – 2,0; $p < 0,001$), el sexo masculino (HR 2,2; IC 95%: 1,4 – 3,5; $p = 0,001$) (Figura 5.17) y los antecedentes de cáncer cutáneo (HR 6,3; IC 95%: 3,4 – 12,7; $p < 0,001$) (Figura 5.18).

Tabla 5.9. Factores de riesgo asociados a cáncer cutáneo en el análisis multivariante

Variable	Total N = 2042		
	HR	IC 95%	p
Edad por décadas	1,6	1,3 – 2	<0,001
Tipo de TPH			
Autólogo			
Alogénico	1,1	0,7 – 1,8	0,8
Sexo			
Femenino			
Masculino	2,2	1,4 – 3,5	0,001
Diagnóstico			
LMA	0,6	0,2 – 2,6	0,5
LLA	0,7	0,2 – 3,4	0,7
SMD/SMP	0,8	0,2 – 3,5	0,8

Variable	Total N = 2042		
	HR	IC 95%	p
Linfoma/SLP	1,4	0,4 – 5,7	0,6
AA	0,7	0,2 – 3,2	0,7
Otro	3,3	0,6 – 19,1	0,2
Antecedente de cáncer cutáneo			
No			
Sí	6,5	3,4 – 12,7	<0,001
Uso de voriconazol			
No			
Sí	1,4	0,9 – 2,3	0,12

IC: intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; SLP: síndrome linfoproliferativo; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

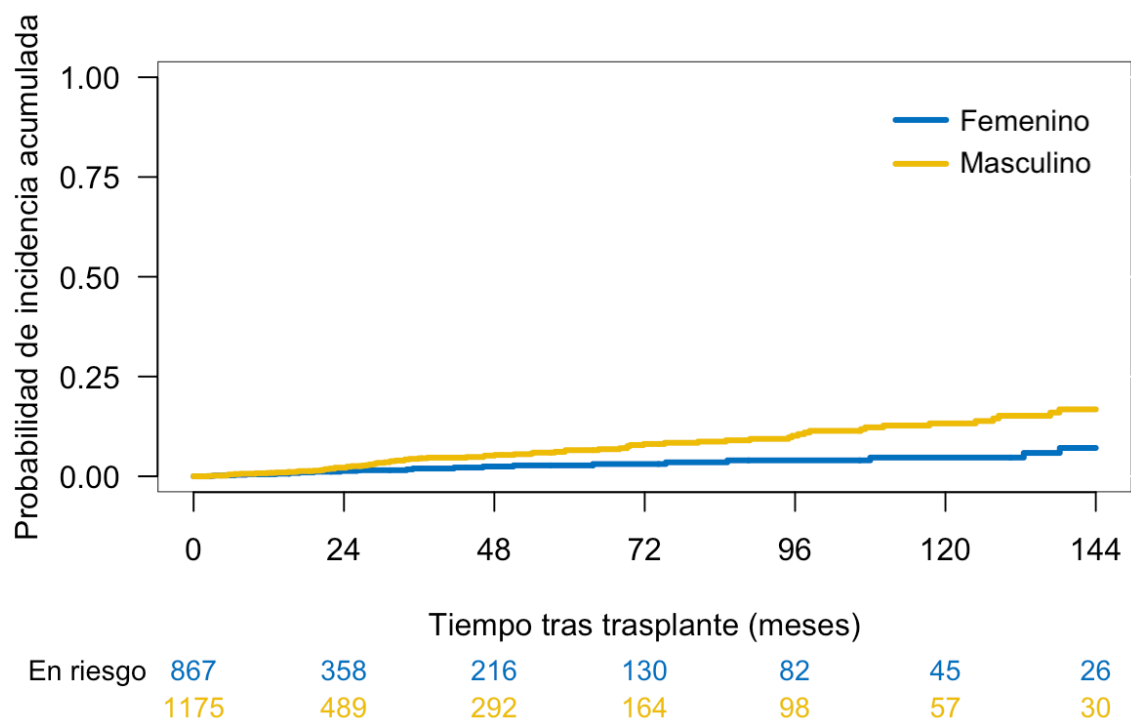


Figura 5.17. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en función del sexo

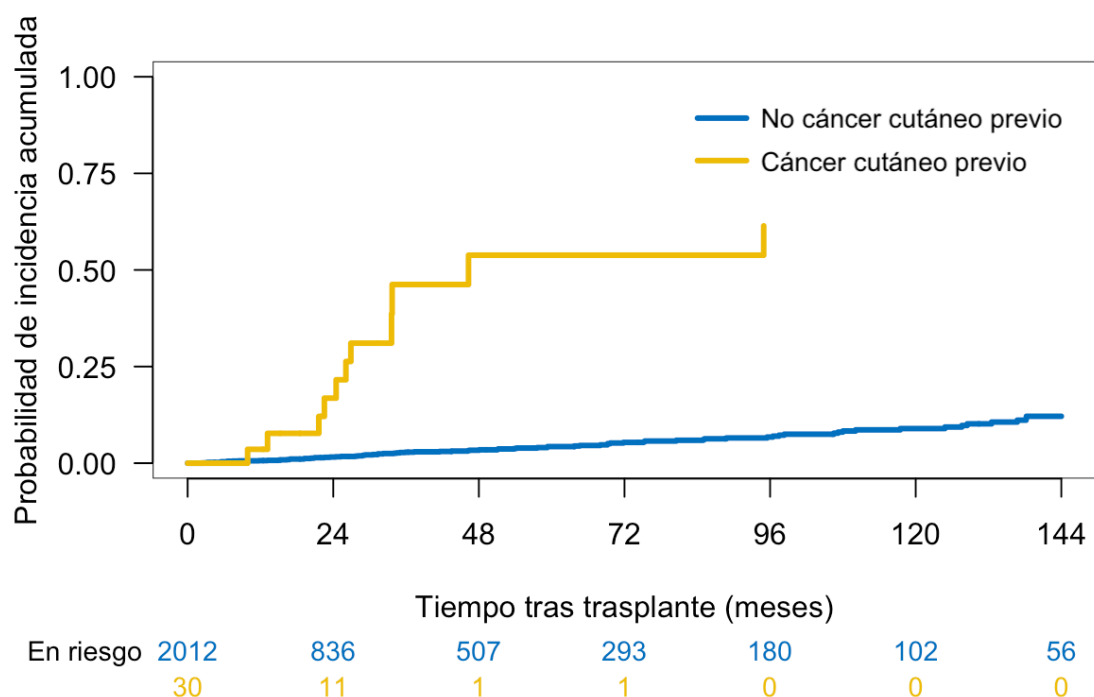


Figura 5.18. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en función del antecedente de cáncer cutáneo previo

Debido a que hay factores predictivos que son intrínsecos al TPH alogénico, en el siguiente apartado se revisarán estos factores específicamente en este tipo de trasplante.

5.4.2. En el TPH alogénico

5.4.2.1. Análisis univariante

En la Tabla 5.10 se muestran los resultados del análisis univariante en los pacientes sometidos a TPH alogénico. Se identificó a la edad al trasplante por décadas, el sexo masculino, el acondicionamiento no mieloablativo, el EICR agudo estratificado, la EICR crónica (especialmente el subtipo grave de la clasificación de la *NIH* y aquella que presentaba afectación mucocutánea) y el antecedente de cáncer, tanto cutáneo como no cutáneo, como factores de riesgo.

Tabla 5.10. Estudio univariante con la incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en pacientes sometidos a TPH alogénico

Variable	Incidencia acumulada a 6 años (IC 95%)	p
Alogénicos (n = 53)	4,4 (3,2 – 5,9)	
Edad por décadas		<0,001
18 – 30	0,6 (0,1 – 3,2)	
30 – 40	1,5 (0,4 – 4,1)	
40 – 50	4,6 (2,2 – 8,2)	
50 – 60	4,7 (2,4 – 8)	
60 – 70	12 (6,3 – 19)	
>70	100	
Sexo		<0,001
Masculino	6 (4,1 – 8,3)	
Femenino	2,2 (1,1 – 4)	
Estadio de la enfermedad		0,3
Temprano	4,2 (5,5 – 6,5)	
Intermedio	5,5 (2,9 – 9,2)	
Avanzado	4,3 (2,1 – 7,7)	
TPH previo		0,4
No	5 (3,5 – 6,9)	
Sí	2,2 (0,8 – 4,7)	
Serología de CMV		0,9
Negativa	2,9 (1,2 – 6)	
Positiva	4,8 (3,4 – 6,7)	
Diagnóstico		0,2
LMA	4,6 (2,8 – 7,2)	
LLA	2,8 (1 – 6)	
SMD/SMP	4,9 (1,8 – 10)	
Linfoma/SLP	5,4 (2,7 – 9,4)	
AA	2,4 (0,2 – 11)	
Tipo de donante		0,3
MSD	4,9 (3 – 7,4)	
MUD	6,1 (1,8 – 14)	
Haplo	7,3 (2,7 – 15)	
UCB	2,5 (1,1 – 4,9)	

Variable	Incidencia acumulada a 6 años (IC 95%)	p
Intensidad de acondicionamiento		0,002
Mieloablatoivo	3 (1,7 – 4,9)	
No mieloablatoivo	6 (4 – 8,6)	
Fuente		0,2
Médula ósea	6,9 (1 – 21)	
Sangre periférica	4,9 (3,4 – 6,9)	
Cordón umbilical	2,5 (1,1 – 4,9)	
Ciclofosfamida post – TPH		0,14
No	3,6 (2,4 – 5,3)	
Sí	6,7 (2,8 – 13)	
Edad del donante		0,4
<40 años	3,9 (2,4 – 5,8)	
≥40 años	5,2 (3,2 – 7,9)	
EICR agudo estratificado		0,027
Grado I	7,8 (4,3 – 13)	
Grado II	4,5 (2,2 – 8,1)	
Grado III	4,8 (1,5 – 11)	
Grado IV	1,5 (0,1 – 7,5)	
EICR aguda con afectación mucocutánea		0,3
No	2,8 (1,5 – 4,7)	
Sí	5,7 (3,8 – 8)	
EICR crónica <i>NIH</i> estratificado		<0,001
No	3,1 (2 – 4,6)	
Leve	7 (2,5 – 15)	
Moderado	5,9 (2,2 – 13)	
Grave	13 (5,1 – 24)	
EICR crónica con afectación mucocutánea		<0,001
No	2,6 (1,4 – 4,4)	
Sí	8 (5,1 – 12)	
Antecedente de cáncer cutáneo		<0,001
No	4 (2,8 – 5,5)	
Sí	51 (6,5 – 84)	

Variable	Incidencia acumulada a 6 años (IC 95%)	p
Antecedente de cáncer no cutáneo		0,032
No	4,2 (3 – 5,7)	
Sí	15 (2,9 – 35)	
Uso de voriconazol		0,7
No	4 (2,5 – 6)	
Sí	4,7 (2,9 – 7,1)	

CMV: citomegalovirus; EICR: enfermedad injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; MMRD: donante hermano parcialmente compatible; MMUD: donante no relacionado parcialmente compatible; MSD: donante hermano totalmente compatible; MUD: donante no relacionado totalmente compatible; SLP: síndrome linfoproliferativo; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

5.4.2.2. Análisis multivariante

En el análisis multivariante (Tabla 5.11), se confirmaron como factores de riesgo independientes el aumento de la edad del receptor (por década) (HR 2; IC 95%: 1,3 – 3,1; $p = 0,001$), el sexo masculino (HR 3,8; IC 95%: 1,1 – 12,9; $p = 0,030$) (Figura 5.19), la EICR crónica grave de la clasificación de la *NIH* (HR 3,2; IC 95% 1,2 – 6,6; $p = 0,019$) (Figura 5.20), la EICR crónica grave con afectación mucocutánea (HR 3,2; IC 95%: 1,8 – 5,9; $p < 0,001$) (Figura 5.21) y los antecedentes de cáncer cutáneo previo (HR 6,7; IC 95%: 1,6 – 28,3; $p = 0,008$) (Figura 5.22).

Tabla 5.11. Factores de riesgo asociados a cáncer cutáneo en el análisis multivariante en pacientes sometidos a TPH alogénico

Variable	TPH alogénicos N = 1182		
	HR	IC 95%	p
Edad por décadas	2	1,3 – 3,1	0,002
Sexo			
Femenino			
Masculino	3,8	1,1 – 12,9	0,030
Intensidad de acondicionamiento			
Mieloablatoivo			
Intensidad reducida	1,2	0,2 – 2,5	0,7

Variable	TPH alogénicos N = 1182		
	HR	IC 95%	p
EICR agudo estratificado			
No			
Grado I	1,9	0,9 – 3,7	0,062
Grado II	0,9	0,4 – 1,9	0,8
Grado III	0,8	0,3 – 2,1	0,6
Grado IV	0,3	0,1 – 2,1	0,2
EICR agudo con afectación mucocutánea			
No			
Sí	0,7	0,4 – 1,9	0,7
EICR crónica <i>NIH</i> estratificado			
No/leve/moderado			
Grave	2,8	1,2 – 6,6	0,019
EICR crónica con afectación mucocutánea			
No			
Sí	3,2	1,8 – 5,9	<0,001
Antecedente de cáncer cutáneo			
No			
Sí	6,7	1,6 – 28,3	0,010
Antecedente de cáncer no cutáneo			
No			
Sí	2,4	0,6 – 9,5	0,2

CMV: citomegalovirus; EICR: enfermedad injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; NIH: National Institute of Health; SLP: síndrome linfoproliferativo; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

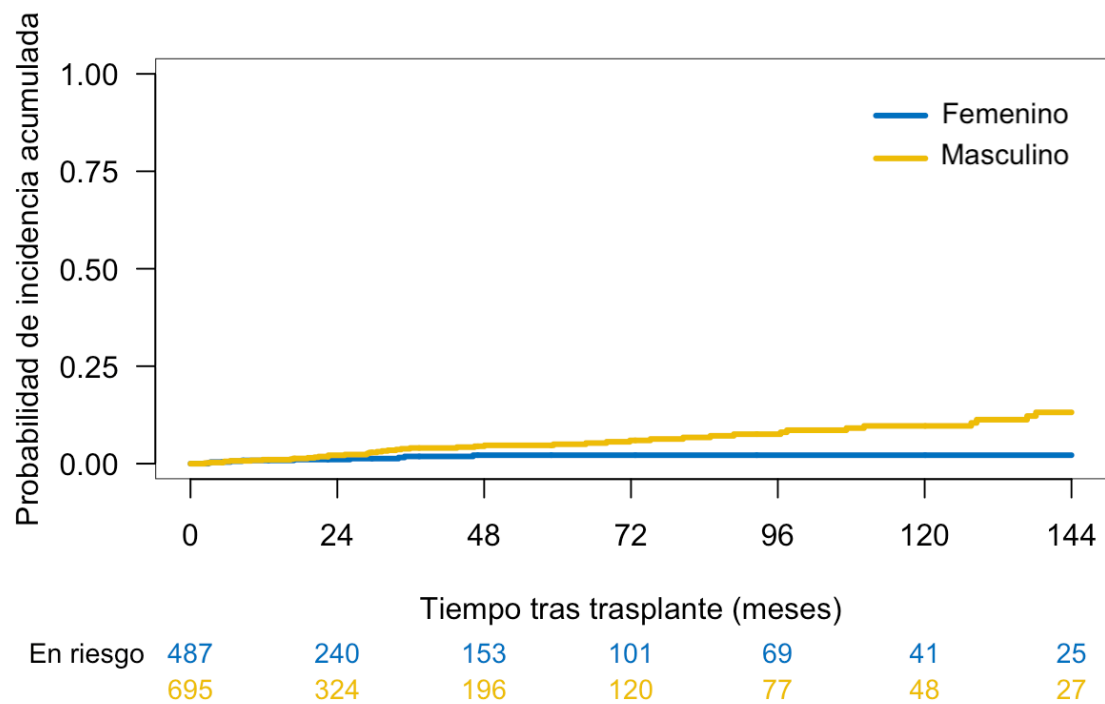


Figura 5.19. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico en función del sexo

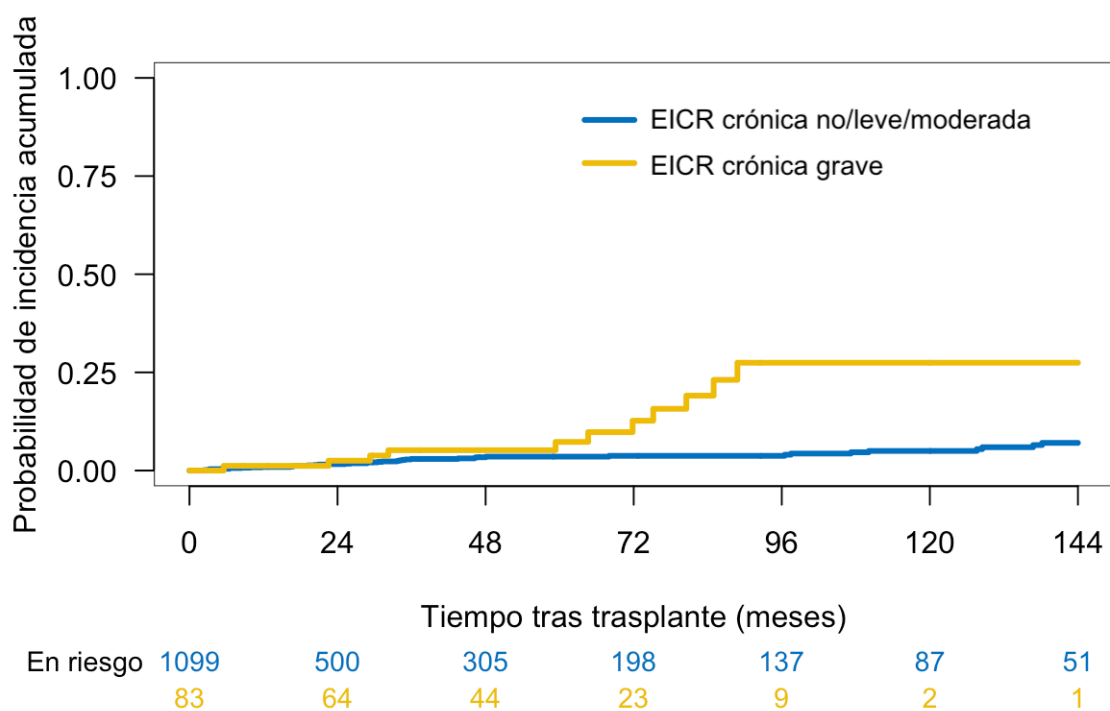


Figura 5.20. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la clasificación de la *NIH* de la EICR crónica

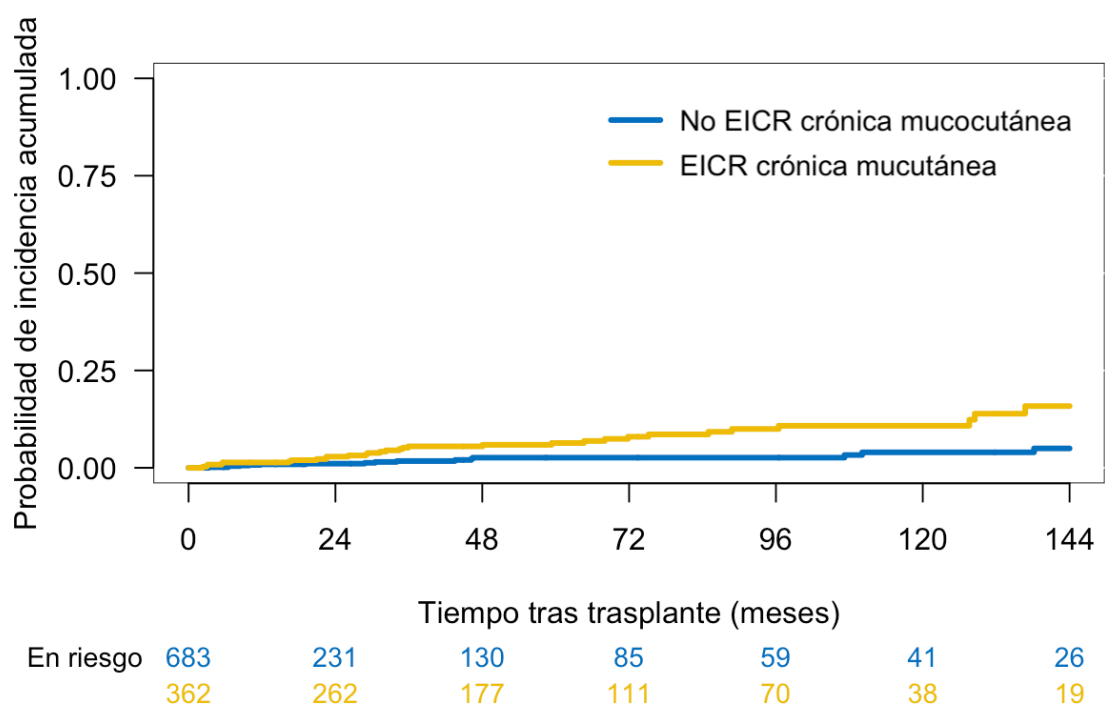


Figura 5.21. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la afectación mucocutánea en los pacientes con EICR crónica

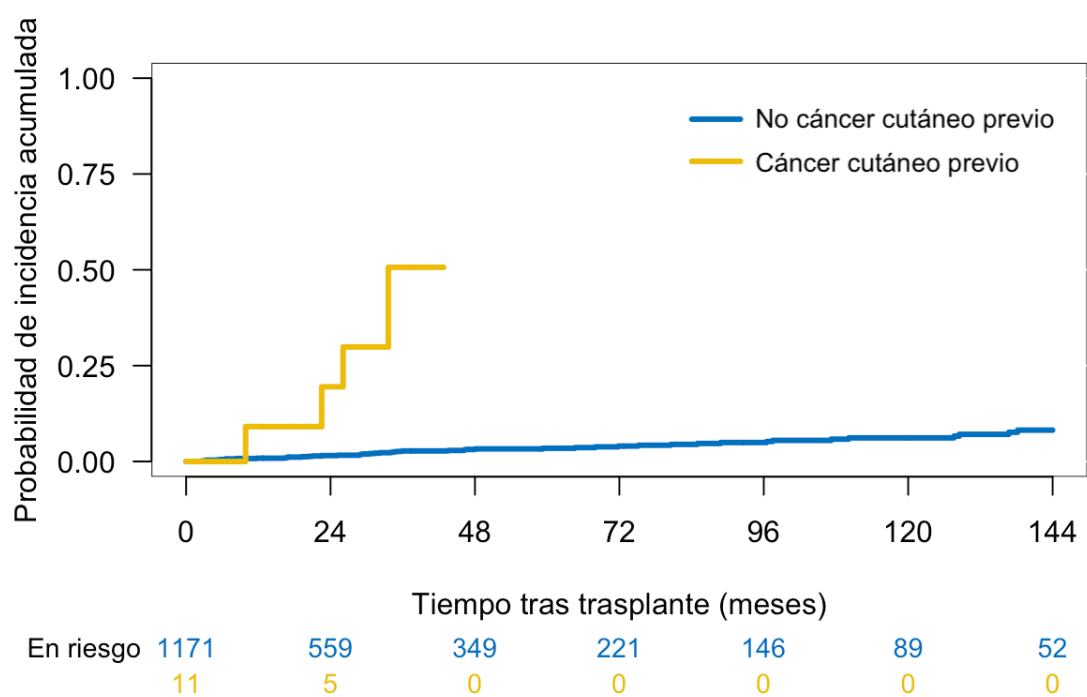


Figura 5.22. Incidencia acumulada de preneoplasias y neoplasias cutáneas en el TPH alogénico según la presencia de cáncer cutáneo previo

5.5. Tratamiento y evolución de los tumores cutáneos

Solo un paciente con un CEC invasor, que será comentado posteriormente, murió como consecuencia de un cáncer cutáneo en nuestra serie. En la Tabla 5.12 se muestra el tipo de tratamiento realizado para cada categoría del primer cáncer cutáneo observado, siendo la escisión convencional (58%) el recurso terapéutico más frecuente, con una tasa de afectación de márgenes del 26%.

Tabla 5.12. Tratamiento y frecuencia de márgenes afectados de las preneoplasias y neoplasias cutáneas

Característica	Global n = 96	Queratosis actínica n = 30	CEC <i>in situ</i> n = 11	CEC invasor n = 10	CBC n = 34	Melanoma n = 9
Tratamiento, n (%)						
Escisión convencional	56 (58,3)	3 (10)	7 (63,6)	8 (80)	26 (81,3)	9 (90)
Afeitado	4 (4,2)	1 (3,3)	2 (18,2)	1 (10)	0	0
Crioterapia	26 (27,1)	25 (83,3)	0	0	1 (3,1)	0
Otro	10 (10,4)	1 (3,3)	2 (18,2)	1 (10)	5 (15,6)	1 (10)
Márgenes afectados*, n (%)	16 (26,7)	1 (25)	5 (55,6)	4 (40)	4 (15,4)	1 (10)

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo

* En pacientes tratados mediante escisión convencional o afeitado

En el seguimiento de los pacientes (Tabla 5.13, Figura 5.23), casi el 50% experimentaron sucesivas lesiones en el tiempo, con una mediana de aparición hasta la segunda lesión tumoral de 9,5 meses (rango 2 – 86) tras el diagnóstico de la primera.

Tabla 5.13. Descripción de sucesivas queratosis actínicas y neoplasias cutáneas en el tiempo tras diagnóstico de primera lesión cutánea

Característica	Global n = 96	Queratosis actínica n = 30	CEC <i>in situ</i> n = 11	CEC invasor n = 10	CBC n = 34	Melanoma n = 9
Queratosis actínicas o neoplasias cutáneas posteriores, n (%)	38 (39,6)	15 (50)	6 (54,5)	6 (60)	6 (18,8)	4 (44,4)
Tiempo hasta la aparición posterior, meses, mediana (rango)	9,5 (2 – 86)	9 (2 – 60)	6,5 (2 – 25)	14 (2 – 42)	7,5 (2 – 86)	39 (9 – 41)
Mismo tipo que la primera lesión cutánea, n (%)	19 (50)	14 (93,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (25)
Tipo de segunda lesión cutánea, n (%)						
Queratosis actínica	26 (68,4)	14 (93,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	4 (66,7)	0
CEC <i>in situ</i>	3 (7,9)	1 (6,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0	0
CEC invasor	3 (7,9)	0	0	1 (16,7)	0	2 (50)
CBC	4 (10,5)	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	0
Melanoma	1 (2,6)	0	0	0	0	1 (25)
Otro	1 (2,6)	0	0	0	0	1 (25)

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo

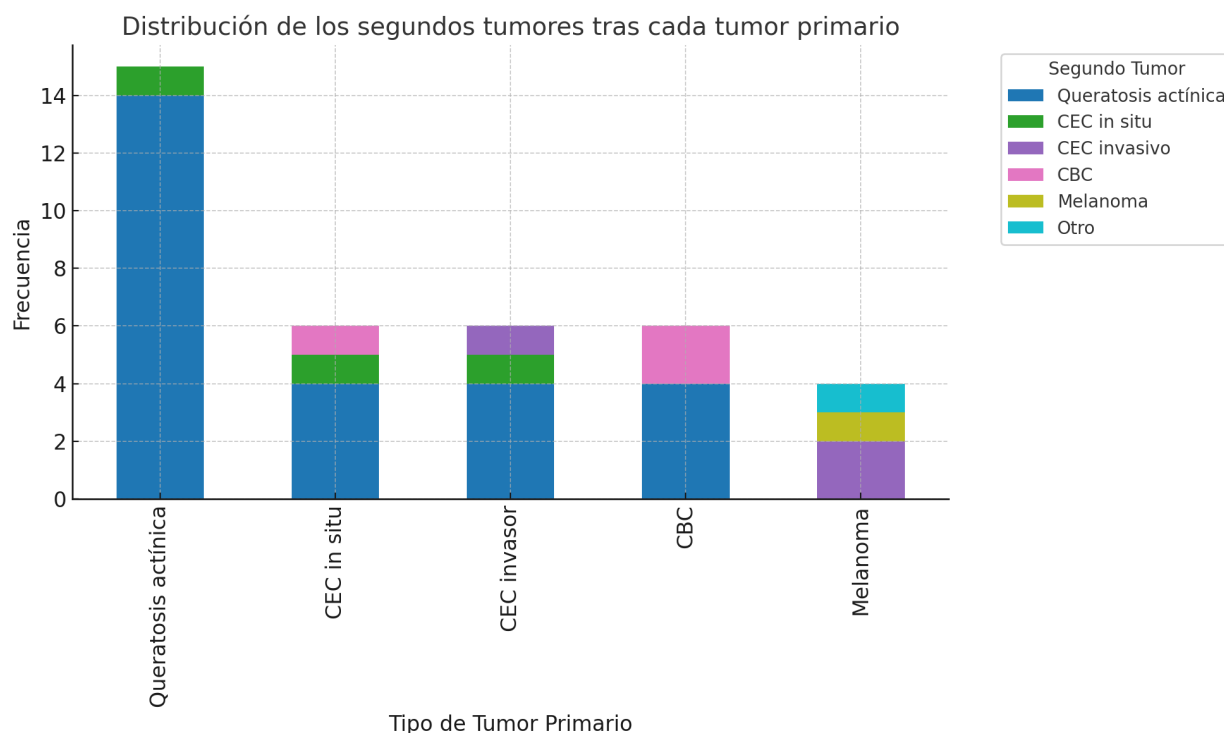


Figura 5.23. Distribución de los segundos tumores según el tumor primario

5.5.1. Queratosis actínica

La crioterapia fue el tratamiento de elección en la mayoría (>80%) de los pacientes con queratosis actínicas. La mitad de los pacientes presentaron sucesivas lesiones en el tiempo, siendo la mayoría (93%) igualmente queratosis actínicas.

5.5.2. Carcinoma escamoso in situ

El tratamiento más utilizado en el CEC *in situ* fue la escisión convencional (63%). Más del 50% de los pacientes desarrollaron nuevas lesiones, con una mediana de aparición de 6,5 meses, siendo la mayoría queratosis actínicas (66,7%).

5.5.3. Carcinoma escamoso invasor

La escisión convencional predominó como tratamiento (80%), con un 40% de márgenes afectados. La reextirpación fue el tratamiento preferido para los tumores persistentes, con la radioterapia como alternativa. Por otro lugar, el 60% de los pacientes desarrolló nuevas lesiones, con una mediana de aparición de 14 meses, siendo la mayoría queratosis actínicas (67%). El único caso de muerte atribuible directamente a una neoplasia mucocutánea postTPH se trató de un CEC de labio inferior, que

inicialmente con extirpación quirúrgica. En el informe histológico, aunque los márgenes estaban libres de tumor, se describieron dos factores de riesgo del CEC: espesor de invasión $\geq 6\text{mm}$ e invasión muscular. Este paciente en pocas semanas desarrolló adenopatías laterocervicales, que fueron intervenidas con cirugía radical y radioterapia adyuvante. Sin embargo, en menos de tres meses, el paciente falleció por progresión de la enfermedad, con la aparición de metástasis pulmonares y óseas a pesar de tratamiento quimioterápico con cetuximab (Figura 5.24).

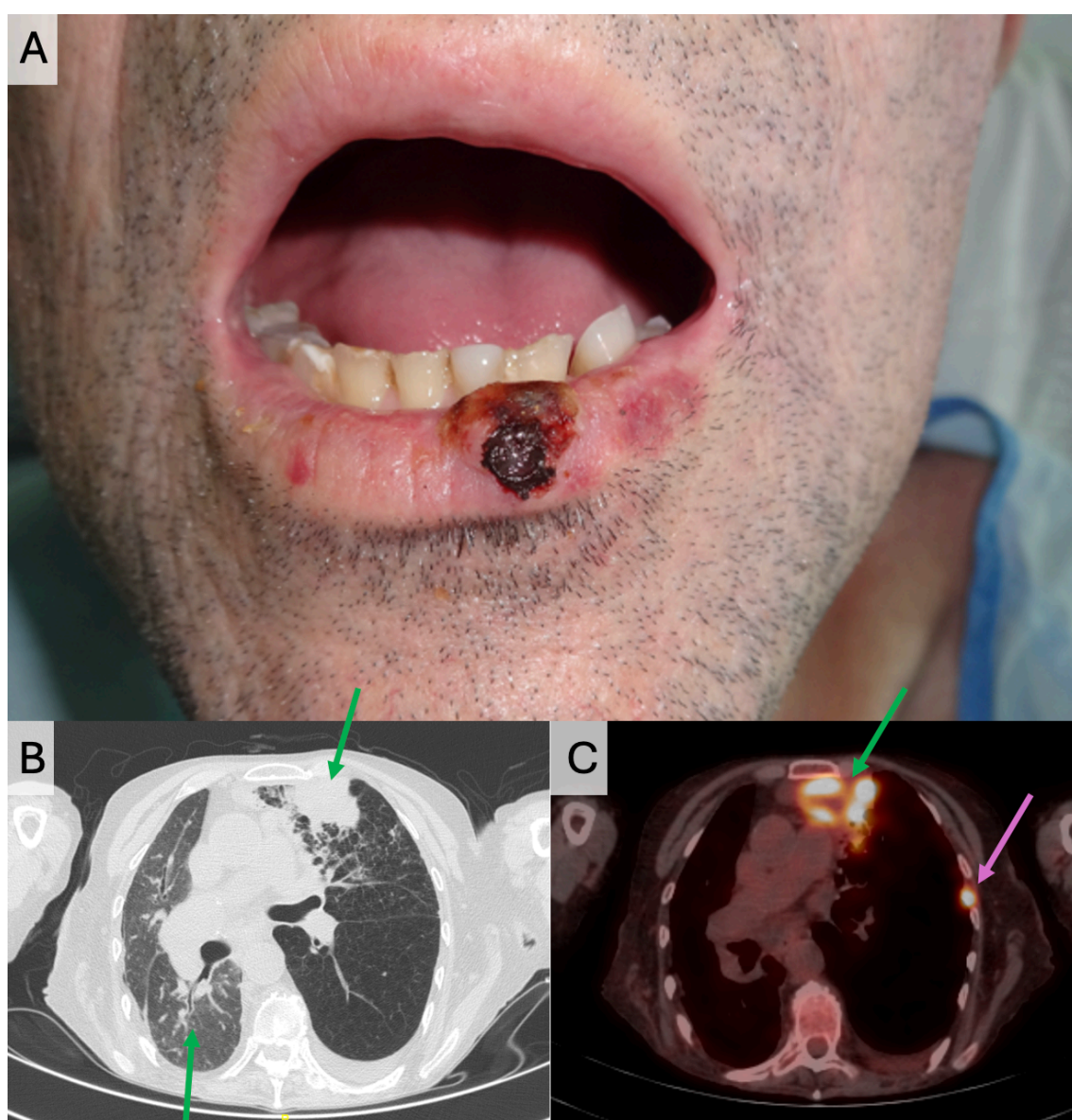


Figura 5.24. Carcinoma escamoso cutáneo de labio inferior (panel A) con metástasis pulmonares (flechas verdes en paneles B y C) y óseas (flecha rosada en panel C)

5.5.4. Carcinoma basocelular

Al igual que en el CEC *in situ* e invasor, en el caso del CBC la escisión convencional fue el tratamiento principal (81%). Solo el 19% de los pacientes desarrollaron nuevas lesiones, con una mediana de aparición de 7,5 meses, mayoritariamente queratosis actínicas (66,7%).

5.5.5. Melanoma

El tratamiento principal fue la escisión convencional (90%). Un 44% de los pacientes desarrollaron nuevas lesiones, con una mediana de aparición de hasta 39,5 meses. De los segundos tumores tras melanoma, el más frecuente fue el CEC invasor (50%) (Tabla 5.12).

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el cáncer de piel y sus precursores aumentan de forma constante en el tiempo, tanto en receptores de TPH autólogo como alogénico. Las lesiones más frecuentes fueron el CBC, seguido de las queratosis actínicas y el CEC. Además de confirmar que el aumento de la edad, el sexo masculino y los antecedentes de cáncer cutáneo son factores de riesgo de cáncer cutáneo, observamos que los pacientes con EICR crónica, especialmente con manifestaciones mucocutáneas, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de piel. Los pacientes con tumores cutáneos tienen generalmente un pronóstico excelente con un tratamiento similar a la población general. En consonancia con el incremento de riesgo de tener un cáncer cutáneo si se han tenido otros previamente, destacamos una tendencia repetida en el tiempo de los pacientes con TPH a presentar sucesivas lesiones. En conjunto, estos hallazgos deben interpretarse con cautela y justifican una mayor investigación, pero mientras tanto, pueden ser útiles para la implementación de prácticas de cribado y prevención basadas en el riesgo estimado de padecer un cáncer de piel tras un TPH.

Las segundas neoplasias postrasplante son una complicación bien caracterizada en pacientes con TOS, con una asociación bien descrita con cánceres cutáneos (Berman *et al*, 2022; Rizvi *et al*, 2017), así como varios factores predictivos identificados (Shope *et al*, 2023) e incluso herramientas de cribado específicas disponibles [herramienta *Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator* (SUNTRAC)] (Jambusaria-Pahlajani *et al*, 2019), recientemente validada por un grupo español (Gómez-Tomás *et al*, 2023).

Sin embargo, los estudios que evalúan esta asociación en pacientes sometidos a TPH, son escasos. El análisis de una amplia serie de receptores de TPH y con un periodo prolongado de seguimiento nos ha permitido tener un conocimiento más preciso del perfil epidemiológico, clínico y terapéutico de las lesiones precursoras y los tumores cutáneos postTPH en nuestro entorno.

Dada la amplitud de la serie analizada, el estudio se planteó esquemáticamente en dos niveles, analizando dos cohortes sucesivas, que se distinguen por el uso de dos enfoques de profilaxis de la EICR radicalmente diferentes. La primera cohorte, que abarca los años 2007 a 2016, utilizó profilaxis basada en inhibidores de la calcineurina, mientras que la segunda, de 2017 a 2023, está basada en el uso de dosis altas de ciclofosfamida postTPH. Esta transición coincidió con un cambio en las prácticas de trasplante en este último periodo, particularmente en los pacientes que carecían de un donante HLA compatible, pasando del trasplante de sangre de cordón umbilical de DNE

al trasplante familiar haploidéntico. La inclusión de este segundo grupo supone una fortaleza de nuestro trabajo, ya que los estudios previos no contemplan la ciclofosfamida postrasplante como régimen de profilaxis de EICR.

Dada la ubicación de nuestra institución en la costa mediterránea, donde la población experimenta una exposición solar relativamente alta, hemos considerado que era crucial incluir no sólo el CBC, que a veces no se tiene en cuenta en los registros de cáncer, sino también la queratosis actínica. Esta última es en numerosas ocasiones precursora de un CEC *in situ* o invasor y ocasionalmente se incluye en algunos registros de cáncer cutáneo (Sinikumpu *et al*, 2022). Sin embargo, estas lesiones únicamente han sido incluidas únicamente en un estudio poblacional (Isabella *et al*, 2024).

El estudio adolece de algunas debilidades metodológicas inherentes a los estudios de cohortes históricas, por otro lado, comunes a la inmensa mayoría de estudios de cáncer cutáneo postTPH. En general, los estudios de cohortes históricas llevan implícita una variabilidad en el tiempo de la epidemiología y cambios en los procedimientos preventivos y terapéuticos, así como la incorporación de nuevos fármacos (como en nuestro caso la ciclofosfamida postrasplante). Sin embargo, no pudimos detectar diferencias significativas en la incidencia de tumores cutáneos entre estas dos cohortes, mientras que sí que se produjo un significativo descenso en las tasas de EICR con ciclofosfamida postTPH, ya descrito en estudios previos (Montoro *et al*, 2020; Asensi Cantó *et al*, 2024; Holtan *et al*, 2025; Raiola *et al*, 2025). Otra debilidad metodológica asociada a la naturaleza retrospectiva del estudio es la falta de información sobre ciertos factores de riesgo potencialmente relevantes, como el fototipo o la raza. Sin embargo, hay que señalar que en nuestro centro más del 90% de los pacientes son de raza caucásica y presentan fototipos II-IV. Asimismo, no pudimos evaluar el papel de la ICT, un factor de riesgo reconocido de cáncer en general y de cáncer cutáneo en particular, ya que el tamaño muestral de pacientes que recibieron ICT fue muy pequeño.

La ausencia de un grupo control no permite comparar la incidencia, factores de riesgo y características de los tumores cutáneos respecto a la población general, como se ha hecho en algún estudio aislado (Broman *et al*, 2024; Wong *et al*, 2024) o frente a otros grupos de riesgo, como los pacientes sometidos a TOS (Omeland *et al*, 2016). No obstante, el estudio incluye una gran muestra y pretende principalmente plantear hipótesis que deben corroborarse con futuros estudios comparativos. Por otra parte, aunque el estudio incluyó a más de 2000 pacientes, los 96 tumores cutáneos que pudieron diagnosticarse resultan en un tamaño muestral que limita el análisis de factores

predictivos específicos para alguno de los tumores minoritarios. Sirva de ejemplo, la asociación entre voriconazol y CEC invasor descrita en la literatura (Lupo-Stanghellini *et al*, 2016; Kuklinski *et al*, 2017).

La mayoría de las series de la literatura se basan en registros poblacionales en los que los detalles de los tumores no están bien descritos. En contraposición, debemos subrayar que el diagnóstico de las lesiones cutáneas en nuestro estudio está muy detalladamente documentado y fue realizado por al menos dos dermatólogos expertos. Además, el estudio ha sido llevado a cabo en un único centro, lo que le confiere una homogeneidad en el manejo del que carecen los estudios multicéntricos o de registro, con la ventaja adicional de incluir una amplia población de pacientes sometida a TPH autólogo y alogénico, así como una muestra representativa de las distintas variedades de estos últimos según el tipo de donante, acondicionamiento y profilaxis de la EICR. Así pues, es en este escenario en el que enmarcaremos la discusión de los resultados del presente estudio. Para contextualizar nuestros resultados en el marco de la evidencia disponible y resaltar similitudes y diferencias relevantes con los principales estudios en la literatura, la discusión estará en gran parte basada en la comparativa con lo expuesto en la Tabla 6.1, donde se muestra las características demográficas y clínicas y en la Tabla 6.2, Tabla 6.3 y Tabla 6.4, donde se muestra la incidencia y factores de riesgo de los principales estudios que evalúan el riesgo de neoplasias cutáneas y queratosis actínicas tras TPH.

Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas de los principales estudios que evalúan el cáncer cutáneo postTPH

Fuente	Periodo de estudio	N	N tumoral	Edad al TPH*	Tipo de TPH	Seguimiento*
(Kolb <i>et al</i> , 1999)	ND	1.036	14	21 (1 – 51,9)	Alogénico, autólogo y singénico	10,5 (5 – 22,1)
(Bhatia <i>et al</i> , 2001)	1976 – 1998	2.129	9	33,9 (1,5 – 71,5)	Alogénico y autólogo	3,3 (0,1 – 21,1)
(Baker <i>et al</i> , 2003)	1974 – 2001	3.372	27	24 (0,1 – 67)	Alogénico y autólogo	5 (0,5 – 25)
(Curtis <i>et al</i> , 2005)	1964 – 1996	24 011	41	21,3 (3,5 – 61,3)	Alogénico y singénico	6,2 (0,1 – 26,4)
(Brown <i>et al</i> , 2005)	1982 – 1997	605	44	44	Autólogo	9,5
(Leisenring <i>et al</i> , 2006)	1969 – 2003	4.810	211	31,3 (0,3 – 72,6)	Alogénico	9,7 (0,4 – 33,5)

Fuente	Periodo de estudio	N	N tumoral	Edad al TPH*	Tipo de TPH	Seguimiento*
(Gallagher & Forrest, 2007)	1985 – 2003	926	12	39 (12 – 65)	Alogénico y autólogo	1,8 (0 – 19,2)
(Borgmann <i>et al</i> , 2008)	1983 – 2001	490	1	7 (0 – 18)	Alogénico y autólogo	13,1
(Rizzo <i>et al</i> , 2009)	1964 – 1996	28 874	43	27	Alogénico	6641 pacientes > 5 años, 1985> 10 años, 378 > 15 años
(Schwartz <i>et al</i> , 2009)	1969 – 2006	6.306	282	21 (0 – 65)	Alogénico y autólogo	0,3 – 36,2
(Friedrichs <i>et al</i> , 2010)	1995 – 1999	176	3	37 (19 – 58)	Alogénico	9,3
(Yokota <i>et al</i> , 2012)	1984 – 2005	2.062	6	36 (7 – 68)	Alogénico	3,3 (0,2 – 21,9)
(Krishnan <i>et al</i> , 2013)	1989 – 2009	841	31	56 (18 – 77)	Autólogo	3,4 (0,3 – 19,9)
(Mahindra <i>et al</i> , 2015)	1990 – 2010	4.161	19	57 (22 – 80)	Autólogo	2,5 (0,1 – 16)
(Wojenski <i>et al</i> , 2015)	2007 – 2012	381	27	53 (19 – 71)	Alogénico	1,5
(Lupo-Stanghellini <i>et al</i> , 2016)	2011 – 2016	302	25	48	Alogénico	2
(Omland <i>et al</i> , 2016)	1999 – 2014	3.302	34	43 (alogénico) y 58 (autólogo)	Alogénico y autólogo	3
(Kuklinski <i>et al</i> , 2017)	2003 – 2015	2.638	113	49,2 (alogénico) y 53 (autólogo)	Alogénico y autólogo	1,9 (0,1 – 9,9)
(Tanaka <i>et al</i> , 2017)	1982 – 2012	1.060	5	46 (1 – 69)	Alogénico	4,1 (0,1 – 26)
(Wareham <i>et al</i> , 2019)	2004 – 2014	2.648	40	ND	Alogénico	2,6 (0,8 – 5,4)
(Wu <i>et al</i> , 2019)	1995 – 2013	1.974	134	51,1	Alogénico	3
(Kahn <i>et al</i> , 2020)	1995 – 2012	6.028	9	6 (0,3 – 20)	Alogénico	7,8 (0,1 – 20)
(Scott <i>et al</i> , 2020)	2000 – 2014	872	124	48,3	Alogénico	3,5
(Isabella <i>et al</i> , 2024)	1999 – 2016	266	45	55,9	Alogénico sin ICT	11,4

Fuente	Periodo de estudio	N	N tumoral	Edad al TPH*	Tipo de TPH	Seguimiento*
(Wong <i>et al</i> , 2024)	2014 – 2018	476	111	54	Alogénico	2
(Broman <i>et al</i> , 2024)	1974 – 2014	3.880	605	56 (4 – 89)	Alogénico y autólogo	9,5 (2 – 46)
Presente estudio, 2025	2007 – 2023	2.042	96	52 (8 – 72)	Alogénico, autólogo y singénico	2,5 (0,1 – 13)

* Mediana (rango), años

ICT: irradiación corporal total; NA: no aplica; ND: no descrito; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tabla 6.2. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan la queratosis actínica, carcinoma escamoso *in situ* e invasor

Fuente	N tumoral	Edad al TPH*	Tiempo al diagnóstico*	Incidencia acumulada	Factores de riesgo
Carcinoma escamoso invasor					
(Curtis <i>et al</i> , 2005)	19	26,5 (3,5 – 61,3)	7 (0,9 – 22,9)	1,1% a los 20 años	Combinación de azatioprina + ciclosporina + esteroides, azatioprina, inmunosupresión de larga duración, EICR crónica
(Hasegawa <i>et al</i> , 2005)	4	33,6	4,4	ND	ND
(Leisenring <i>et al</i> , 2006)	53	41,6 (6,8 – 71,4)	6,3 (0,3 – 24,8)	3,5% a los 20 años	EICR aguda, EICR crónica, edad <10 años al TPH
(Gallagher & Forrest, 2007)	4	49	2.1	ND	ND
(Rizzo <i>et al</i> , 2009)	19	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino
(Yokota <i>et al</i> , 2012)	1	46	1,6	ND	ND
(Wojenski <i>et al</i> , 2015)	27	55 (39 – 71)	ND	19% a los 5 años	Género masculino, LLC, edad al TPH, historia de cáncer cutáneo, fotoaféresis extracorpórea, fototerapia
(Lupo-Stanghellini <i>et al</i> , 2016)	6	ND	3,5 (0,9 – 20)	3,2% a los 3 años y 6,2% a los 5 años	Voriconazol
(Omeland <i>et al</i> , 2016)	4	ND	ND	ND	ND

Fuente	N tumoral	Edad al TPH*	Tiempo al diagnóstico*	Incidencia acumulada	Factores de riesgo
(Kuklinski <i>et al</i> , 2017)	78	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, voriconazol
(Tanaka <i>et al</i> , 2017)	4	ND	ND	24,8% a los 2 años	ND
(Wu <i>et al</i> , 2019)	79	58,1	ND	SIR 9,8 (IC 95% 7,7 – 12,3)	Edad, LLC, EICR crónica
(Scott <i>et al</i> , 2020)	62	ND	ND	12,3% a los 5 años (IC 95%, 8,5 – 16,3)	EICR crónica, Fitzpatrick tipo I
(Isabella <i>et al</i> , 2024)	17	ND	ND	4,2% a los 10 años (IC 95%, 2,2 – 7,2)	ND
(Broman <i>et al</i> , 2024)	231	ND	3,9 (2 – 35,2)	ND	Edad ≥50 años, sexo masculino, historia de cáncer cutáneo, EICR crónica, inmunosupresión postrasplante
Presente estudio, 2025	10	52 (38 – 70)	3,8 (0,15 – 12,9)	0,7% a los 3 años (IC 95%, 0,3 – 1,4)	ND
Carcinoma escamoso <i>in situ</i>					
(Isabella <i>et al</i> , 2024)	8	ND	ND	ND	ND
Presente estudio, 2025	11	58 (35 – 68)	2,9 (2,8 – 13,1)	0,6% a los 3 años (IC 95%, 0,3 – 1,3)	ND
Queratosis actínica					
(Isabella <i>et al</i> , 2024)	1	ND	ND	ND	ND
Presente estudio, 2025	29	62 (32 – 70)	2,6 (0,3 – 12,1)	2,1% a los 3 años (IC 95%, 1,4 – 3,1)	ND

* Mediana (rango), años

EICR: enfermedad de injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; LLC: leucemia linfóide crónica; ND: no descrito; SIR = standardized incidence ratio (razón de tasas de incidencia); UV: ultravioleta

Tabla 6.3. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan el carcinoma basocelular

Fuente	N tumoral	Edad al TPH*	Tiempo al diagnóstico*	Incidencia acumulada	Factores de riesgo
(Hasegawa <i>et al</i> , 2005)	5	39,8	7,3	ND	ND
(Leisenring <i>et al</i> , 2006)	201	38,1 (2,9 – 71,3)	7,9 (0,5 – 30,2)	6,5% a los 20 años	ICT, color de piel claro, EICR crónica, edad <10 años al TPH, enfermedad maligna
(Gallagher & Forrest, 2007)	8	41	7,6	ND	ND
(Borgmann <i>et al</i> , 2008)	1	7,8	20,3	ND	ND
(Schwartz <i>et al</i> , 2009)	282	ND	ND	ND	ICT en <10 años, color de piel claro y EICR crónica en pacientes sin ICT
(Yokota <i>et al</i> , 2012)	3	40 (17 – 50)	8,4 (7,1 – 17,6)	ND	ND
(Lupo-Stanghellini <i>et al</i> , 2016)	19	ND	3,5 (0,9 – 20)	6,2% a los 5 años	ND
(Omland <i>et al</i> , 2016)	24	ND	ND	ND	ND
(Kuklinski <i>et al</i> , 2017)	35	ND	ND	ND	EICR crónica, sexo masculino, voriconazol
(Wu <i>et al</i> , 2019)	54	54,5	ND	SIR 2,5 (IC 95% 1,9 – 3,2)	LLC, acondicionamiento de intensidad reducida, EICR aguda, EICR crónica
(Scott <i>et al</i> , 2020)	62	ND	ND	9,1% a los 5 años (IC 95% 5,4 – 12,8)	Edad, fototerapia antes del TPH alogénico
(Broman <i>et al</i> , 2024)	321	ND	6,1 (2 – 32)	ND	Edad ≥50 años, sexo masculino, historia de cáncer cutáneo, anticuerpos monoclonales antes del TPH, ICT en <50 años
Presente estudio, 2025	34	60 (21 – 72)	3,9 (0,1 – 12,8)	2% a los 3 años (IC 95% 1,3 – 2,9)	ND

* Mediana (rango), años

EICR: enfermedad de injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; ICT: irradiación corporal total; LLC: leucemia linfocítica crónica; ND: no descrito; TIR: razón de tasas de incidencia

Tabla 6.4. Características demográficas, clínicas, incidencia acumulada y factores de riesgo de los estudios que evalúan el melanoma

Fuente	N tumoral	Edad al TPH*	Tiempo al diagnóstico*	Incidencia acumulada	Factores de riesgo
(Baker <i>et al</i> , 2003)	8	ND	ND	O:E, 8:0,9; SIR, 8,3 (IC 95 % 3,6 – 15,1)	ND
(Curtis <i>et al</i> , 2005)	22	ND	ND	ND	ND
(Brown <i>et al</i> , 2005)	5	ND	ND	O:E 5:0,9	ND
(Rizzo <i>et al</i> , 2009)	18	ND	2,4	O:E 3,5:0,8; SIR 1,5	Depleción de células T, ICT, período de latencia corto (<1 año), sexo femenino
(Yokota <i>et al</i> , 2012)	1	51	2,1	ND	ND
(Mahindra <i>et al</i> , 2015)	19	ND	ND	SIR 36 (IC 95%, 1,8 – 6,3)	ND
(Omland <i>et al</i> , 2016)	6	ND	ND	ND	ND
(Tanaka <i>et al</i> , 2017)	1	ND	ND	ND	ND
(Wu <i>et al</i> , 2019)	11	48,6	ND	SIR 3,3 (IC 95% 1,7 – 5,9)	Ninguno
(Herr <i>et al</i> , 2020)	140	ND	48 (<1 – 288)	ND	ICT, acondicionamiento con melfalan o fludarabina, EICR aguda con afectación cutánea grado ≥ 2, EICR crónica sin afectación cutánea, antecedente cáncer cutáneo, origen en zonas de alta radiación solar
(Broman <i>et al</i> , 2024)	178	ND	64 (2 – 32)	ND	Historia de cáncer cutáneo, trasplante antes del 2000
Presente estudio, 2025	9	45 (25 – 63)	4,3 (0,5 – 8,9)	0,5% a los 3 años; (IC 95% 0,2 – 1,1)	ND

* Mediana (rango), años

EICR: enfermedad injerto contra receptor; IC: intervalo de confianza; ICT: irradiación corporal total; ND: no descrito; O:E razón observada/esperada; SIR = standardized incidence ratio (razón de tasas de incidencia); TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

La inclusión de las queratosis actínicas en nuestro estudio supone una novedad en la literatura, a excepción de la serie de Isabella y cols. (Isabella *et al*, 2024). Decidimos incluir estas lesiones por varios motivos. En primer lugar, por su carácter precanceroso. Aunque el riesgo de progresión de queratosis actínica a CEC es bajo, con tasas de progresión de alrededor del 0,07%-0,6% en el primer año y del 2,6% a los cuatro años, esta aumenta si hay antecedentes de CBC o CEC o múltiples lesiones (>5), especialmente si se acompañan de signos de daño actínico crónico o campo de cancerización extenso (Marks *et al*, 1988; Criscione *et al*, 2009). En segundo lugar, por su asociación, además de a más queratosis actínicas, a otras neoplasias cutáneas. Los pacientes diagnosticados de queratosis actínicas tienen hasta siete veces más riesgo de desarrollar un CEC, hasta cuatro veces un CBC y hasta tres veces un melanoma (Malvey *et al*, 2024). Entre el 60-65% de los CEC invasores surgen sobre queratosis actínicas (Marks *et al*, 1988; Criscione *et al*, 2009). En tercer lugar, evaluar la incidencia de queratosis actínicas junto con las neoplasias cutáneas permite completar el espectro de lesiones cutáneas postTPH, facilitando la identificación de factores predictivos comunes y potenciales intervenciones preventivas. A nuestro juicio, futuros estudios deberían tener en cuenta esta lesión precursora de cáncer cutáneo.

Nos parece de interés subrayar la metodología usada en nuestro estudio en lo concerniente a la recolección de datos y el flujo de pacientes entre la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y diversas especialidades involucradas en un comité multidisciplinar creado específicamente en la valoración de pacientes con complicaciones postTPH, con especial atención al seguimiento de la EICR. Esta estrategia integral no solo favorece una atención más precisa e individualizada, sino que también se alinea con la creciente evidencia que destaca el impacto del manejo multidisciplinar en la evolución de pacientes con trasplante (especialmente con EICR crónica), poniendo en valor este enfoque en la práctica clínica (Shah *et al*, 2024). Sirva este apartado para poner en valor el comité multidisciplinar de EICR del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

La mayoría de los estudios en la literatura, como el nuestro, se basan en pacientes adultos, ya que la incidencia de cáncer cutáneo en pacientes pediátricos es generalmente baja, salvo excepciones como pacientes con genodermatosis que favorecen la carcinogénesis como el síndrome de Gorlin o el xeroderma pigmentoso (Schierbeck *et al*, 2019). Una elevada proporción de nuestra muestra presentaba más de 50 años (54%). Este perfil de edad supone un desplazamiento de la actividad del

TPH hacia edades más maduras en comparación con la experiencia en épocas anteriores, probablemente como consecuencia de la curva de aprendizaje y de una creciente confianza en el procedimiento como consecuencia de los notables avances que se han producido en las últimas décadas. Entre estos últimos destaca la incorporación de la ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de la EICR, no solo para los TPH de donante haploidéntico, para los que fue inicialmente concebida esta profilaxis, sino también para cualquier otro tipo de donante (Bourgeois *et al*, 2023; Penack *et al*, 2024; Gooptu *et al*, 2023).

Un aspecto de interés en este estudio es la inclusión de una amplia cohorte de pacientes que se sometieron a un TPH autólogo, ya que la evaluación de la incidencia de cáncer cutáneo en este tipo de trasplantes ha sido objeto de menor atención en la literatura (Brown *et al*, 2005; Krishnan *et al*, 2013; Mahindra *et al*, 2015). Esta circunstancia nos ha permitido la comparación con el TPH alogénico y, por tanto, analizar específicamente la contribución de factores relacionados con la alogenicidad que discutiremos más adelante.

La inclusión de queratosis actínicas en el análisis, como hemos comentado previamente, supone una novedad en la literatura, ya que salvo un estudio (Isabella *et al*, 2024), ninguno incluyó esta lesión. Este hecho podría suponer una mayor incidencia de cáncer cutáneo que otras series que no la incluyen, incrementándose la incidencia aproximadamente un 1% tras cada año de seguimiento postTPH, hasta el 15% a los 12 años. En la bibliografía, los datos procedentes principalmente de receptores de TPH en el hemisferio norte informan de una incidencia a los 5 años, sin incluir queratosis actínicas, que oscila entre el 0,8% y el 11,5% (Wu *et al*, 2019; Scott *et al*, 2020; DePry *et al*, 2015; Wong *et al*, 2024).

En nuestro estudio las queratosis actínicas fueron la lesión más frecuente durante los primeros tres años de seguimiento. Sin embargo, posteriormente, el CBC pasó a ser la lesión más frecuente, prácticamente doblando a la incidencia de queratosis actínicas y triplicando la de otras lesiones. En un estudio reciente, se señaló que la incidencia de CBC y CEC (de cualquier tipo) era similar en los primeros 10 años postTPH, predominando posteriormente el CBC (Broman *et al*, 2024). No hemos encontrado ningún estudio que evalúe específicamente la causa del incremento tardío de incidencia de CBC frente a otros tipos de lesiones, que permanecen prácticamente estables en el tiempo. A nuestro juicio, este hecho podría deberse a la aplicación de tratamientos de campo de cancerización en pacientes con queratosis actínicas, disminuyendo especialmente en el tiempo las lesiones del espectro queratosis actínica/CEC *in situ*/CEC invasor, y no los CBC.

La distribución y localización de los tumores cutáneos es comparable a la población general, con un predominio de CBC, queratosis actínicas y CEC *in situ* e invasores, en zonas fotoexpuestas, sobre todo cara y cuero cabelludo. Esto sugiere el papel fundamental de la exposición a la radiación ultravioleta (UV) como factor etiopatogénico. A destacar que únicamente tres tumores (3%) se localizaron en mucosas: un CEC invasor en el labio inferior y dos CEC *in situ* en mucosa genital (un paciente con eritroplasia de Queyrat en el glande y otra paciente con afectación vulvar). Uno de estos pacientes, con un CEC invasor en labio inferior (Figura 5.24), falleció como consecuencia del cáncer a pesar de una cirugía amplia y posterior quimioterapia. Recientemente se ha publicado una serie de 10 pacientes con CEC invasor de cavidad oral tras TPH en la que alertaban sobre su agresividad y mal pronóstico, señalando una supervivencia mediana de solo 0,8 años (Zaki *et al*, 2024). La EICR oral crónica, la inmunosupresión del trasplante así como otros factores como el alcohol, el tabaquismo o la infección crónica por el virus del papiloma humano se han sugerido como factores de riesgo de los CEC invasores orales (Szeto *et al*, 2004; Reddy *et al*, 2007; Chung *et al*, 2013; Chaulagain *et al*, 2019; Gervazio *et al*, 2022; Mawardi *et al*, 2011). Aunque los datos en la literatura son escasos, nuestra experiencia con este paciente, y la serie comentada ponen de manifiesto la necesidad de evaluar específicamente las características de este subgrupo. En relación con los casos de CEC genitales, no hemos encontrado ningún estudio que evalúe específicamente estas lesiones en pacientes sometidos a TPH. No obstante, el pronóstico generalmente peor en la población general hace precisa la revisión del área genital en pacientes con TPH y lesiones sospechosas.

No hemos podido contrastar el alto porcentaje de CEC invasores y CBC con características clínicas o histopatológicas de alto riesgo (casi un 30%), ya que no encontramos en la literatura estudios que hagan este análisis. Sin embargo, en la población general, los CBC y los CEC invasores de alto riesgo suponen en la mayoría de series menos del 10% del total (Schmults *et al*, 2021, 2023). A nuestro juicio, esta diferencia probablemente sea multifactorial y se deba principalmente a la inmunosupresión durante el proceso de TPH, a la inflamación crónica de la EICR (sobre todo en pacientes con afectación mucocutánea) y, en el caso particular del CEC, a los efectos del voriconazol, que serán comentados posteriormente.

Con respecto al melanoma, coincidente con estudios previos (Puza *et al*, 2019; Herr *et al*, 2020), la incidencia observada en nuestra serie es escasa. En cuanto a sus características y evolución, aunque se haya descrito que generalmente presentan un

grosor <1 mm y evolución favorable (Puza *et al*, 2019), otros estudios señalan que casi la mitad presentan un grosor ≥ 1 mm, y casi el 10% ≥ 2 mm (Herr *et al*, 2020), por lo que la evidencia es controvertida. En nuestra serie, ningún melanoma alcanzó siquiera consideración para la realización de BSGC. Por tanto, aunque la incidencia de melanoma sea escasa y probablemente la mayoría sean de buen pronóstico, no puede descartarse su mala evolución en algunos casos.

Los factores de riesgo de cáncer cutáneo más frecuentemente encontrados, como en nuestro estudio, son la edad avanzada, el sexo masculino y los antecedentes de cáncer cutáneo (Schmults *et al*, 2021, 2023). Los dos primeros podrían estar asociados con una mayor exposición al daño solar y, en el caso de los hombres, a un menor efecto hormonal protector, mientras que los antecedentes de cáncer cutáneo podrían también considerar una mayor predisposición genética.

Aunque estudios previos han puesto de manifiesto un mayor riesgo de cáncer cutáneo en los pacientes que desarrollaron EICR crónica (Curtis *et al*, 2005; Leisenring *et al*, 2006; Rizzo *et al*, 2009; Kuklinski *et al*, 2017; Wu *et al*, 2019; Scott *et al*, 2020; Broman *et al*, 2024; Schwartz *et al*, 2009), así como aguda (Leisenring *et al*, 2006), ninguno ha analizado la relación con la gravedad de la EICR crónica o con la afectación mucocutánea que nosotros pudimos observar. A este respecto, se ha especulado que la mayor incidencia de cáncer cutáneo en pacientes con EICR crónica grave y/o con afectación mucocutánea pueda deberse a que la inflamación con o sin fibrosis persistente produce un daño crónico en la piel y mucosas, junto al uso prolongado de inmunosupresores (Baumrin *et al*, 2024). Ambos factores reducirían la capacidad de vigilancia inmunitaria y propiciarían la creación de un microambiente favorable para la acumulación de mutaciones oncogénicas y la carcinogénesis.

Varios estudios, incluidos en un reciente metaanálisis, han alertado de la relación entre voriconazol y una mayor incidencia de CEC invasor (Tang *et al*, 2019). Este metaanálisis, que incluyó 8 estudios observacionales con 3710 pacientes sometidos a TPH o trasplante pulmonar, encontró que el uso de voriconazol incrementaba significativamente el riesgo de CEC, pero no de CBC, lo que sugeriría un efecto específico sobre la patogénesis del CEC. Con respecto a la patogénesis, se ha especulado que tanto voriconazol como su metabolito, voriconazol N-óxido, generan especies reactivas de oxígeno en los queratinocitos cuando se exponen a radiación UV-A y UV-B, lo que provocaría un daño en el ADN y favorecería la mutagénesis (Ike *et al*, 2024). En nuestro estudio, no pudimos demostrar la asociación de voriconazol con el cáncer cutáneo en su conjunto, y el tamaño muestral fue insuficiente para determinar su relación con el riesgo de desarrollar CEC. Asociación que será difícil resolver en el

futuro, ya que en los últimos años se ha sustituido la profilaxis con voriconazol por posaconazol, fármaco no relacionado con la carcinogénesis cutánea.

Es llamativa en nuestra serie la elevada tasa de márgenes afectados tras cirugía convencional, no sólo tras cirugías de afeitado, sino también tras cirugías de escisión convencionales. Esto es especialmente notable en el caso del CEC *in situ* y del CEC invasivo, con márgenes positivos de alrededor del 40-50%, muy superiores a la descrita en la población (Schmults *et al*, 2021, 2023). Igualmente, en nuestro centro, la tasa de márgenes positivos en el resto de los pacientes es inferior, oscilando entre el 5 y 10%. Podríamos hipotetizar que esta alta tasa observada en pacientes intervenidos tras TPH sería consecuencia de una cirugía más conservadora, en pacientes a menudo frágiles y con importantes comorbilidades. Esto abre la posibilidad de emplear la cirugía de Mohs, especialmente en lesiones mal definidas o recidivantes, ya que ha demostrado tasas de recidiva inferiores a la cirugía convencional (Mansilla-Polo *et al*, 2024b). A este respecto, no hemos encontrado estudios que evalúen específicamente el tratamiento realizado en los pacientes con cáncer cutáneo postTPH.

Un aspecto que destacar de nuestro estudio es la alta incidencia de lesiones sucesivas, lo que pone de relieve la necesidad de seguimiento de los pacientes con una queratosis actínica o neoplasia mucocutánea tras un TPH. Dado que la mediana de tiempo hasta la aparición de lesiones sucesivas es de 9 meses, parece razonable realizar al menos una revisión anual en los pacientes tratados por queratosis actínicas o cáncer cutáneo tras un TPH, con una mayor frecuencia en los pacientes de alto riesgo. Dada la aparente relación entre cáncer cutáneo y el TPH demostrada en nuestro estudio y en otros, creemos que deberían implementarse estrategias de cribado y seguimiento de esta complicación en los receptores de TPH, como ha sido ya sugerido (Dyer *et al*, 2016; Wong *et al*, 2024; Broman *et al*, 2024; Lee *et al*, 2019).

Todos los pacientes trasplantados deberían ser informados periódicamente sobre medidas de fotoprotección y autoexploración de piel para identificar cambios sospechosos, lesiones sangrantes, ulceradas o que crecen rápidamente, así como lunares con bordes irregulares, cambios de color o asimetría para consultar rápidamente al médico. En cada visita, además todos los pacientes deberían someterse a una exploración completa de piel y mucosas (incluidas mucosas oral y genital), así como la evaluación de síntomas de EICR. En la Figura 6.1 proponemos un algoritmo de cribado y seguimiento de queratosis actínicas y cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH.

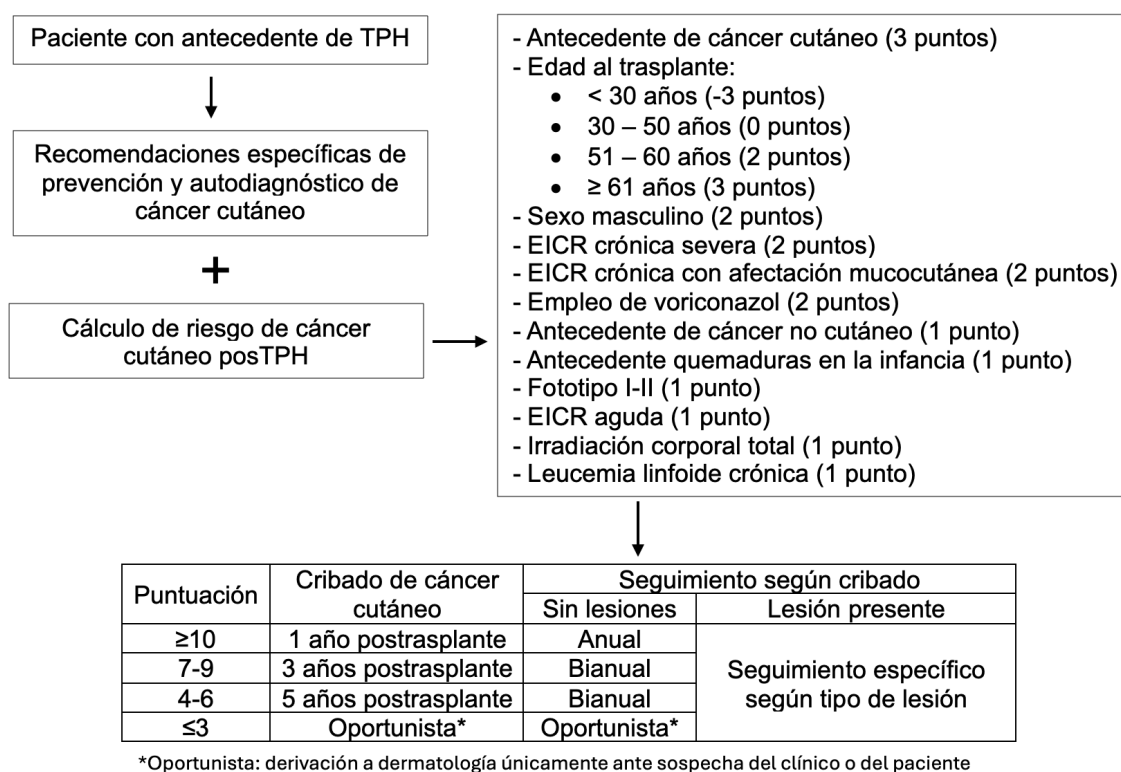


Figura 6.1. Algoritmo propuesto de cribado y seguimiento de cáncer cutáneo en pacientes sometidos a TPH

Esta Tesis Doctoral es una primera aproximación al estudio y caracterización de las neoplasias cutáneas postTPH. En el futuro, nuestro grupo pretende validar los resultados y el algoritmo de cribado y seguimiento en otras cohortes, con grupos internacionales como el grupo SCOPE (*Skin Care in Organ Transplant Patients Europe*), así como compararlos con otros grupos, como la población general o los pacientes sometidos a TOS. Además, queremos difundir nuestros resultados, con el objetivo de incluir estas recomendaciones en las principales guías de manejo de pacientes TPH y así homogeneizar la práctica clínica en todos los centros. Por último, queríamos resaltar este estudio como un ejemplo más de la importancia del trabajo multidisciplinar.

7. CONCLUSIONES

As part of the realization of this Doctoral Thesis with 'International Mention', the present section will be presented in both English and Spanish.

The conclusions of this Doctoral Thesis, which focused on the analysis of actinic keratoses and skin neoplasms in a large series of adult patients who had undergone hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), are as follows:

1. The incidence of skin cancer and precancerous lesions increases progressively with time after HSCT.
2. The most common subtypes of skin neoplasms and their precursors after HSCT were, in decreasing order: basal cell carcinoma (BCC), actinic keratosis and squamous cell carcinoma (SCC).
3. The clinical and histological characteristics of the skin lesions were similar to those observed in the general population. However, there was a high percentage of high-risk invasive BCC and especially SCC.
4. Melanoma was an uncommon tumor in this cohort, characterized by a longer latency of presentation compared with other lesions and a relatively low level of aggressiveness.
5. The predictive factors for skin cancer that we identified were older age at HSCT, male sex, and a history of skin cancer.
6. In patients undergoing allogeneic HSCT, severe chronic GVHD and/or mucocutaneous involvement were identified as predictive factors for skin cancer.
7. The rate of positive margins in SCC after surgical resection was higher than in the general population.
8. All lesions had a favorable prognosis, except for a patient with an invasive SCC of the lower lip, which led to his death.
9. The presentation of successive skin neoplasms and their precursors was common, with almost half of the patients developing successive lesions after HSCT, the majority of which were actinic keratoses.
10. We suggest the implementation of measures for the prevention of skin cancer and its precursors, as well as specific screening and follow-up programs adapted to the individual risk of patients undergoing HSCT.

11. Multidisciplinary collaboration between hematology and dermatology teams is essential for the comprehensive and effective management of patients with actinic keratosis and skin cancer post-HSCT.

Como parte de la realización de esta Tesis Doctoral con “Mención Internacional”, el presente apartado se expondrá tanto en español como en inglés.

Las conclusiones de la presente Tesis Doctoral, centrada en el análisis de las queratosis actínicas y neoplasias cutáneas en una amplia serie de pacientes adultos en los que se realizó un TPH, son las siguientes:

1. La incidencia de cáncer cutáneo y lesiones precursoras aumenta progresivamente con el tiempo de observación postTPH.
2. Los subtipos más frecuentes de neoplasias cutáneas y sus precursores tras el TPH fueron, en orden decreciente: CBC, queratosis actínica y CEC.
3. Las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas fueron similares a las observadas en la población general. Sin embargo, destacó un elevado porcentaje de CBC y, especialmente, CEC invasores de alto riesgo.
4. El melanoma fue un tumor poco frecuente en esta cohorte, caracterizándose por una mayor latencia en su aparición respecto a otras lesiones y una relativamente escasa agresividad.
5. Los factores predictivos de cáncer cutáneo que identificamos en su conjunto fueron la edad avanzada al TPH, el sexo masculino y el antecedente de cáncer cutáneo.
6. En los pacientes sometidos a TPH alogénico, se identificó la EICR crónica grave y/o con afectación mucocutánea como factor predictivo de cáncer cutáneo.
7. La tasa de márgenes positivos en CEC tras la resección quirúrgica fue más alta que la que se observa en la población general.
8. Todas las lesiones presentaron un pronóstico favorable, a excepción de un CEC invasor de labio inferior que condujo a la muerte del paciente.
9. La presentación de sucesivas neoplasias cutáneas y sus precursores fue frecuente, con casi la mitad de los pacientes desarrollando sucesivas lesiones tras el TPH, la mayoría queratosis actínicas.

10. Sugerimos la implementación de medidas para la prevención de cáncer cutáneo y sus precursores, así como programas específicos de cribado y seguimiento adaptados al riesgo individual de los pacientes sometidos a TPH.
11. La colaboración multidisciplinar entre los equipos de hematología y dermatología resulta esencial para el manejo integral y efectivo de los pacientes con queratosis actínicas y cáncer cutáneo posTPH.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Appelbaum, F.R., Deisseroth, A.B., Graw, R.G., Herzig, G.P., Levine, A.S., Magrath, I.T., Pizzo, P.A., Poplack, D.G. & Ziegler, J.L. (1978) Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. *Cancer*, **41**, 1059–1063.
- Asensi Cantó, P., Gómez-Seguí, I., Montoro, J., Villalba Montaner, M., Chorão, P., Solves Alcaína, P., Santiago Balsera, M., Lloret Madrid, P., Solís Ruiz, J., Sopeña Pell-Ilderton, C., Martínez Campuzano, D., Granados Serrano, P., Eiris Del Río, J., Louro, A., Rebollar, P., Perla, A., Benavente, R., De la Rubia Comos, J., Sanz, M.A., Balaguer, A., et al (2024) Incidence, risk factors and therapy response of acute graft-versus-host disease after myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation*, **59**, 1577–1584.
- Atsuta, Y., Suzuki, R., Yamashita, T., Fukuda, T., Miyamura, K., Taniguchi, S., Iida, H., Uchida, T., Ikegame, K., Takahashi, S., Kato, K., Kawa, K., Nagamura-Inoue, T., Morishima, Y., Sakamaki, H., Kodera, Y., & Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2014) Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **25**, 435–441.
- Bach, F.H., Albertini, R.J., Joo, P., Anderson, J.L. & Bortin, M.M. (1968) Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet (London, England)*, **2**, 1364–1366.
- Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giralt, S., Lazarus, H., Ho, V., Apperley, J., Slavin, S., Pasquini, M., Sandmaier, B.M., Barrett, J., Blaise, D., Lowski, R. & Horowitz, M. (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1628–1633.
- Baker, K.S., DeFor, T.E., Burns, L.J., Ramsay, N.K.C., Neglia, J.P. & Robison, L.L. (2003) New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **21**, 1352–1358.
- Barnes, D.W., Corp, M.J., Loutit, J.F. & Neal, F.E. (1956) Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *British Medical Journal*, **2**, 626–627.

- Baumrin, E., Loren, A.W., Falk, S.J., Mays, J.W. & Cowen, E.W. (2024) Chronic graft-versus-host disease. Part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **90**, 1–16.
- Berman, H., Shimshak, S., Reimer, D., Brigham, T., Hedges, M.S., Degesys, C. & Tolaymat, L. (2022) Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: A Review for the Nondermatologist. *Mayo Clinic Proceedings*, **97**, 2355–2368.
- Bhatia, S., Louie, A.D., Bhatia, R., O'Donnell, M.R., Fung, H., Kashyap, A., Krishnan, A., Molina, A., Nademanee, A., Niland, J.C., Parker, P.A., Snyder, D.S., Spielberger, R., Stein, A. & Forman, S.J. (2001) Solid cancers after bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **19**, 464–471.
- Billingham, R.E., Brent, L. & Medawar, P.B. (1997) Quantitative studies on tissue transplantation immunity IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies on the phenomenon of runt disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **242**, 439–477 Available at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.1959.0008> [Accessed March 7, 2024].
- Bilmon, I.A., Ashton, L.J., Le Marsney, R.E., Dodds, A.J., O'Brien, T.A., Wilcox, L., Nivison-Smith, I., Daniels, B., Vajdic, C.M., & CAST study group (2014) Second cancer risk in adults receiving autologous haematopoietic SCT for cancer: a population-based cohort study. *Bone Marrow Transplantation*, **49**, 691–698.
- Borgmann, A., Zinn, C., Hartmann, R., Herold, R., Kaatsch, P., Escherich, G., Möricke, A., Henze, G., von Stackelberg, A., & ALL-REZ BFM Study Group (2008) Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **44**, 257–268.
- Bortin, M.M. (1970) A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*, **9**, 571–587.
- Bourgeois, A.L., Jullien, M., Garnier, A., Peterlin, P., Béné, M.C., Guillaume, T. & Chevallier, P. (2023) Post-transplant cyclophosphamide as sole GHVD prophylaxis after matched reduced-intensity conditioning allotransplant. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1242.
- Broman, K.K., Meng, Q., Holmqvist, A., Balas, N., Richman, J., Landier, W., Hageman, L., Ross, E., Bosworth, A., Te, H.S., Hollenquest, B., Wong, F.L., Bhatia, R.,

- Forman, S.J., Armenian, S.H., Weisdorf, D.J. & Bhatia, S. (2024) Incidence of and Risk Factors for Cutaneous Malignant Neoplasms After Blood or Marrow Transplant. *JAMA dermatology*.
- Brown, J.R., Yeckes, H., Friedberg, J.W., Neuberg, D., Kim, H., Nadler, L.M. & Freedman, A.S. (2005) Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 2208–2214.
- Chaulagain, C.P., Sprague, K.A., Pilichowska, M., Cowan, J., Klein, A.K., Kaul, E. & Miller, K.B. (2019) Clinicopathologic characteristics of secondary squamous cell carcinoma of head and neck in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 560–566.
- Chen, M.H., Chang, P.M., Li, W.Y., Hsiao, L.T., Hong, Y.C., Liu, C.Y., Gau, J.P., Liu, J.H., Chen, P.M., Chiou, T.J. & Tzeng, C.H. (2011) High incidence of oral squamous cell carcinoma independent of HPV infection after allogeneic hematopoietic SCT in Taiwan. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 567–572.
- Chien, S.-H., Liu, C.-J., Hong, Y.-C., Teng, C.-J., Hu, Y.-W., Shen, C.-C., Ku, F.-C., Chen, S.-C., Yeh, C.-M., Chiou, T.-J., Gau, J.-P. & Tzeng, C.-H. (2015) Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *British Journal of Cancer*, **112**, 177–184.
- Chung, J.C.-K., Tsang, R.K.-Y., To, V.S.-H., Ho, A.C.-W., Chan, J.Y.-W., Ho, W.-K. & Wei, W.I. (2013) Secondary head and neck cancer in patients with history of hematological malignancy. *Head & Neck*, **35**, 729–732.
- Criscione, V.D., Weinstock, M.A., Naylor, M.F., Luque, C., Eide, M.J., Bingham, S.F., & Department of Veteran Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group (2009) Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*, **115**, 2523–2530.
- Curtis, R.E., Metayer, C., Rizzo, J.D., Socié, G., Sobocinski, K.A., Flowers, M.E.D., Travis, W.D., Travis, L.B., Horowitz, M.M. & Deeg, H.J. (2005) Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*, **105**, 3802–

3811.

- Curtis, R.E., Rowlings, P.A., Deeg, H.J., Shriner, D.A., Socié, G., Travis, L.B., Horowitz, M.M., Witherspoon, R.P., Hoover, R.N., Sobocinski, K.A., Fraumeni, J.F. & Boice, J.D. (1997) Solid cancers after bone marrow transplantation. *The New England Journal of Medicine*, **336**, 897–904.
- Danylesko, I. & Shimoni, A. (2018) Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Treatment Options in Oncology*, **19**, 9.
- Dausset, J. (1958) [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematologica*, **20**, 156–166.
- Deeg, H.J., Socié, G., Schoch, G., Henry-Amar, M., Witherspoon, R.P., Devergie, A., Sullivan, K.M., Gluckman, E. & Storb, R. (1996) Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*, **87**, 386–392.
- DePry, J.L., Vyas, R., Lazarus, H.M., Caimi, P.F., Gerstenblith, M.R. & Bordeaux, J.S. (2015) Cutaneous Malignant Neoplasms in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review. *JAMA dermatology*, **151**, 775–782.
- Duarte, R.F., Labopin, M., Bader, P., Basak, G.W., Bonini, C., Chabannon, C., Corbacioglu, S., Dreger, P., Dufour, C., Gennery, A.R., Kuball, J., Lankester, A.C., Lanza, F., Montoto, S., Nagler, A., Peffault de Latour, R., Snowden, J.A., Styczynski, J., Yakoub-Agha, I., Kröger, N., et al (2019) Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1525–1552.
- Dyer, G., Larsen, S.R., Gilroy, N., Brice, L., Greenwood, M., Hertzberg, M., Kabir, M., Brown, L., Hogg, M., Huang, G., Moore, J., Gottlieb, D., Kwan, J., Tan, J., Ward, C. & Kerridge, I. (2016) Adherence to cancer screening guidelines in Australian survivors of allogeneic blood and marrow transplantation (BMT). *Cancer Medicine*, **5**, 1702–1716.
- Forssberg, A. (1961) Book Review: Radiation Injury in Man. Its Chemical and Biological Basis. Pathogenesis and Therapy. *Acta Radiologica*, **os-55**, 398–398 Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/028418516105500513> [Accessed March 7, 2024].
- Friedrichs, B., Tichelli, A., Bacigalupo, A., Russell, N.H., Ruutu, T., Shapira, M.Y., Beksac, M., Hasenclever, D., Socié, G. & Schmitz, N. (2010) Long-term outcome and late effects in patients transplanted with mobilised blood or bone marrow: a randomised trial. *The Lancet. Oncology*, **11**, 331–338.

- Gallagher, G. & Forrest, D.L. (2007) Second solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, **109**, 84–92.
- Gatti, R.A., Meuwissen, H.J., Allen, H.D., Hong, R. & Good, R.A. (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet (London, England)*, **2**, 1366–1369.
- Gervazio, T.C., Silva, J.K., Evangelista, K., Cavalcanti, M.G.P., Silva, M.A.G.S., Yamamoto-Silva, F.P. & Silva, B.S. de F. (2022) Risk of oral cancer in patients with graft-vs-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **133**, 650–662 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440322008070> [Accessed August 6, 2024].
- Gianni, A.M., Siena, S., Bregni, M., Tarella, C., Stern, A.C., Pileri, A. & Bonadonna, G. (1989) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet (London, England)*, **2**, 580–585.
- Gluckman, E., Devergié, A., Bourdeau-Esprou, H., Thierry, D., Traineau, R., Auerbach, A. & Broxmeyer, H.E. (1990) Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi's anemia. *Nouvelle Revue Francaise D'hematologie*, **32**, 423–425.
- Gómez-Tomás, Á., Bouwes Bavinck, J.N., Genders, R., González-Cruz, C., de Jong, E., Arron, S., García-Patos, V. & Ferrándiz-Pulido, C. (2023) External Validation of the Skin and UV Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator (SUNTRAC) in a Large European Solid Organ Transplant Recipient Cohort. *JAMA dermatology*, **159**, 29–36.
- Goodman, J.W. & Hodgson, G.S. (1962) Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*, **19**, 702–714.
- Gooptu, M., Bolaños-Meade, J. & Koreth, J. (2023) Expanding post-transplant cyclophosphamide to matched unrelated donor transplants and beyond. *Blood Reviews*, **62**, 101053.
- Gragert, L., Eapen, M., Williams, E., Freeman, J., Spellman, S., Baitty, R., Hartzman, R., Rizzo, J.D., Horowitz, M., Confer, D. & Maiers, M. (2014) HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 339–348.
- Gratwohl, A. & Niederwieser, D. (2012) History of hematopoietic stem cell

- transplantation: evolution and perspectives. *Current Problems in Dermatology*, **43**, 81–90.
- Hansen, J.A., Clift, R.A., Thomas, E.D., Buckner, C.D., Storb, R. & Giblett, E.R. (1980) Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **303**, 565–567.
- Hasegawa, W., Pond, G.R., Rifkind, J.T., Messner, H.A., Lau, A., Daly, A.S., Kiss, T.L., Kotchetkova, N., Galal, A. & Lipton, J.H. (2005) Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **35**, 51–55.
- Henig, I. & Zuckerman, T. (2014) Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Medical Journal*, **5**, e0028.
- Herr, M.M., Curtis, R.E., Tucker, M.A., Tecca, H.R., Engels, E.A., Cahoon, E.K., Battiwalla, M., Buchbinder, D., Flowers, M.E., Brazauskas, R., Shaw, B.E. & Morton, L.M. (2020) Risk factors for the development of cutaneous melanoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **83**, 762–772.
- Holtan, S.G., Bolaños-Meade, J., Al Malki, M.M., Wu, J., Kitko, C.L., Reshef, R., Rezvani, A.R., Shaffer, B.C., Solh, M.M., Yao, J.M., Runaas, L., Elmariah, H., Larkin, K.T., El Jurdi, N., Gooptu, M., Loren, A.W., Hall, A.C., Alousi, A.M., Jamy, O., Clark, W., et al (2025) Improved Patient-Reported Outcomes With Post-Transplant Cyclophosphamide: A Quality-of-Life Evaluation and 2-Year Outcomes of BMT CTN 1703. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2400921.
- Ike, J.I., Smith, I.T., Mosley, D., Madden, C., Grossarth, S., Halle, B.R., Lewis, A., Mentch, F., Hakonarson, H., Bastarache, L. & Wheless, L. (2024) Voriconazole metabolism is associated with the number of skin cancers per patient. *Archives of Dermatological Research*, **316**, 303.
- Isabella, G., Katharina, A., Matthias, E., Oliver, K. & Daniel, W. (2024) Secondary solid malignancies and precancerous lesions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using non-total body irradiation-based conditioning in acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, 152.
- Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.-S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R.F., McDonald, G.B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M.B., Jacobsohn, D.,

- Heller, T., et al (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 389-401.e1.
- Jambusaria-Pahlajani, A., Crow, L.D., Lowenstein, S., Garrett, G.L., Melcher, M.L., Chan, A.-W., Boscardin, J. & Arron, S.T. (2019) Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, **32**, 1259–1267.
- Jantsch, M. (1970) [Artur Pappenheim, 13 December, 1870--31 December, 1916]. *Das Medizinische Laboratorium*, **23**, 269–272.
- Kahn, J.M., Brazauskas, R., Tecca, H.R., Bo-Subait, S., Buchbinder, D., Battiwala, M., Flowers, M.E.D., Savani, B.N., Phelan, R., Broglie, L., Abraham, A.A., Keating, A.K., Daly, A., Wirk, B., George, B., Alter, B.P., Ustun, C., Freytes, C.O., Beitinjaneh, A.M., Duncan, C., et al (2020) Subsequent neoplasms and late mortality in children undergoing allogeneic transplantation for nonmalignant diseases. *Blood Advances*, **4**, 2084–2094.
- Kanteti, R., Miller, K., McCann, J., Roitman, D., Morelli, J., Hurley, C., Berkman, E. & Schenkein, D. (1999) Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplantation*, **24**, 473–481.
- Kolb, H.J., Socié, G., Duell, T., Van Lint, M.T., Tichelli, A., Apperley, J.F., Nekolla, E., Ljungman, P., Jacobsen, N., van Weel, M., Wick, R., Weiss, M. & Prentice, H.G. (1999) Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group. *Annals of Internal Medicine*, **131**, 738–744.
- Krishnan, A.Y., Mei, M., Sun, C.-L., Thomas, S.H., Teh, J.B., Kang, T., Htut, M., Somlo, G., Sahebi, F., Forman, S.J. & Bhatia, S. (2013) Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 260–265.

- Kuklinski, L.F., Li, S., Karagas, M.R., Weng, W.-K. & Kwong, B.Y. (2017) Effect of voriconazole on risk of nonmelanoma skin cancer after hematopoietic cell transplantation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 706–712.
- Kurnick, N.B. (1962) Autologous and isologous bone marrow storage and infusion in the treatment of myelo-suppression. *Transfusion*, **2**, 178–187.
- Kurnick, N.B., Montano, A., Gerdes, J.C. & Feder, B.H. (1958) Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Annals of Internal Medicine*, **49**, 973–986.
- Landgren, O., Gilbert, E.S., Rizzo, J.D., Socié, G., Banks, P.M., Sobocinski, K.A., Horowitz, M.M., Jaffe, E.S., Kingma, D.W., Travis, L.B., Flowers, M.E., Martin, P.J., Deeg, H.J. & Curtis, R.E. (2009) Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **113**, 4992–5001.
- Lee, A., Netchiporouk, E. & Litvinov, I.V. (2019) Annual Screening for Skin Cancers Should Be Implemented in High-Risk Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **23**, 646–647.
- Leisenring, W., Friedman, D.L., Flowers, M.E.D., Schwartz, J.L. & Deeg, H.J. (2006) Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **24**, 1119–1126.
- Lochte, H.L., Levy, A.S., Guenther, D.M., Thomas, E.D. & Ferrebee, J.W. (1962) Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate. *Nature*, **196**, 1110–1111.
- Lupo-Stanghellini, M.T., Greco, R., Assanelli, A., Perini, T., Guggiari, E., Lorentino, F., Piemontese, S., Morelli, M., Antonarelli, G., Giglio, F., Dalto, S., Mastaglio, S., Sala, E., Pavesi, F., Carrabba, M., Marcatti, M., Markt, S., Girlanda, S., Messina, C. & Ciceri, F. (2016) Voriconazole and Non-Melanoma Skin Cancer after Allogeneic HSCT: Results of a Prospective Dedicated Follow-up Program in 302 Patients. *Blood*, **128**, 3442–3442.
- Luznik, L., O'Donnell, P.V., Symons, H.J., Chen, A.R., Leffell, M.S., Zahurak, M., Gooley, T.A., Piantadosi, S., Kaup, M., Ambinder, R.F., Huff, C.A., Matsui, W., Bolaños-Meade, J., Borrello, I., Powell, J.D., Harrington, E., Warnock, S., Flowers, M., Brodsky, R.A., Sandmaier, B.M., et al (2008) HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow*

- Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **14**, 641–650.
- Mahindra, A., Raval, G., Mehta, P., Brazauskas, R., Zhang, M.-J., Zhong, X., Bird, J.M., Freytes, C.O., Hale, G.A., Herzig, R., Holmberg, L.A., Kamble, R.T., Kumar, S., Lazarus, H.M., Majhail, N.S., Marks, D.I., Moreb, J.S., Olsson, R., Saber, W., Savani, B.N., et al (2015) New cancers after autotransplantations for multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 738–745.
- Main, J.M. & Prehn, R.T. (1955) Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *Journal of the National Cancer Institute*, **15**, 1023–1029.
- Majhail, N.S. (2008) Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 142–149.
- Majhail, N.S. (2017) Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, **10**, 220–227.
- Majhail, N.S., Brazauskas, R., Rizzo, J.D., Sobecks, R.M., Wang, Z., Horowitz, M.M., Bolwell, B., Wingard, J.R. & Socie, G. (2011) Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood*, **117**, 316–322.
- Malvey, J., Stratigos, A.J., Bagot, M., Stockfleth, E., Ezzedine, K. & Delarue, A. (2024) Actinic keratosis: Current challenges and unanswered questions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, **38 Suppl 5**, 3–11.
- Mansilla-Polo, M., López-Davia, J., De Unamuno-Bustos, B., Martín-Torregrosa, D., Abril-Pérez, C., Ezzatvar, Y. & Botella-Estrada, R. (2024a) Skin cancer risk after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*.
- Mansilla-Polo, M., Morgado-Carrasco, D. & Toll, A. (2024b) Review on the Role of Paraffin-embedded Margin-controlled Mohs Micrographic Surgery to Treat Skin Tumors. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, **115**, T555–T571.
- Marks, R., Rennie, G. & Selwood, T.S. (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet (London, England)*, **1**, 795–797.
- Mawardi, H., Elad, S., Correa, M.E., Stevenson, K., Woo, S.-B., Almazrooa, S., Haddad, R., Antin, J.H., Soiffer, R. & Treister, N. (2011) Oral epithelial dysplasia and

- squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 884–891.
- McFARLAND, W., Granville, N.B. & Dameshek, W. (1959) Autologous bone marrow infusion as an adjunct in therapy of malignant disease. *Blood*, **14**, 503–521.
- Memoria-TPH-2022-1.pdf Available at: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Memoria-TPH-2022-1.pdf> [Accessed February 25, 2024].
- Montoro, J., Piñana, J.L., Hernández-Boluda, J.C., Hernani, R., Lorenzo, I., Pérez, A., Guerreiro, M., Balaguer-Rosello, A., Sanz, G.F., Carretero, C., Albert, E., Navarro, D., Sanz, M.A., Solano, C. & Sanz, J. (2020) Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 2147–2159.
- Omland, S.H., Gniadecki, R., Hædersdal, M., Helweg-Larsen, J. & Omland, L.H. (2016) Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA dermatology*, **152**, 177–183.
- Osgood, E.E., Riddle, M.C. & Mathews, T.J. (1939) Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Annals of Internal Medicine*, **13**, 357–367 Available at: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-13-2-357> [Accessed March 7, 2024].
- Penack, O., Marchetti, M., Aljurf, M., Arat, M., Bonifazi, F., Duarte, R.F., Giebel, S., Greinix, H., Hazenberg, M.D., Kröger, N., Mielke, S., Mohty, M., Nagler, A., Passweg, J., Patriarca, F., Ruutu, T., Schoemans, H., Solano, C., Vrhovac, R., Wolff, D., et al (2024) Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet. Haematology*, **11**, e147–e159.
- Puza, C.J., Mosca, P.J. & Cardones, A.R. (2019) Early-stage melanoma and hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80**, 786–788.
- Raiola, A., Bruno, B., Risitano, A.M., Mosna, F., Cavattoni, I.M., Onida, F., Saporiti, G.N., Patriarca, F., Battista, M.L., Pavone, V., Mele, A., Chiusolo, P., Sica, S., Loteta, B.,

- di Grazia, C., Carella, A.M., Salvatore, D., Morello, E., Leoni, A., Giaccone, L., et al (2025) Post Transplant Cyclophosphamide as GvHD Prophylaxis in Patients Receiving Mismatched Unrelated HCT: the PHYLOS trial. *Blood Advances*, bloodadvances.2024015173.
- Reddy, N.M., Sullivan, M.A., Hahn, T.E., Battiwalla, M., Smiley, S.L. & McCarthy, P.L. (2007) Association of squamous cell carcinoma of the oral cavity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, **40**, 907–909.
- Reiffers, J., Bernard, P., David, B., Vezon, G., Sarraf, A., Marit, G., Moulinier, J. & Broustet, A. (1986) Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Experimental Hematology*, **14**, 312–315.
- Ringdén, O., Brazauskas, R., Wang, Z., Ahmed, I., Atsuta, Y., Buchbinder, D., Burns, L.J., Cahn, J.-Y., Duncan, C., Hale, G.A., Halter, J., Hayashi, R.J., Hsu, J.W., Jacobsohn, D.A., Kamble, R.T., Kamani, N.R., Kasow, K.A., Khera, N., Lazarus, H.M., Loren, A.W., et al (2014) Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1777–1784.
- Rizvi, S.M.H., Aagnes, B., Holdaas, H., Gude, E., Boberg, K.M., Bjørtuft, Ø., Helsing, P., Leivestad, T., Møller, B. & Gjersvik, P. (2017) Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA dermatology*, **153**, 1270–1277.
- Rizzo, J.D., Curtis, R.E., Socié, G., Sobocinski, K.A., Gilbert, E., Landgren, O., Travis, L.B., Travis, W.D., Flowers, M.E.D., Friedman, D.L., Horowitz, M.M., Wingard, J.R. & Deeg, H.J. (2009) Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **113**, 1175–1183.
- Santos, G.W., Sensenbrenner, L.L., Burke, P.J., Colvin, M., Owens, A.H., Bias, W.B. & Slavin, R.E. (1971) Marrow transplanation in man following cyclophosphamide. *Transplantation Proceedings*, **3**, 400–404.
- Schierbeck, J., Vestergaard, T. & Bygum, A. (2019) Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. *Acta Dermato-Venereologica*, **99**, 360–369.
- Schmults, C.D., Blitzblau, R., Aasi, S.Z., Alam, M., Amini, A., Bibee, K., Bordeaux, J.,

- Chen, P.-L., Contreras, C.M., DiMaio, D., Donigan, J.M., Farma, J.M., Ghosh, K., Harms, K., Ho, A.L., Lukens, J.N., Mark, L., Medina, T., Nehal, K.S., Nghiem, P., et al (2023) Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **21**, 1181–1203.
- Schmults, C.D., Blitzblau, R., Aasi, S.Z., Alam, M., Andersen, J.S., Baumann, B.C., Bordeaux, J., Chen, P.-L., Chin, R., Contreras, C.M., DiMaio, D., Donigan, J.M., Farma, J.M., Ghosh, K., Grekin, R.C., Harms, K., Ho, A.L., Holder, A., Lukens, J.N., Medina, T., et al (2021) NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **19**, 1382–1394.
- Schwartz, J.L., Kopecky, K.J., Mathes, R.W., Leisenring, W.M., Friedman, D.L. & Deeg, H.J. (2009) Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiation Research*, **171**, 155–163.
- Scott, J.F., Brough, K.R., Grigoryan, K.V., Muzic, J.G., Kim, G.Y., Conic, R.R.Z., Hill, S.T., Brewer, J.D., Baum, C.L., Litzow, M.R., Hogan, W.J., Patnaik, M.S., Hashmi, S.K., Lazarus, H.M., Bordeaux, J.S., Thompson, C.L., Gerstenblith, M.R. & Lehman, J.S. (2020) Risk Factors for Keratinocyte Carcinoma in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants. *JAMA dermatology*, **156**, 631–639.
- Shah, R., Murphy, D., Logue, M., Jerkins, J., Jallouk, A., Adetola, K., Oluwole, O., Jayani, R., Biltibo, E., Kim, T.K., Sengsayadeth, S., Chinratanalab, W., Kitko, C., Savani, B. & Dholaria, B. (2024) Multidisciplinary Management of Morbidities Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Clinical Hematology International*, **6**, 74–88.
- Shope, C., Andrews, L., Leath, M.N., Linkous, C. & Lee, L.W. (2023) Identifying risk factors for cutaneous disease among solid organ transplant recipients: A retrospective review. *JAAD international*, **11**, 157–164.
- Sinikumpu, S.-P., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S. & Huilaja, L. (2022) Skin cancers and their risk factors in older persons: a population-based study. *BMC geriatrics*, **22**, 269.
- Szeto, C.H., Shek, T.W.H., Lie, A.K.W., Au, W.Y., Yuen, A.P.W. & Kwong, Y.L. (2004) Squamous cell carcinoma of the tongue complicating chronic oral mucosal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*, **77**, 200–202.
- Tanaka, Y., Kurosawa, S., Tajima, K., Tanaka, T., Ito, R., Inoue, Y., Okinaka, K.,

- Inamoto, Y., Fuji, S., Kim, S.-W., Tanosaki, R., Yamashita, T. & Fukuda, T. (2017) Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 789–791.
- Tang, H., Shi, W., Song, Y. & Han, J. (2019) Voriconazole exposure and risk of cutaneous squamous cell carcinoma among lung or hematopoietic cell transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80**, 500-507.e10.
- Thomas, E., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H. & Buckner, C.D. (1975a) Bone-marrow transplantation (first of two parts). *The New England Journal of Medicine*, **292**, 832–843.
- Thomas, E.D., Buckner, C.D., Banaji, M., Clift, R.A., Fefer, A., Flournoy, N., Goodell, B.W., Hickman, R.O., Lerner, K.G., Neiman, P.E., Sale, G.E., Sanders, J.E., Singer, J., Stevens, M., Storb, R. & Weiden, P.L. (1977) One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, **49**, 511–533.
- Thomas, E.D., Buckner, C.D., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Sale, G.E., Sanders, J.E., Singer, J.W., Shulman, H., Storb, R. & Weiden, P.L. (1979) Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *The New England Journal of Medicine*, **301**, 597–599.
- Thomas, E.D., Lochte, H.L., Lu, W.C. & Ferrebee, J.W. (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **257**, 491–496.
- Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H. & Buckner, C.D. (1975b) Bone-marrow transplantation (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, **292**, 895–902.
- Thomas, E.D., Storb, R., Fefer, A., Slichter, S.J., Bryant, J.I., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Funk, D.D. & Lerner, K.E. (1972) Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet (London, England)*, **1**, 284–289.
- Tward, J.D., Wendland, M.M.M., Shrieve, D.C., Szabo, A. & Gaffney, D.K. (2006) The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, **107**, 108–115.
- Vajdic, C.M., Mayson, E., Dodds, A.J., O'Brien, T., Wilcox, L., Nivison-Smith, I., Le

- Marsney, R., Daniels, B., Ashton, L.J., & CAST study investigators (2016) Second Cancer Risk and Late Mortality in Adult Australians Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 949–956.
- Van Rood, J.J., Eernisse, J.G. & Van Leeuwen, A. (1958) Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, **181**, 1735–1736.
- Wareham, N.E., Li, Q., Sengeløv, H., Da Cunha-Bang, C., Gustafsson, F., Heilmann, C., Perch, M., Rasmussen, A., Sørensen, S.S., Mocroft, A. & Lundgren, J.D. (2019) Risk of de novo or secondary cancer after solid organ or allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **145**, 3125–3135.
- Wingard, J.R., Majhail, N.S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K.A., Jacobsohn, D., Sorrow, M.L., Horowitz, M.M., Bolwell, B., Rizzo, J.D. & Socié, G. (2011) Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **29**, 2230–2239.
- Wojenski, D.J., Bartoo, G.T., Merten, J.A., Dierkhising, R.A., Barajas, M.R., El-Azhary, R.A., Wilson, J.W., Plevak, M.F., Hogan, W.J., Litzow, M.R., Patnaik, M.M., Wolf, R.C. & Hashmi, S.K. (2015) Voriconazole exposure and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, **17**, 250–258.
- Wong, P., Whiteman, D.C., Olsen, C.M., Yuan, Y., Butler, J., Curley, C., Durrant, S., Henden, A., Morton, J., Subramoniapillai, E., Stewart, C., Tey, S.-K., Kennedy, G.A. & Scott, A.P. (2024) Quantifying skin cancer risk following allogeneic haematopoietic cell transplant in Queensland, Australia. *Bone Marrow Transplantation*, **59**, 144–146.
- Wu, P.A., Stern, R.S., Huang, V., Liu, K.X., Chen, C.A., Tzachanis, D., Joyce, R.M., Davis, R.B. & Ho, V.T. (2019) Reduced-Intensity Conditioning Regimens, Prior Chronic Lymphocytic Leukemia, and Graft-Versus-Host Disease Are Associated with Higher Rates of Skin Cancer after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Investigative Dermatology*, **139**, 591–599.
- Yokota, A., Ozawa, S., Masanori, T., Akiyama, H., Ohshima, K., Kanda, Y., Takahashi,

- S., Mori, T., Nakaseko, C., Onoda, M., Kishi, K., Doki, N., Aotsuka, N., Kanamori, H., Maruta, A., Sakamaki, H., Okamoto, S., & Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT) (2012) Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 95–100.
- Zaki, F., Shephard, M., Danby, R., Pawson, R., Peniket, A., Sheppard, K. & Matin, R.N. (2024) Secondary Oral Squamous Cell Carcinoma following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical and Experimental Dermatology*, 11ae157.