

CANCERS CUTANÉS APRÈS TRANSPLANTATION D'ORGANE, UN REVERS DE MÉDAILLE

P. QUATRESOOZ (1), G.E. PIÉRARD (2), P. PAQUET (3) G. BLAISE (4), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (5)

RÉSUMÉ : L'immunosuppression iatrogène est le corollaire obligé de la transplantation d'organe. Elle entraîne un accroissement du risque d'infections et de néoplasies. Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents survenant après une transplantation d'organe. La proportion entre les carcinomes spinocellulaires et basocellulaires s'accroît pour s'inverser par rapport à la population générale. Ces carcinomes spinocellulaires résultent de la combinaison principale de l'exposition solaire cumulée, d'un phototype clair et de l'effet des immunosuppresseurs. Ces traitements interviennent à la fois par l'immunosuppression et par un effet carcinogène direct. La gravité des carcinomes tient à leur multiplicité et à la survenue de lésions biologiquement plus agressives. La prévention des lésions repose sur une protection solaire stricte dès la transplantation et sur l'adoption de stratégies immunosuppressives adaptées. Le traitement des néoplasies repose sur leur excision chirurgicale précoce avec contrôle histologique de la nature des néoplasies, des marges d'exérèse et du pronostic évolutif.

MOTS-CLÉS : Greffe d'organe - Carcinome basocellulaire - Carcinome spinocellulaire - Immunosuppression

CUTANEOUS CANCERS AFTER ORGAN TRANSPLANTATION

SUMMARY : Drug-induced immunosuppression is the necessary corollary of organ transplantation. This situation is responsible for an increased risk of both infection and neoplasia. Cutaneous carcinomas are the most frequent malignancies developing after organ transplantation. The usual squamous to basal cell carcinoma ratio is increased and reversed compared to the general population. Carcinomas primarily result from the combination of cumulative sun exposure, fair skin phototype and effects of immunosuppressive drugs. These treatments impair the systemic immunosurveillance and may exert a direct carcinogenic effect. The severity of these carcinomas is due to their multiplicity and to the occurrence of more aggressive lesions. Prevention relies on a strict adherence to sun protection after transplantation, and on refined immunosuppressive strategies. The treatment of the neoplastic lesions is based on their early and complete excision with histological control of the nature of the neoplasm, the safety surgical margins, and the determination of prognostic factors.

KEYWORDS : Organ transplantation - Basal cell carcinoma - Squamous cell carcinoma - Immunosuppression

INTRODUCTION

Certaines maladies touchent si sévèrement un organe particulier qu'elles mettent alors la vie en danger. Dans ce cas, la transplantation d'organe, lorsqu'elle est possible, devient le seul traitement salvateur. Le patient doit cependant être placé sous un contrôle immunosuppresseur strict afin de prévenir et traiter tout rejet d'organe. Les effets iatrogènes qui en résultent ne sont pas rares, et diverses manifestations cutanées particulières surviennent chez les patients transplantés d'organe (1). Un des problèmes majeurs est représenté par la survenue d'infections diverses et de cancers cutanés multiples compromettant gravement la qualité de vie à long terme, voire même le pronostic vital (1-4).

Un grand nombre des cancers cutanés qui se développent chez le patient transplanté pourraient probablement être évité par une prévention précoce reposant à la fois sur une protection solaire stricte et sur un choix adapté des agents immunosuppresseurs, soit dans leurs doses, soit dans leur nature.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS APRÈS TRANSPLANTATION D'ORGANE

Les néoplasies cutanées des patients transplantés sont diverses, incluant le mélanome, la maladie de Kaposi, les carcinomes anogénitaux et d'autres tumeurs plus rares (2, 3). Cependant, la vaste majorité des tumeurs sont des carcinomes spinocellulaires et basocellulaires qui représentent les cancers les plus fréquents tant dans la population générale qu'après transplantation (3, 5, 6).

Le risque de carcinome cutané augmente avec l'ancienneté de la transplantation d'organe. De ce fait, après 20 ans d'immunosuppression, au moins la moitié des patients est concernée. Le délai d'apparition après la greffe s'étend d'environ 7 à 40 ans, mais il peut être inférieur chez les sujets les plus âgés qui ont une héliodermie et ceux qui se déclarent héliophiles (7, 8). Les principaux facteurs prédisposant au carcinome spinocellulaire sont présentés dans le tableau I. L'augmentation du risque chez les patients transplantés par rapport à la population générale est estimé à 100 pour les carcinomes spinocellulaires et seulement à 10 pour les carcinomes basocellulaires (9).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les carcinomes cutanés des patients transplantés siègent presque exclusivement sur les parties

(1) Maître de conférence, Chef de laboratoire, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, (3) Chercheur Qualifié, (4) Assistant clinique, (5) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I : FACTEURS PRÉDISPOSANT AU CARCINOME SPINOCELLULAIRE

- Lésions précurseurs (kératoses actiniques, maladie de Bowen)
- Exposition aux U.V.
- Radiations ionisantes
- Carcinogènes chimiques environnementaux (kératoses arsénicales)
- Immunosuppression
- Cicatrices de brûlures et exposition chronique à la chaleur
- Dermatoses inflammatoires, cicatricielles chroniques
- Infections à papillomavirus humains (muqueuses + peau chez patients transplantés)
- Certaines génodermatoses

découvertes, essentiellement la tête, le cou, le dos des mains et des avant-bras, ainsi que la poitrine et les jambes (Fig. 1, 2). Les lésions sont fréquemment multiples, survenant de manière synchrone et/ou successive. A partir du premier carcinome spino-cellulaire, un deuxième peut être attendu chez la moitié des patients dans les 2 ou 3 ans qui suivent (10). De plus, près de 30 à 40% des patients ayant présenté un carcinome spino-cellulaire développent également des carcinomes basocellulaires. Les patients ont aussi souvent d'autres tumeurs multiples incluant des kératoses actiniques, des carcinomes *in situ*, de Bowen et des kératoacanthomes (2, 3). La coexistence de ces différentes néoplasies rend leur diagnostic clinique difficile, d'autant plus qu'elles sont souvent associées à des verrues parfois inflammatoires. Dans ce cas, seul l'examen histologique permet de les distinguer d'un carcinome spino-cellulaire, d'une kératose pré-maligne ou d'un kératoacanthome (11-13). Toutes ces considérations ne gardent une valeur que si une distinction est conservée entre, d'une part, les kératoses actiniques et les kératoacanthomes et, d'autre part, les carcinomes spino-cellulaires. Dans le cas contraire, la négation des différences cliniques, histologiques, biologiques et pronostiques entre ces tumeurs a probablement des conséquences néfastes sur la conduite thérapeutique à adopter.

La multiplicité des carcinomes expose les patients greffés à un risque plus élevé de carcinome agressif se manifestant par des récurrences locales et/ou une évolution métastatique. La profondeur de l'envahissement histologique du derme, le manque de différenciation cellulaire, la taille de la lésion, certaines localisations particulières, l'âge plus avancé du patient, l'intensité cumulée de l'exposition solaire et la présence de tumeurs extra-cutanées constituent des facteurs de mauvais pronostic (14). Contrairement au mélanome cutané, le «microstaging» du carcinome spino-cellulaire reste mal codifié à ce jour



Figure 1 : Carcinome spino-cellulaire de l'avant-bras



Figure 2 : Carcinome spino-cellulaire du front

et n'est pas mis en pratique dans la plupart des laboratoires (15, 16).

Les classifications pTNM (Tableau II) et en stades (Tableau III) sont utiles pour établir un pronostic évolutif du carcinome spino-cellulaire et choisir la thérapeutique la plus adéquate. Un bilan général d'extension n'est pas nécessaire dans la majorité des cas. La palpation des aires ganglionnaires de drainage est néanmoins préconisée en cas de carcinome spino-cellulaire invasif. Il n'y a actuellement pas de consensus pour la réalisation d'une lymphoscintigraphie du ganglion sentinelle dans le staging de ce néoplasme. Mais, compte tenu de l'invasivité minimale de cette technique, elle doit être recommandée dans les cas à haut risque.

PATHOGÉNIE

Les facteurs les plus importants impliqués dans le développement de carcinomes cutanés chez les patients transplantés d'organe sont l'exposition solaire répétée, le phototype clair et les traitements immunosuppresseurs.

TABLEAU II : CLASSIFICATION pTNM DES CARCINOMES SPINOCELLULAIRES CUTANÉS

T 0	Pas de signe de tumeur primitive
T x	Tumeur primaire, ne peut être évaluée
T is	Tumeur <i>in situ</i>
T 1	Tumeur ≤ 2 cm
T 2	Tumeur > 2 à 5 cm
T 3	Tumeur > 5 cm
T 4	Tumeur envahissant les structures sous-dermiques (cartilage, muscle, os)
N 0	Ganglions négatifs
N 1	Ganglions régionaux positifs
M 0	Pas de métastase
M 1	Métastases à distance

L'exposition solaire est déterminante dans l'atteinte préférentielle des zones découvertes des sujets à peau claire. Les principaux effets induits par les rayons ultraviolets sur la peau (6) sont aggravés par les traitements immunosuppresseurs. Les expositions solaires avant transplantation interviennent aussi, notamment les antécédents de travail à l'extérieur et de séjour prolongé en région tropicale. L'aspect de la mélanodermie infraclinique est un indicateur de risque (8, 17).

La responsabilité des traitements immunosuppresseurs dans l'apparition des carcinomes cutanés a été établie et la diminution du nombre des néoplasies suivant la réduction ou l'arrêt de ces traitements a été documentée (14, 18). Néanmoins, l'évaluation précise du rôle d'un agent immunosuppresseur est difficile en raison de l'apparition relativement tardive des carcinomes, de l'intervention associée d'autres facteurs cocarcinogènes, dermatologiques et génétiques.

La survenue des carcinomes est liée à la durée et à l'intensité de l'immunodépression (19, 20). A titre d'exemple, les patients sous l'association de prednisolone, azathioprine et ciclosporine développent plus de carcinomes spino cellulaires que ceux ne recevant que la prednisolone et l'azathioprine, ce qui a été interprété comme le résultat d'une immunodépression plus intense (20). Par ailleurs, deux protocoles immunosuppresseurs à base de ciclosporine ont montré que les faibles doses étaient associées à la survenue de moins de cancers (21).

L'imputabilité de chaque immunosuppresseur dans la carcinogenèse post-transplantation est devenue de plus en plus complexe à élucider étant donné la diversité croissante de ces médicaments et leur utilisation en combinaisons variées. De plus, la ciclosporine, indépendamment de son action immunosuppressive, pourrait favoriser la promotion tumorale par une action

TABLEAU III : GROUPEMENT PAR STADES (TNM PATHOLOGIQUE)

Stade 0	Tis	N 0	M 0
Stade 1	T 1	N 0	M 0
Stade 2	T 2, T 3	N 0	M 0
Stade 3	T 4	N 0	M 0
	T 1-4	N 1	M 0
Stade 4	T 1-4	N 0 ou N 1	M 1

directe sur les cellules néoplasiques, en favorisant la production de facteurs de croissance (22, 23). Le tacrolimus semble aussi favoriser la promotion tumorale (24).

Le rôle des papillomavirus humains a été évoqué du fait de l'association fréquente de verrues et de carcinomes (25). Néanmoins, certains patients peuvent avoir des verrues pendant plusieurs années sans développer de carcinome. Le rôle exact des papillomavirus reste incertain, car ils sont détectés dans la peau saine au niveau des follicules pileux tant chez les sujets greffés que chez les sujets immunocompétents (26). Il semble que leur rôle carcinogène possible dans les tumeurs cutanées ne soit pas lié à des types dits «à haut risque» comme dans les cancers du col utérin, mais plutôt à leur multiplicité et/ou à leur persistance pendant plusieurs années (27).

D'autres facteurs semblent aussi augmenter le risque de cancers cutanés après transplantation d'organe comme, en particulier, la durée de la période de dialyse (28), le tabagisme (29, 30) et certains facteurs génétiques. Parmi ces derniers, on retiendra le polymorphisme de la protéine p53 (31, 32), le polymorphisme de la glutathion-S-transférase, impliqués dans le métabolisme des espèces réactives de l'oxygène (33, 34), le polymorphisme du gène promoteur de l'interleukine 10 (35). Il peut également y avoir une dérégulation des mécanismes de l'apoptose (36).

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Une protection solaire stricte reste le meilleur moyen de prévention de la carcinogenèse cutanée avant et après transplantation. Le traitement des kératoses actiniques représente aussi la prévention des carcinomes spino cellulaires photo-induits.

Les carcinomes spino cellulaires débutants et superficiels peuvent être traités par les méthodes telles que la cryothérapie, l'électrocoagulation, ou le 5 fluorouracile topique. La photothérapie dynamique serait également recommandée pour les kératoses actiniques et les carcinomes *in situ*, minces, multiples ou récidivants. La place de l'imiquimod reste également à établir, particu-

lièrement au regard de son effet sur la cancérogenèse en champ (37).

Il faut se rendre à l'évidence qu'il y a une très grande variabilité du comportement malin des carcinomes spinocellulaires. La majorité de ceux-ci sont à faible risque, mais il est important d'identifier des lésions à haut risque. Le traitement tient compte de 3 facteurs principaux qui sont la nécessité d'une exérèse ou d'un traitement complet de la tumeur primitive, la possibilité de micrométastases satellites, «en transit» et la tendance à l'envahissement lymphatique et périmérial ainsi qu'aux métastases ganglionnaires.

La chirurgie est le traitement de choix pour la plupart des carcinomes spinocellulaires invasifs. La chirurgie plastique est requise en cas de carcinomes de grande taille ou situés dans des sites anatomiques difficiles. Les marges de sécurité sont de 4 mm minimum pour un carcinome cliniquement bien limité et à faible risque, et elles sont portées à 6 mm minimum pour les lésions à haut risque. La marge de section est cliniquement déterminée, mais elle n'est valable que pour les tumeurs bien limitées. Certaines larges tumeurs ont des extensions microscopiques, voire des micrométastases satellites. Dans ces conditions, plus l'exérèse est large, plus les chances de résection complète sont grandes. Pour permettre l'appréciation histologique des tranches de section, la pièce d'exérèse doit être orientée par le chirurgien pour le laboratoire. Lorsqu'il y a doute quant aux tranches de section au moment de l'exérèse, une analyse extemporanée, voire une fermeture différée de la plaie peuvent être indiquées.

La chirurgie micrographique de Moh est à considérer pour les carcinomes spinocellulaires à haut risque, en particulier sur les sites cutanés chirurgicalement difficiles. Ce procédé permet le contrôle des limites de la tumeur, mais pas celui de micrométastases satellites éventuelles.

Les carcinomes spinocellulaires font preuve d'une radiosensibilité élevée. L'électronthérapie est utilisée préférentiellement aux rayons X superficiels en fonction de la situation et de l'épaisseur de la tumeur. La lymphophilie des carcinomes spinocellulaires n'impose une irradiation ganglionnaire qu'en présence d'adénopathie clinique. Outre son indication en tant que traitement exclusif, la radiothérapie est également administrée à titre post-opératoire au niveau local en cas d'exérèse tumorale incomplète, ou d'éléments histologiques faisant craindre la présence de micrométastases satellites.

La modulation du traitement immunosuppresseur initial peut s'avérer souhaitable en cas de carcinomes spinocellulaires. Elle est initiée préférentiellement en cas de lésions multiples et/ou de récidives locales ou de métastases, mais elle peut intervenir en amont, dès l'apparition du premier carcinome. Les différentes modalités d'adaptation du traitement sont fonction des habitudes de chaque centre de transplantation. Cette mesure est suivie de l'amélioration du tableau cutané chez certains patients, mais elle peut augmenter le risque de rejet de la greffe.

L'utilisation d'un traitement présentant à la fois une puissante action immunosuppressive et des propriétés antitumorales réduirait considérablement le risque de cancers chez les patients transplantés. Certains arguments suggèrent que la rapamycine et le sirolimus pourraient répondre à cette attente. En effet, des propriétés antitumorales ont été montrées *in vitro* sur de nombreuses lignées cellulaires (38). De plus, le développement néoplasique est inhibé chez les souris traitées par la rapamycine, alors qu'il est augmenté chez les souris traitées par cyclosporine seule (39). Par ailleurs, au niveau de la peau, la rapamycine inhiberait les effets nocifs induits par les ultraviolets – réduction de l'expression des métalloprotéases impliquées dans la carcinogénèse cutanée, du TNF- α , effet protecteur sur la protéine anti-oncogène p53 (31, 40).

Les patients traités par rapamycine dès la transplantation développeraient moins de cancers cutanés que ceux traités par les protocoles plus conventionnels (41). En revanche, il n'existe pas de données sur l'incidence des tumeurs cutanées lorsque la rapamycine est administrée après l'apparition d'un premier carcinome.

Le rôle chimiopréventif des rétinoïdes sur les cancers cutanés non mélanocytaires a été reconnu mais ces molécules ne sont pas toujours bien tolérées. D'autres sont actuellement prometteuses dans ce domaine (42).

CONCLUSION

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents après transplantation. Leur prévention passe, d'une part, par l'éducation des patients transplantés sur la protection solaire et, d'autre part, par une consultation dermatologique avant la transplantation et répétée tous les 6 à 12 mois après la greffe, permettant une détection et un traitement précoce des lésions récidivantes ou nouvelles (43).

BIBLIOGRAPHIE

1. Quatresooz P, Piérard GE.— Quand le transplanté change aussi de peau... *Dermatol Actual*, 2006, **95**, 14-20.
2. Paquet P, Piérard GE.— Invasive atypical fibroxanthoma and eruptive actinic keratoses in a heart transplant patient. *Dermatology*, 1996, **192**, 411-413.
3. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A.— Skin cancers in organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1681-1691.
4. Tan HE, Goh CL.— Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients; epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 13-29.
5. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep*, 2004, **12**, 111-114.
6. Uhoda I, Quatresooz P, Rorive A, et al.— Photocarcinogénèse cutanée. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, S88-S98.
7. Quatresooz P, Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Déterminisme multifactoriel de l'héliodermie. In : Actualités en Ingénierie Cutanée. Vol 4, ed. par E. Uhoda, M. Paye et G.E. Piérard. Publ. Eska, Paris, pp 43-50, 2006.
8. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Henry F, et al.— Mélanodermie infraclinique et cancers photo-induits. In : Actualités en Ingénierie Cutanée. Vol. 4, ed. par E. Uhoda, M. Paye et G.E. Piérard. Publ. Eska, Paris, pp 67-73, 2006.
9. Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Koote AMM, et al.— Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation*, 1990, **49**, 506-509.
10. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS.— Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 513-519.
11. Cooper SM, Wojnorowska F.— The accuracy of clinical diagnostics of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol*, 2002, **27**, 436-438.
12. Smoller BR.— Squamous cell carcinoma : from precursor lesions to high-risk variants. *Modern Pathol*, 2006, **19**, S88-S92.
13. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Cancer Inform*, in press.
14. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al.— Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc*, 1995, **27**, 1767-1768.
15. Breuninger H, Black B, Rassner G.— Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 1990, **94**, 624-627.
16. Khanna M, Fortier-Riberdy G, Dinehart SM, et al.— Histopathologic evaluation of cutaneous squamous cell carcinoma : results of a survey among dermatopathologists. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 721-726.
17. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic sub-clinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.
18. Berg D, Otley C.— Skin cancer in organ transplant recipients : epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 1-17.
19. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, et al.— CD4 lymphopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1998, **65**, 170-172.
20. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al.— Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 177-186.
21. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al.— Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence : randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 1998, **351**, 623-628.
22. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al.— Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 1999, **397**, 530-534.
23. Paquet P, Piérard GE.— Breast and lung cancers in two cyclosporin A-treated psoriatic women. *Dermatology*, 1998, **196**, 450-452.
24. Schumacher G, Oidtmann MP, Rosewicz S, et al.— Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth. *Transplant Proc*, 2002, **34**, 1392-1393.
25. Harwood CA, Suretheran T, McGregor J, et al.— Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*, 2000, **61**, 289-297.
26. Boxam ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, et al.— Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol*, 1997, **108**, 712-715.
27. Berkhout R, Bouwes-Bavinck J, ter Schegget J.— Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**, 2087-2096.
28. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, et al.— Malignancy after renal transplantation : analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc*, 1997, **29**, 831-833.
29. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al.— Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 167-176.
30. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al.— Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 231-238.
31. Cairey-Remonnay S, Humbey O, Mougin C, et al.— TP 53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in cutaneous squamous cell carcinoma and benign epithelial lesions of renal transplant recipients and immunocompetent individuals : lack of correlation with HPV status. *J Invest Dermatol*, 2002, **118**, 1026-1031.
32. McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, et al.— Relationship between p53 Codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**, 84-90.
33. Marshall SE, Bordea C, Haldar N, et al.— Glutathione S-transferase polymorphisms and skin cancer after renal transplantation. *Kidney Int*, 2000, **58**, 2186-2193.
34. Ramsay HM, Harden PN, Reece S, et al.— Polymorphism in glutathione S-transferases are associated with altered risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients : a preliminary analysis. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**, 251-255.

35. Alamartine E, Berthroux P, Mariat C, et al.— Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. *J Invest Dermatol*, 2003, **120**, 99-103.
36. Tomas D, Kruslin B, Cupic H, et al.— Correlation between Bcl-2 and Bax in atrophic and hypertrophic type of actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, **20**, 51-57.
37. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
38. Huang S, Houghton PJ.— Resistance to rapamycin : a novel anticancer drug. *Cancer Metast Rev*, 2001, **20**, 69-78.
39. Luan FL, Ding R, Sharma VK, et al.— Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int*, 2003, **63**, 917-926.
40. Yarosh DB, Boumakis S, Brown AB, et al.— Measurement of UVB-induced DNA damage and its consequences in models of immunosuppression. *A methods*, 2002, **28**, 55-62.
41. Mathew T, Kreis H, Doyen K.— Malignancy in renal transplant recipients receiving sirolimus (Rapamune®) maintenance therapy : 2-year follow-up from 5 multi-center studies. *Transplantation*, 2002, **74**, S131.
42. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP.— Chemoprevention of non melanoma skin Cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **54**, 933-946.
43. Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD.— Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 459-466.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.