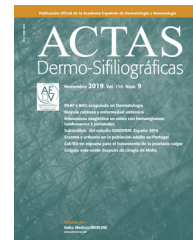




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Melanoma en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido



C. González-Cruz*, C. Ferrándiz-Pulido y V. García-Patos Briones

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 29 de mayo de 2020; aceptado el 2 de noviembre de 2020
Disponibile en Internet el 13 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Cáncer cutáneo;
Trasplante de órgano sólido;
Nivolumab;
Pembrolizumab;
Ipilimumab;
Dabrafenib;
Vemurafenib

KEYWORDS

Melanoma;
Skin cancer;
Solid organ transplant;
Nivolumab;
Pembrolizumab;
Ipilimumab;
Dabrafenib;
Vemurafenib

Resumen El melanoma en receptores de un trasplante de órgano sólido (RTOS) puede aparecer en 3 situaciones clínicas, objeto de esta revisión: pacientes con historia de melanoma previa al trasplante, pacientes que desarrollan el melanoma posteriormente al trasplante y pacientes con melanoma procedente del donante. Los factores más relevantes a considerar en pacientes con antecedentes de melanoma candidatos a un trasplante son el estadio del tumor, la presencia o no de enfermedad residual y el periodo entre el diagnóstico y el trasplante. Los RTOS tienen mayor riesgo de padecer un melanoma que la población inmunocompetente. La mortalidad por melanoma es también mayor, especialmente en aquellos con estadios avanzados, que suponen un verdadero reto terapéutico. Finalmente, la historia clínica y la exploración física del donante son las herramientas más útiles para evitar la transmisión de un melanoma al receptor, situación con pronóstico infausto.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Melanoma in Solid Organ Transplant Recipients

Abstract In this review, we analyze the 3 clinical scenarios related to the development of melanoma in solid organ transplant recipients: melanoma in patients with a history of the tumor prior to a transplant, de novo melanoma following a transplant, and melanoma of donor origin. The main factors to consider in organ-transplant candidates with a history of melanoma are tumor stage, presence or absence of residual disease, and time from diagnosis to transplantation. Solid organ transplant recipients have a greater risk of melanoma than immunocompetent individuals. Mortality is also higher in this population, especially in patients with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.gonzalez.cruz@hotmail.com (C. González-Cruz).

advanced melanoma, as treatment is especially challenging. Clinical history and physical examination provide the most useful information for preventing donor-to-recipient transmission of melanoma. Donor-derived melanoma has a very poor prognosis.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cada año se realizan aproximadamente 120.000 trasplantes de órganos sólidos (TOS) en el mundo¹. La supervivencia de los receptores de un trasplante de órgano sólido (RTOS) ha aumentado progresivamente gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y a las mejores pautas de inmunosupresión². La inmunosupresión crónica aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias, correspondiendo el 40-50% de estas al cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)³. El melanoma en la población inmunocompetente (IC) justifica hasta el 80% de las muertes por cáncer cutáneo^{4,5}. El diagnóstico temprano reduce significativamente su mortalidad⁶. Por tratarse de un tumor muy inmunogénico, sería esperable que en el contexto de la inmunosupresión de los RTOS aumente su incidencia y agresividad^{7,8}. El melanoma supone el 6,2% de las neoplasias en los RTOS en adultos y el 15% en niños⁹. El objetivo del presente trabajo es revisar los diferentes escenarios clínicos en los que los RTOS pueden padecer un melanoma, sus características clínicas y epidemiológicas, abordaje terapéutico y pronóstico.

Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Se empleó la base de datos PUBMED para buscar artículos con diferentes combinaciones de los siguientes términos MeSH en el título o en el resumen: «melanoma», «organ transplantation», «transplantation», «nivolumab», «pembrolizumab», «ipilimumab», «dabrafenib», «vemurafenib», «photocarcinogenesis» y «voriconazole».

Finalmente se revisó manualmente la bibliografía de los trabajos seleccionados para completar la búsqueda.

Escenarios clínicos

Al referirnos al melanoma en los RTOS nos encontramos con 3 posibles situaciones clínicas: pacientes con antecedentes de melanoma antes del trasplante, pacientes que lo desarrollan después del trasplante y pacientes con melanoma procedente del donante⁶. En nuestra experiencia, habría un cuarto escenario: los RTOS con un melanoma en el periodo pretrasplante que no es diagnosticado ni tratado hasta la visita dermatológica postrasplante.

Historia de melanoma previa al trasplante

El antecedente de melanoma se ha considerado clásicamente una contraindicación para recibir un TOS,

sentenciando a pacientes cuya supervivencia dependía de dicho trasplante¹⁰. Existe poca evidencia sobre si existe un riesgo incrementado de recurrencia o progresión en el periodo postrasplante de un melanoma previamente tratado en un paciente candidato a un TOS¹¹. En una serie de 31 pacientes con historia de melanoma tratado que recibieron un TOS se observó un alarmante porcentaje de recurrencia del 19%¹². Los autores recomendaron que entre el tratamiento del melanoma y la realización del trasplante pasasen al menos 5 años¹². No obstante, no se especificaba el índice de Breslow de los melanomas incluidos, principal factor pronóstico¹³. Trabajos más recientes no han podido confirmar estos resultados¹⁰. Dapprich et al. publicaron una serie de 12 pacientes con antecedentes de melanoma tratado previo al trasplante (índice de Breslow medio de 0,35 mm) que no mostraron recidiva ni mortalidad postrasplante debida al melanoma¹⁴. De manera análoga, el grupo europeo *Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe* (SCOPE) tampoco encontró recidivas ni mortalidad postrasplante por melanoma entre sus 9 RTOS con antecedentes de melanoma⁴. Brewer et al. tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a recurrencia (tras un periodo de 10,5 años) ni metástasis en sus 59 pacientes RTOS con melanoma pretrasplante¹⁵. A pesar de ello, la información del índice de Breslow tan solo estaba disponible en 17 casos¹⁵. Conviene destacar que en estos trabajos probablemente hay un sesgo de selección, ya que es esperable que los pacientes que fueron sometidos a un TOS fueran aquellos que habían padecido un melanoma de mejor pronóstico (menor índice de Breslow) y aquellos que llevaban más tiempo libres de enfermedad. Otro estudio con 336 pacientes RTOS con historia previa de melanoma mostró que estos pacientes tenían, respecto a los RTOS sin melanoma previo, un mayor riesgo de mortalidad específica por melanoma (*hazard ratio* [HR]: 27; intervalo de confianza [IC] 95%: 11-64; $p < 0,0001$), un mayor riesgo de mortalidad global y de nuevos melanomas postrasplante¹⁶. A pesar de estos alarmantes resultados, los propios autores explican que dado que la muerte por melanoma es, en términos absolutos, rara entre los RTOS, estas diferencias se traducían en una pequeña diferencia absoluta de mortalidad específica por melanoma del 1,2% a los 5 años. Los autores discuten que sus resultados probablemente no justifiquen un cambio en las estrategias de selección de pacientes, aunque sí un seguimiento dermatológico estrecho¹⁶. En base a estos estudios previos y a las curvas de supervivencia del melanoma según la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC, 7.ª edición), el *International Transplant Skin Cancer Collaborative Group* (ITSCC) propuso las recomendaciones resumidas en la [tabla 1](#)¹⁷. Los autores aceptan una supervivencia postrasplante del 60% a los 5 años y utilizan las curvas de supervivencia del melanoma de la 7.ª edición de

Tabla 1 Tiempo mínimo desde el tratamiento del melanoma hasta el TOS según el ITSCC

Estadio según AJCC (7. ^a edición)	Tiempo recomendado hasta TOS
Estadio 0	No precisa demorar el TOS
Estadio Ia	2 años
Estadio Ib	5 años
Estadio IIa, IIb, IIIa	5-10 años
Estadios IIc, IIIb, IV	No candidatos a TOS ³

AJCC: American Joint Commission on Cancer; ITSCC: International Transplant Skin Cancer Collaborative Group; TOS: trasplantes de órganos sólidos.

^a Considerar individualmente en supervivientes de más de 10-15 años.

Fuente: adaptado de Zwald et al.¹⁷.

la AJCC para proponer qué estadios serían candidatos a trasplante (Ia, Ib, IIa, IIb y IIIa). Por otro lado, consideran que el momento en el que la curva de supervivencia para cada estadio se aplana es el tiempo mínimo de espera entre el diagnóstico de melanoma y el trasplante¹⁷. El resultado de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) será de especial ayuda a la hora de considerar estos pacientes para el TOS⁶.

Melanoma *de novo* en el periodo postrasplante

Estudios de incidencia

Los RTOS tienen de 2 a 8 veces más riesgo de desarrollar un melanoma que la población IC¹⁸⁻²⁴ (tabla 2). Probablemente, el mayor número de revisiones dermatológicas en esta población sensibiliza del problema a los profesionales implicados en la atención de los RTOS y permite diagnosticar mayor número de casos². Este riesgo puede llegar a ser 17,2 veces mayor en población afroamericana²⁵.

No obstante, a pesar de esta mayor incidencia de melanoma en pacientes RTOS respecto a la población IC, no debemos olvidar que el riesgo de padecer carcinoma escamoso y carcinoma basocelular está mucho más incrementado (50-250 y 10 veces, respectivamente)¹¹.

Factores de riesgo

El melanoma es un tumor muy inmunogénico, con excelente respuesta a las nuevas inmunoterapias¹⁷. Como otros tumores, tiene mecanismos de evasión de la vigilancia inmunológica fisiológica para poder diseminarse¹¹. Es de esperar que en el paciente inmunodeprimido aumente tanto su incidencia como su capacidad de diseminación¹⁵. Además del propio estado de inmunosupresión, es posible que otras características específicas de cada inmunosupresor estén implicadas en la mayor incidencia y en la progresión del melanoma⁸, como ocurre en el CCNM. Incluso se ha descrito buena respuesta y evolución del melanoma al retirar los inmunosupresores²². Los inhibidores de la calcineurina y la azatioprina aumentan el riesgo de cáncer cutáneo por disminución de la vigilancia inmunológica, aumento de la vascularización y capacidad invasiva tumoral, y por aumento del daño en el ADN (por ejemplo tras exposición a radiación

UVB) o inhibición de su reparación²⁶. También sabemos que la sustitución de estos inmunosupresores clásicos por un inhibidor de mTOR (imTOR), con propiedades antiproliferativas, es eficaz en la prevención secundaria del CCNM^{2,27,28}. La evidencia que tenemos de los beneficios del cambio a una pauta inmunosupresora con un imTOR en el caso del melanoma es escasa. Procede de experiencias en animales y del estudio CONVERT, que mostró una menor incidencia de melanoma en la cohorte de receptores de riñón que recibieron sirolimus respecto a los que no, aunque dicha incidencia fue muy baja en ambos grupos^{29,30}. Resulta llamativo que un metaanálisis que incluía datos de 5.876 pacientes de 21 ensayos clínicos aleatorizados reveló que el uso de sirolimus en RTOS se asociaba a un riesgo de muerte del 43% mayor (HR: 1,43; IC 95%: 1,21-1,71; $p < 0,001$), principalmente por causas cardiovasculares o infecciosas, en aquellos tratados con altas dosis. Estos resultados de mortalidad junto a la elevada incidencia de efectos secundarios (muchos de los cuales aumentan el riesgo cardiovascular), limitan su uso como tratamiento inmunosupresor de primera línea²⁸.

El estudio de Vajdic et al. en RTOS destacó que el riesgo de melanoma era mayor en el segundo año postrasplante, y disminuía de manera lineal posteriormente. La edad y el tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos monoclonales eran también factores de riesgo. Por el contrario, el sexo femenino, ser de raza no caucásica y el aumento del tiempo desde el trasplante eran factores protectores²².

Diversos trabajos han destacado un incremento del número de nevos en RTOS, potencialmente relacionado con la duración de la inmunosupresión. Un número elevado de nevos se asocia a mayor riesgo de melanoma^{6,31}. En una serie sueca, el 63% de los melanomas en RTOS se asociaron histológicamente a la presencia de un nevus displásico³². En otras 2 series, tan solo el 33-36% de los melanomas en RTOS se desarrollaron sobre un nevus previo^{18,24}.

Varias publicaciones sobre RTOS con melanoma han remarcado que son frecuentes los antecedentes de CCNM^{4,24}.

El voriconazol se emplea en infecciones fúngicas invasivas en RTOS, especialmente en receptores de pulmón. Se considera un factor de riesgo independiente para desarrollar un cáncer cutáneo, especialmente un carcinoma escamoso. Además de ser fotosensibilizante, parece que potencia el daño del ADN celular al exponerse a la radiación UV y evita su reparación. Por todo ello, varios artículos han señalado también su posible papel en el desarrollo del melanoma. Se recomienda suspender su administración en RTOS que desarrollen un carcinoma escamoso o un melanoma^{3,33}.

Evolución y pronóstico esperable

El estadio tumoral en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes, igual que en IC^{17,34}. El índice de Breslow es el parámetro histopatológico con más importancia pronóstica¹⁷. El estudio multicéntrico del grupo SCOPE de 2008, en el que analizaron 95 RTOS con melanoma postrasplante y lo compararon con una cohorte de pacientes IC con melanoma, no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en los

Tabla 2 Estudios de la tasa de incidencia de melanoma en RTOS y en la población IC española

Referencia	N.º de RTOS incluidos	Lugar de estudio	Tasa de incidencia (por 100.000 personas/año)
Garret et al. ²⁰	10.649	EE. UU.	75
Brown et al. ²¹	861	Londres	82
Vajdic et al. ²²	8.152	Australia	134
Referencia	Estudio	Lugar de estudio	Tasa de incidencia (por 100.000 personas/año)
Tejera-Vaquero et al. ²³	Metaanálisis	España	8,82

IC: inmunocompetente; RTOS: receptores de un trasplante de órgano sólido.

estadios T1 y T2. No obstante, la mortalidad de los RTOS con estadio T3 y T4 fue significativamente mayor que la de los IC con el mismo estadio con una HR de 11,49 (IC 95%: 3,59-36,82). Otro estudio concluyó que los RTOS tenían melanomas más avanzados en el momento del diagnóstico comparados con una población IC (estadios III-IV OR: 4,2; IC 95%: 1,6-10,8; $p=0,003$)³². Además, el riesgo de muerte específica por melanoma estaba aumentado en RTOS (HR ajustada de 3; IC 95%: 1,7-5,3; $p<0,001$). Finalmente, un estudio canadiense con 51 RTOS con melanoma en el periodo postrasplante puso de manifiesto que la mortalidad específica por melanoma era mayor en los RTOS respecto a una población IC de referencia, independientemente del estadio (HR ajustado: 1,93; IC 95%: 1,03-3,63; $p=0,04$)³⁵. También se asociaba a una mortalidad por cualquier causa de 2 a 8 veces mayor (dependiendo del estadio) en los RTOS diagnosticados de melanoma. Si bien es cierto que una parte de este incremento de mortalidad pudiera deberse a cambios en el régimen inmunosupresor, los autores justifican que parecía que no contribuía de forma significativa³⁵.

Características clínicas e histológicas

Según la serie más importante en el momento de RTOS con melanoma postrasplante, el melanoma en estos pacientes es clínica e histopatológicamente indistinguible de los que se desarrollan en IC⁴. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 54 años (26-77) con predominio por el sexo masculino (66%), similar a lo observado en otras publicaciones³⁵. El melanoma se desarrolló tras un intervalo medio de 8,7 años (0,1-24,9) tras el primer trasplante, tiempo algo inferior a la media de 12 años que describieron Brocard et al.³⁶. El 95% de los pacientes tenían fototipo I-III y, a diferencia de lo que ocurre en la población general, no hubo diferencias en la localización anatómica del melanoma según el sexo. En la serie de Park et al., encontraron que los melanomas en RTOS se encontraban más frecuentemente localizados en la cabeza y en el cuello que los de los IC³⁵. En otro trabajo, los melanomas de los RTOS se localizaban predominantemente en el tronco (51%) y en la cabeza y cuello (26%) en los varones, y en el tronco (50%) y en las extremidades (42%) en las mujeres, a diferencia de lo que ocurre en la población general de mujeres (donde es más frecuente en extremidades inferiores, 36%)³².

En la serie de Brocard et al., que incluía 20 casos de RTOS con melanoma, 2 (10%) tenían melanoma de mucosas³⁶. En nuestra serie (no publicada) de 8 pacientes, 2 (25%) melanomas estaban en la mucosa oral. Son proporciones mayores a

las de la población general, donde los melanomas en mucosas representan aproximadamente el 1-2% del total³⁷. Los datos deben ser confirmados, pero podrían evidenciar una etiopatogenia diferencial de estos melanomas en RTOS.

Aunque todos los tipos histológicos de melanoma estaban representados en la serie de SCOPE, el melanoma de extensión superficial fue el más frecuente entre los invasivos, similar a lo que ocurre en la población general y a lo que se describe en otras series^{4,24,35}. El índice de Breslow medio observado en los melanomas invasivos fue de 1,5 a 2 mm^{4,32}. En el trabajo de Krynitz et al., el 82% de los melanomas diagnosticados en RTOS tenían un nivel de Clark III-V, a diferencia del 66% de los melanomas en IC (OR: 2,2; IC 95%: 1,01-4,7)³². También destaca un menor infiltrado linfocítico tumoral en aquellos RTOS con melanomas que acabaron siendo letales, por lo que los autores sugieren que podría ser un dato con implicaciones pronósticas. Este menor infiltrado linfocítico tumoral probablemente refleja el estado de inmunosupresión iatrogénica subyacente³².

Manejo y tratamiento

El tratamiento inicial del melanoma en RTOS no debe diferir del de los IC. Tras la escisión simple, según el índice de Breslow, se procederá a la ampliación con el correspondiente margen y, si precisa, la BSGC. La correcta estadificación del tumor será esencial para su manejo; cuanto peor sea el pronóstico, más agresiva deberá ser nuestra intervención y, derivado de ello, probablemente, un mayor riesgo para la supervivencia del órgano trasplantado^{6,38}.

Tras el diagnóstico de melanoma en un RTOS, se debe revisar el tratamiento inmunosupresor, ya sea retirando algún fármaco, disminuyendo sus niveles en sangre o bien cambiándolo por otro con actividad antiproliferativa y antiangiogénica, con el objetivo de reducir el riesgo de diseminación. Se debe conseguir un equilibrio entre un nivel de inmunosupresión que no favorezca la diseminación tumoral y que, a la vez, evite el rechazo del órgano trasplantado. Los factores determinantes a tener en cuenta son el estadio del tumor y su pronóstico, el tipo de órgano trasplantado y la posibilidad de sustituir su funcionalidad artificialmente (en trasplantes renales se puede volver a diálisis) y el estado general del paciente. La tabla 3 reproduce las recomendaciones del ITSCC acerca de la intensidad de reducción de la inmunosupresión tras el diagnóstico de CCNM o melanoma^{6,39}. A pesar de la escasa evidencia disponible en el caso del melanoma, parece razonable plantear pautas inmunosupresoras con un ImTOR cuando sea posible²⁸.

Tabla 3 Recomendaciones del ITSCC y del grupo SCOPE acerca de la intensidad de reducción de la inmunosupresión en RTOS con CCNM y melanoma

Estadio según AJCC (7. ^a edición)	Intensidad de reducción de la inmunosupresión		
	Órgano trasplantado		
	Riñón	Corazón	Hígado
Estadio Ia	Baja	Ninguna	Baja
Estadio Ib	Baja	Baja	Baja
Estadio IIa	Moderada	Baja	Moderada
Estadio IIc/III	Alta	Moderada	Moderada
Estadio IV	Alta	Alta	Alta

AJCC: American Joint Commission on Cancer; CCNM: cáncer cutáneo no melanoma; ITSCC: International Transplant Skin Cancer Collaborative Group; RTOS: receptores de un trasplante de órgano sólido.
Fuente: adaptado de Zwald et al.⁶

La supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado y, en especial, con melanoma metastásico es muy baja⁴⁰. Las terapias dirigidas a dianas y de la inmunoterapia han supuesto una revolución, consiguiendo largas supervivencias en algunos pacientes con enfermedad diseminada⁴¹. No obstante, los RTOS han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos con estos fármacos⁴², por lo que no disponemos de evidencia suficiente sobre su eficacia y seguridad en este contexto. Algunos trabajos ponen de manifiesto una respuesta aceptable al tratamiento combinado con inhibidores de *BRAF* y *MEK* en RTOS con melanoma avanzado *BRAF* mutado^{40,43}. No obstante, varias investigaciones señalan que las lesiones de los RTOS tienen menos frecuentemente mutaciones en *BRAF*^{36,44}. En la serie no publicada de nuestro grupo de RTOS tan solo el 29% tenían mutación en *BRAF*, frente al 54% descrito en los melanomas en la población general⁴⁵. Es posible que el contexto de inmunosupresión y los propios tratamientos inmunosupresores puedan influir en una patogénesis diferencial en los melanomas de los RTOS⁴⁴. Brocard et al., caracterizaron el estado mutacional de *BRAF*, *C-KIT* y *NRAS* en 20 melanomas desarrollados en RTOS³⁶. La mutación en *BRAF* y *NRAS* la presentaron el 40 y el 23% de los melanomas, respectivamente. No encontraron mutaciones en *c-kit*. Como limitación, un número no despreciable de muestras fueron inadecuadas para el estudio molecular³⁶. Por tanto, se requieren nuevos estudios para saber si las mutaciones presentes en los melanomas de RTOS son diferentes a las que se han descrito en IC, lo que ayudaría a identificar dianas terapéuticas potencialmente específicas.

Ante un RTOS con melanoma avanzado *BRAF* no mutado se debe considerar el tratamiento con inhibidores de *checkpoint* inmunológicos (ICI). Es preciso valorar minuciosamente los beneficios potenciales de estos tratamientos y el riesgo incrementado de rechazo del órgano trasplantado, siendo muy difícil encontrar el punto exacto para mantener este equilibrio⁴⁶. La decisión debe tomarse en un comité multidisciplinar, incluyendo equipos de trasplante, oncólogos y dermatólogos¹⁷, sin olvidar la implicación del paciente, adecuadamente informado. La evidencia sobre el tratamiento con ICI en RTOS es escasa y procede de casos clínicos aislados o pequeñas series⁴⁷⁻⁶⁰. Recientemente Abdel-Wahab et al., publicaron la serie más extensa de RTOS que recibieron ICI, procedente de «The University of Texas MD Anderson

Tabla 4 Pauta de inmunosupresión en trasplantados renales candidatos al uso de anti-PD-1

Periodo en relación al inicio del anti-PD-1	Tratamiento y dosis
Una semana antes	Prednisona: 40 mg/día
Durante el tratamiento	Prednisona: 20 mg/día Sirolimus (niveles objetivo): 4-6 ng/ml
Una semana después	Prednisona: 20 mg/día
> 2 semanas y ≤ 6 meses	Prednisona: 10 mg/día Sirolimus (niveles objetivo): 10-12 ng/ml
> 6 meses después del tratamiento	Prednisona: reducción progresiva hasta 5 mg/día Sirolimus (niveles objetivo): 10-12 ng/ml

Fuente: adaptado de Barnett et al.⁵⁴

Cancer Center»⁴². Los autores realizan, además, la primera revisión sistemática de la literatura⁴². En conjunto, analizan el desarrollo de un rechazo, la supervivencia y la respuesta tumoral de un total de 39 RTOS sometidos a inmunoterapia, de los que el 62% presentaban un melanoma metastásico. El 41% de los pacientes sufrieron rechazo tras una mediana de 21 días tras el inicio del ICI; un 81% de ellos perdieron finalmente el órgano trasplantado a pesar del tratamiento (aumento de la inmunosupresión y suspensión del ICI) (10 receptores de riñón y 3 de hígado). El porcentaje de rechazo con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 fue similar, a diferencia de estudios previos que proponían que los anti-CTLA-4 podían ser más seguros⁵⁶. De los 22 RTOS con melanoma metastásico incluidos en el análisis, el 64% tuvieron progresión tumoral y el 32% respuesta parcial o completa. Un trabajo reciente de Hurkmans et al., propone el uso de la detección de ADN libre procedente del donante en sangre como un método sensible a desarrollar para detectar de manera precoz el rechazo del órgano trasplantado en el contexto del uso de ICI⁶¹.

Se han utilizado con éxito algunas pautas inmunosupresoras para preservar el injerto en un receptor de riñón candidato a nivolumab por un adenocarcinoma de duodeno metastásico⁵⁴ (tabla 4).

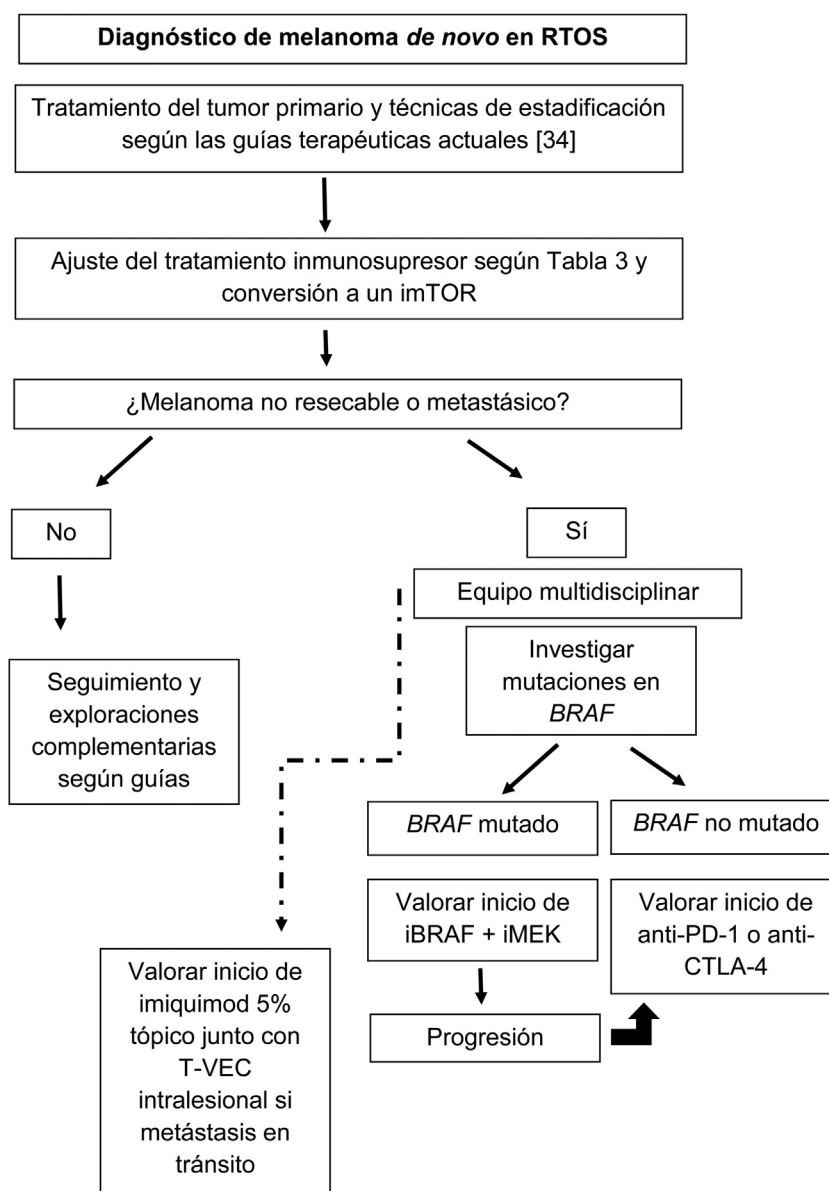


Figura 1 Propuesta de aproximación terapéutica en los RTOS con melanoma *de novo* tras el trasplante, según la literatura revisada.

Finalmente, Sunshine et al., trataron de manera satisfactoria a un paciente receptor de un riñón con melanoma y metástasis en tránsito con una combinación de imiquimod al 5% tópico junto con inyecciones de *talimogene laherparepvec* (T-VEC), sin ningún signo de rechazo⁶².

La **figura 1** esquematiza nuestra propuesta de aproximación terapéutica a estos pacientes en base a la literatura revisada.

Controles dermatológicos en los receptores de un trasplante de órgano sólido

Dado que el pronóstico de los RTOS con melanoma avanzado es significativamente peor que el de la población general y el riesgo de rechazo tras el uso de los ICI en estos pacientes es muy elevado, se requiere una vigilan-

cia dermatológica estrecha para diagnosticarlos en estadios iniciales⁴. Estos pacientes deberían ser seguidos con una frecuencia determinada por su riesgo individual, con especial atención a aquellos con nevus displásicos y antecedentes personales o familiares de melanoma^{6,24}. El seguimiento con dermatoscopia digital, incluyendo mapeos corporales y microscopía confocal son herramientas útiles para mejorar la ratio de exéresis entre lesiones benignas y malignas²⁴. Los pacientes deben ser instruidos en el reconocimiento de lesiones sospechosas o recidivas de tumores en zonas de exéresis previas, en la necesidad de evitar la exposición solar recreativa y en la utilización continuada de fotoprotectores y otras medidas para minimizar la exposición solar¹⁷. Estas medidas de fotoprotección estrictas deberán ir acompañadas de una monitorización de los niveles de vitamina D, que deberá ser suplementada cuando haya deficiencia^{3,6}. Por último, desde nuestro punto de vista sería



Figura 2 Melanoma diagnosticado a los 4 meses del trasplante, localizado a pocos centímetros de la cicatriz de laparotomía, lo que destaca la importancia de realizar una revisión dermatológica completa antes de realizar un trasplante.

ideal la exploración dermatológica pre-trasplante para evitar someter al paciente al trasplante con un melanoma. Sabemos que el periodo peritrasplante es el de mayor inmunosupresión, lo que podría aumentar el riesgo de progresión tumoral (fig. 2).

Melanoma procedente del donante

Eventualmente el melanoma puede transmitirse al receptor a partir del órgano de un donante con antecedente de melanoma. Esto puede ocurrir como consecuencia de melanomas silentes en donantes que, en el contexto de inmunosupresión del receptor, puede diseminarse. También puede proceder de donantes, especialmente jóvenes, fallecidos por metástasis cerebrales de melanoma que fueron erróneamente diagnosticados como hemorragia cerebral o tumor cerebral primario. El riesgo estimado de que un donante tenga una neoplasia oculta es del 1,3%, siendo el riesgo de transmitirla al receptor del 0,2%⁶. El melanoma es el tumor procedente de donante con mayor riesgo de producir metástasis en el receptor. En la revisión se incluyeron 17 donantes con melanoma cuyos órganos fueron trasplantados a 44 receptores⁶. Treinta y cinco (80%) receptores desarrollaron melanoma tras 3-24 meses del trasplante. Treinta y tres pacientes (75%) fallecieron por el melanoma^{6,11}. Esto supone excluir de la donación de órganos a cualquier donante con antecedente de melanoma. Además, se debe intentar examinar la superficie corporal total del donante en busca de lesiones sospechosas o cicatrices que sugieran el antecedente de un melanoma^{3,4}.

En cuanto al tratamiento, la poca evidencia existente sugiere que se debe extirpar el órgano trasplantado junto a aquellas metástasis resecables y suspender la inmunosupresión. Este manejo tan solo es posible en el caso de receptores de riñón y no en receptores de órganos vitales, en los cuales el pronóstico es infausto, salvo que sea posible un nuevo trasplante⁴. Ante un RTOS que desarrolla un melanoma metastásico en el que dudamos si este pudiera proceder del donante, se pueden emplear técnicas de biología molecular como FISH, PCR o la secuenciación de repeticiones en tándem. Esta diferenciación tendrá impor-

tantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Además, en caso de proceder del donante, todos los receptores de otros órganos con la misma procedencia deberían ser sometidos a una intervención para extirpar el órgano trasplantado⁴.

Conclusiones

A pesar de que la evidencia científica acerca del manejo de los RTOS con melanoma es escasa y basada en series de casos, sabemos que los pacientes diagnosticados en fases iniciales tienen un pronóstico similar a la población general. Por lo tanto, el papel del dermatólogo es esencial en el seguimiento postrasplante de estos pacientes, para diagnosticar melanomas finos. En los RTOS con melanoma avanzado queda mucho trabajo por hacer, ya que el pronóstico actualmente es peor que el de la población general. Dado que estos pacientes han sido excluidos de los ensayos clínicos con los ICI, las decisiones terapéuticas deben tomarse en comités multidisciplinares y contando siempre con el consentimiento informado del paciente, asumiendo un riesgo elevado de sufrir un rechazo agudo. Otro aspecto a investigar es el papel de la adyuvancia en los RTOS, que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia en la población no inmunodeprimida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2017;177:1208–16, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15931>.
2. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:585–97, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0355-8>.
3. Ferrándiz-Pulido C. Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido. *Nefrología*. 2018;9:6–20.
4. Matin RN, Meshher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: Clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant*. 2008;8:1891–900, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02326.x>.
5. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma-A Review in Detection Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:25–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.005>.
6. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, et al. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1297–304, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03078.x>.
7. Castelli C, Rivoltini L, Andreola G, Carrabba M, Renkvist N, Parmiani G. T-cell recognition of melanoma-associated antigens. *J Cell Physiol*. 2000;182:323–31, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200003\)182:3<323::AID-JCP2>3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<323::AID-JCP2>3.0.CO;2-#).
8. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. Melanoma Risk and Survival among Organ Transplant Recipients. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2657–65, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2015.312>.

9. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681–91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra022137>.
10. Colegio OR, Proby CM, Bordeaux JS, McGregor JM, Melanoma Working Group of the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) & Skin Care in Organ Transplant Patients Europe (SCOPE). Prognosis of pretransplant melanoma. *Am J Transplant*. 2009;9:862, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02510.x>.
11. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:991–1003, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.018>.
12. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1996;61:274–8.
13. Džambová M, Sečnicková Z, Jiráková A, Jůzlová K, Viklický O, Hošková L, et al. Malignant melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes, and management strategies: A review of literature. *Dermatol Ther*. 2016;29:64–8, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12276>.
14. Dapprich DC, Weenig RH, Rohlinger AL, Weaver AL, Quan KKL, Keeling JH, et al. Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:405–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.015>.
15. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: Collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:790–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.159>.
16. Arron ST, Raymond AK, Yanik EL, Castenson D, McCulloch CE, Clarke CA, et al. Melanoma Outcomes in Transplant Recipients With Pretransplant Melanoma. *Dermatol Surg*. 2016;42:157–66, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000000602>.
17. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, et al. Recommendations for Solid Organ Transplantation for Transplant Candidates With a Pretransplant Diagnosis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: A Consensus Opinion From the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC). *Am J Transplant*. 2016;16:407–13, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13593>.
18. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154:472–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07094.x>.
19. Fattouh K, Ducroux E, Decullier E, Kanitakis J, Morelon E, Boissonnat P, et al. Increasing incidence of melanoma after solid organ transplantation: A retrospective epidemiological study. *Transpl Int*. 2017;30:1172–80, <http://dx.doi.org/10.1111/tri.13011>.
20. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153:296–303, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4920>.
21. Brown VL, Matin RN, Cerio R, Leedham-Green ME, Proby CM, Harwood CA. Melanomas in renal transplant recipients: The London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol*. 2007;156:165–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07567.x>, author reply 167–169.
22. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE, Stewart JH, Chapman JR, et al. Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2297–303, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0278>.
23. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifilogr*. 2016;107:318–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008>.
24. Maor D, Vajdic CM, Cumming S, Fahey V, Bala HR, Snaird V, et al. Melanoma in a cohort of organ transplant recipients: Experience from a dedicated transplant dermatology clinic in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.009>.
25. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer A-M, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104:1962–7, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21404>.
26. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397:530–4, <http://dx.doi.org/10.1038/17401>.
27. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res*. 2015;4:1, <http://dx.doi.org/10.1186/s13737-014-0022-4>.
28. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
29. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial MDC, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011;92:303–10, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182247ae2>.
30. Rovira J, Renner P, Sabet-Baktach M, Eggenhofer E, Koehl GE, Lantow M, et al. Cyclosporine A inhibits the T-bet-Dependent Antitumor Response of CD8(+) T Cells. *Am J Transplant*. 2016;16:1139–47, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13597>.
31. Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Expert Review of Dermatology*. 2010;5:247–50, <http://dx.doi.org/10.1586/edm.10.25>.
32. Krynitza B, Rozell BL, Lyth J, Smedby KE, Lindelöf B. Cutaneous malignant melanoma in the Swedish organ transplantation cohort: A study of clinicopathological characteristics and mortality. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:106–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.045>.
33. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014;58:997–1002, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit940>.
34. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1884–901, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
35. Park CK, Dahlke EJ, Fung K, Kitchen J, Austin PC, Rochon PA, et al. Melanoma incidence, stage, and survival after solid organ transplant: A population-based cohort study in Ontario, Canada. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:754–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.072>.
36. Brocard A, Knol A-C, Bossard C, Denis MG, Quéreux G, Saint-Jean M, et al. Clinical Genetic and Innate Immunity Characteristics of Melanoma in Organ Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:483–8, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2568>.
37. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:739–53.
38. Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermo-*

- sifiliogr. 2017;108:818–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.012>.
39. Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: Expert consensus survey. *Br J Dermatol.* 2006;154:395–400, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07087.x>.
 40. Garrett GL, He SY, Sabouni N, Daud A, Arron ST. Combined dabrafenib and trametinib therapy in metastatic melanoma and organ transplantation: Case report and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2015;1:523–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2015.09.020>.
 41. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38:3947–70, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00198>.
 42. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2019;7:106, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-019-0585-1>.
 43. Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152:228–30, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2910>.
 44. Kanitakis J, Baldassini S, Lora V, Euvrard S. BRAF mutations in melanocytic tumors (nevi and melanomas) from organ transplant recipients. *Eur J Dermatol.* 2010;20:167–71, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2010.0843>.
 45. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: An open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2:401–4, <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>.
 46. Maggiore U, Pascual J. The Bad and the Good News on Cancer Immunotherapy: Implications for Organ Transplant Recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23:312–6, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2016.08.002>.
 47. Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16:1332–3, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13711>.
 48. Jose A, Yiannoullou P, Bhutani S, Denley H, Morton M, Picton M, et al. Renal Allograft Failure After Ipilimumab Therapy for Metastatic Melanoma: A Case Report and Review of the Literature. *Transplant Proc.* 2016;48:3137–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.019>.
 49. Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES, Sharfman WH. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:e69–71, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013492314>.
 50. Morales RE, Shoushtari AN, Walsh MM, Grewal P, Lipson EJ, Carvajal RD. Safety and efficacy of ipilimumab to treat advanced melanoma in the setting of liver transplantation. *J Immunother Cancer.* 2015;3:22, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-015-0066-0>.
 51. Qin R, Salama AK. Report of ipilimumab in a heart transplant patient with metastatic melanoma on tacrolimus. *Melanoma Manag.* 2015;2:311–4, <http://dx.doi.org/10.2217/mmt.15.27>.
 52. Ranganath HA, Panella TJ. Administration of ipilimumab to a liver transplant recipient with unresectable metastatic melanoma. *J Immunother.* 2015;38:211, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000077>.
 53. Spain L, Higgins R, Gopalakrishnan K, Turajlic S, Gore M, Larkin J. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2016;27:1135–7, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw130>.
 54. Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved Renal-Allograft Function and the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab. *N Engl J Med.* 2017;376:191–2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1614298>.
 55. Boils CL, Aljadir DN, Cantafio AW. Use of the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab in a Renal Transplant Patient With Malignancy. *Am J Transplant.* 2016;16:2496–7, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13786>.
 56. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, et al. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med.* 2016;374:896–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1509268>.
 57. Ong M, Ibrahim AM, Bourassa-Blanchette S, Canil C, Fairhead T, Knoll G. Antitumor activity of nivolumab on hemodialysis after renal allograft rejection. *J Immunother Cancer.* 2016;4:64, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0171-8>.
 58. Herz S, Höfer T, Papapanagiotou M, Leyh JC, Meyenburg S, Schandendorf D, et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer.* 2016;67:66–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.026>.
 59. Kuo JC, Lilly LB, Hogg D. Immune checkpoint inhibitor therapy in a liver transplant recipient with a rare subtype of melanoma: A case report and literature review. *Melanoma Res.* 2018;28:61–4, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000410>.
 60. Kwatra V, Karanth NV, Priyadarshana K, Charakidis M. Pembrolizumab for metastatic melanoma in a renal allograft recipient with subsequent graft rejection and treatment response failure: A case report. *J Med Case Rep.* 2017;11:73, <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-017-1229-z>.
 61. Hurkmans DP, Verhoeven JGHP, de Leur K, Boer K, Joesse A, Baan CC, et al. Donor-derived cell-free DNA detects kidney transplant rejection during nivolumab treatment. *J Immunother Cancer.* 2019;7:182, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-019-0653-6>.
 62. Sunshine JC, Sosman J, Shetty A, Choi JN. Successful Treatment of In-Transit Metastatic Melanoma in a Renal Transplant Patient With Combination T-VEC/Ipilimumab Immunotherapy. *J Immunother.* 2020;43:149–52, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000319>.