

Tratamiento de carcinoma basocelular con terapia fotodinámica sistémica

Treatment of Basal-Cell Carcinoma with Systemic Photodynamic Therapy

Jorge Castro¹, Humberto Cabrera^{2,3}, Cristina Grassi⁴, Efrén D. Andrades⁴

¹ Unidad de Cirugía Plástica, Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Caracas, Venezuela

² Laboratorio de Óptica Aplicada, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Mérida, Venezuela

³ The Abdus Salam International Centre for Theoretical Physics (ICTP), Trieste, Italia

⁴ Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, Venezuela

Resumen

Objetivos: Evaluar, en pacientes venezolanos, la respuesta terapéutica del carcinoma basocelular al ser tratados con terapia fotodinámica usando un compuesto fotosensibilizador derivado de las clorinas. **Métodos:** Se incluyen en el estudio pacientes con carcinoma basocelular único o múltiple diagnosticado por histopatología en adultos, sin discriminación de sexo o localización de la lesión, a quienes se les inyectó por vía intravenosa el fotosensibilizador Photolon. Después de un tiempo de tres horas, se iluminó la zona o zonas tumorales con un diodo láser de longitud de onda de 662 nm. **Resultados:** Se trataron 43 lesiones en 16 pacientes con una respuesta favorable en todos los casos tratados, con desaparición de cualquier evidencia clínica del o los tumores, lo cual se comprobó histopatológicamente. Los pacientes no presentaron complicaciones atribuibles al tratamiento y permanecieron en control sin evidencia de enfermedad oncológica por 24 meses. **Conclusiones:** Se demostró la eficacia y utilidad de la terapia fotodinámica con Photolon para tratar pacientes venezolanos con lesiones múltiples de carcinoma basocelular.

Palabras clave: Neoplasias, fototerapia, carcinoma basocelular

Abstract

Objective: To evaluate therapeutic response, among Venezuelan patients, to photodynamic therapy for basal-cell carcinoma with a chlorine-based photo-sensitizer compound. **Methods:** Patients included in the study had been diagnosed with single or multiple basal-cell carcinomas, based on histopathology for adults, without gender or lesion localization discrimination, and were injected intravenously with the photo-sensitizer, *Photolon*. After a 3-hour interval, the tumoral zone (or zones) was illuminated with a 662 nm wave length diode laser. **Results:** Treatment was performed on 43 lesions in 16 patients with favorable response in every case; all clinical evidence of tumor(s) disappeared, which was confirmed by histopathology. Patients presented no complications attributable to treatment and remained under observation with no signs of oncologic disease for 24 months. **Conclusions:** The efficiency and utility of photodynamic therapy with *Photolon* was demonstrated in the treatment of Venezuelan patients with multiple basal cell carcinoma lesions.

Key words: Neoplasms, phototherapy, carcinoma, basal cell

Correspondencia

Humberto Cabrera Morales, Laboratorio de Óptica Aplicada, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Carretera de Jaji, km 29, Mérida, Venezuela. Teléfono: (005-8) 274 808 6836. Correos electrónicos: hcabrera@ivic.gob.ve, hcabrera@ictp.it.

Fecha de recepción: 6 de diciembre de 2011. Fecha de aprobación: 26 de junio de 2012

Introducción

La terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento que incluye la administración de un compuesto fotoactivable, su acumulación preferencial en las células malignas y la posterior irradiación del tejido afectado con luz de longitud de onda, intensidad y duración adecuadas. Este mecanismo induce la formación de radicales libres altamente citotóxicos y causa la muerte celular selectiva (1). El uso de la luz como agente terapéutico se remonta a la Antigüedad, en Egipto, India y China, donde se aplicaban extractos de plantas que contenían compuestos que se activaban con luz para el tratamiento de algunas enfermedades de la piel, como la psoriasis, el vitiligo y los tumores malignos (2). Sin embargo, es relativamente reciente cuando se comenzó a aplicar este efecto terapéutico a mayor escala en las ciencias médicas.

Los fotosensibilizadores de primera generación más utilizados en estudios clínicos en terapia fotodinámica sistémica han sido los derivados de hematoporfirinas, entre estos se destacan: Photogem, Photofrim y Photosan (3). A pesar de ser eficientes en casi todos los tipos de tumores, estos fotosensibilizadores no son considerados ideales, ya que presentan elevada retención cutánea, lo cual causa un efecto colateral indeseable que consiste en la fotosensibilización del paciente que se debe proteger de la luz por un periodo de hasta cuatro semanas (3). Otro hecho importante es que la última banda de absorción de estos compuestos se encuentra en un rango entre 620-630 nm con bajo coeficiente de extinción molar, y en esta longitud de onda, la penetración de la luz en los tejidos es baja (3).

Debido a estos inconvenientes surge la necesidad de una segunda generación de fotosensibilizadores, que son compuestos con absorción lumínica por encima de 630 nm, lo que incrementó la capacidad de penetración tisular, el efecto fotodinámico y la velocidad de eliminación desde el tejido sano (3). A estos compuestos pertenecen las ftalocianinas, naftalocianinas, clorinas, bacterioclorinas y purinas (3). Entre los fotosensibilizadores derivados de las clorinas se encuentra el Photolon, que es una clorina e6 (4,5). Estudios clínicos y preclínicos con Photolon han demostrado que estos poseen baja

toxicidad, alta selectividad en células malignas y son eliminados en un 80% del organismo, en un periodo de dos a tres días (4-7).

Al ser administrado de forma intravenosa, el fotosensibilizador es absorbido por casi todas las células, pero las neoplásicas, las cuales presentan un metabolismo diferente, retienen el medicamento por un periodo más prolongado y en mayor cantidad. Por consiguiente, después de algunas horas (tres horas en el caso del Photolon) de ser administrado el medicamento, la sustancia fotosensible estará más concentrada en las células neoplásicas, estableciendo así una diferencia entre estas células y las demás (5-9). Se piensa que ello no solo se debe a las características especiales de las células tumorales, sino, también, a las diferencias en la fisiología entre estas y los tejidos normales: los tumores tienen un volumen intersticial más grande; además, contienen mayor fracción de macrófagos, su microvasculatura es más porosa, su drenaje linfático es pobre, el pH extracelular es bajo, contienen una cantidad relativamente grande de colágenos y contienen muchos receptores de lipoproteínas. Esto podría explicar la acumulación preferencial de las porfirinas y los precursores de estas en tejidos con neoplasias, como ha sido reportada por varios investigadores (8).

Al iluminar la región del tumor, la luz excita la sustancia fotosensible dentro del tejido, y una vez en este estado energético, provoca una reacción química con el oxígeno molecular y oxígeno asociado con otros átomos y moléculas, produciendo especies reactivas del oxígeno, que son altamente citotóxicas, y afectan los componentes celulares. Como consecuencia, ocurre la destrucción de la neoplasia fundamentalmente por destrucción directa de su vasculatura, necrosis y/o apoptosis, o por la generación de una respuesta inmune (9).

El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna más común en todo el mundo y su incidencia se ha incrementando en las últimas tres décadas. En Venezuela alcanza el 60% (aproximadamente, 200 pacientes al año) de frecuencia en la consulta de Jorge Castro, de la Unidad de Cirugía Plástica del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) (10). El uso

de tratamientos alternos a la extirpación quirúrgica de un tumor de la piel con el consecuente defecto quirúrgico que es necesario reparar nos ha hecho buscar nuevos métodos poco o no invasivos, para garantizar al paciente una curación cercana al 100% (10). Además, la terapia fotodinámica sistémica es una alternativa para pacientes en quienes, por algún motivo, está contraindicada la intervención quirúrgica. Por otra parte, la eliminación selectiva del tumor con la terapia fotodinámica sistémica puede ser extremadamente útil para el tratamiento de tumores extensos o múltiples, en los que la cirugía podría dejar como secuela alteraciones estéticas y funcionales importantes (11). Dada la alta incidencia del carcinoma basocelular en el mundo y particularmente en Venezuela y otros países Andinos y tropicales, que por razones geográficas reciben una alta intensidad de radiación ultravioleta, el procedimiento descrito, además de ser necesario, podría ser una alternativa válida para el tratamiento de este tipo de tumores.

Este trabajo es una continuación de un estudio previo realizado con el compuesto fotosensible Radachlorin (10); sin embargo, es el primer uso clínico del compuesto Photolon para pacientes con carcinomas basocelulares en Venezuela y, según nuestro conocimiento, también en América Latina. El interés en este procedimiento radica en la utilidad del método descrito para tratar múltiples lesiones en un mismo paciente.

Métodos

Esta investigación es de tipo prospectivo con un solo brazo. Se seleccionaron pacientes, en la consulta de la Unidad de Cirugía Plástica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, en el periodo comprendido entre el 6 de enero al 10 de diciembre del 2010, con diagnóstico de carcinoma basocelular superficial, que cumplieran con los criterios de inclusión y no presentaran algún criterio de exclusión. Entre los pacientes a quienes se les aplicaron los criterios de selección y exclusión estuvieron solo aquellos que consultaron a Jorge Castro y tenían más de un tumor o lesiones extensas, en las que la cirugía podría dejar como secuela alteraciones estéticas y funcionales importantes. Además, se priorizaron aquellos en quienes por algún motivo está contraindicada la

intervención quirúrgica o no se sentían dispuestos a ella. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y cada paciente firmó un acta de consentimiento en la cual expresaba estar conforme de participar en esta investigación.

Los pacientes cumplieron los siguientes criterios para poder participar en este estudio:

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular superficial, quienes sean susceptibles de tratamiento quirúrgico con criterio curativo.
2. Enfermedad medible o valorable objetivamente.
3. Pacientes mayores de 21 años de edad.

Los criterios para excluir a los pacientes fueron los siguientes:

1. Pacientes con historia de otro tipo de enfermedad, incluyendo enfermedad oncológica distinta al carcinoma basocelular, que recibían tratamiento local o sistémico.
2. Pacientes con pruebas de laboratorio significativamente anormales en la línea de base que lo pondrían en una situación de riesgo inusual, como valores anormales en hematología, en cuenta y en fórmula.
3. Tratamiento con un fármaco experimental, tres meses antes de participar en el estudio.
4. Pacientes con expectativa de vida de tres meses o menos.
5. Mujeres embarazadas.
6. Pacientes que debían ser excluidos a criterio del médico, como aquellos que presentarían patologías renales, hepáticas, pancreáticas, retraso mental, incapacitados o deterioro intelectual, sin familiares, drogadictos o pacientes psiquiátricos.

La respuesta al tratamiento se evaluó tanto clínica como histopatológicamente, tomando una muestra (biopsia incisional) del lugar anatómico de la lesión tumoral descrita y debidamente identificada en las secuencias fotográficas tomadas al paciente antes de incluirlo en el estudio. Posteriormente, se tomaron fotografías de la zona del tumor tratado, con los mismos parámetros y metodología de las tomadas antes de incluir al paciente en el protocolo.

Tabla 1. Tamaño y características de la lesión en los pacientes; se clasifican de acuerdo con la nomenclatura TNM (12) y, en caso de múltiples lesiones simultáneas, el tumor con la mayor T es el que dará la clasificación

Paciente (núm.)	Sexo	Edad (años)	Tipo de piel	Número de lesiones	TNM	Localización*
1	M	79	II	2	T2	CC
2	M	69	I	1	T1	CC
3	F	59	II	3	T1	CC
4	M	69	II	1	T3	CC
5	F	49	III	1	T1	CC
6	M	69	III	5	T1	CC
7	F	75	III	1	T1	CC
8	F	40	III	1	T2	CC
9	F	74	I	1	T2	CC
10	M	65	II	2	T1	CC
11	M	66	II	2	T1	CC
12	F	63	I	1	T3	CC
13	M	67	I	5	T1	3 CC Y 2T
14	F	58	III	11	T2	CC
15	F	55	III	1	T2	CC
16	F	66	II	5	T1	CC

* Localización se refiere a cabeza y cuello (CC), y tronco (T).

Se le administró por vía intravenosa a los pacientes seleccionados el Photolon, a razón de 1,6 mg/kg, diluido en 200 cc de solución fisiológica administrada lentamente durante 25 minutos. Los pacientes se mantuvieron en la oscuridad desde la inyección del fármaco, a las 7 a. m., hasta la noche, durante 12 horas aproximadamente, momento en el cual se dan de alta, lo cual quiere decir que es un tratamiento ambulatorio. La irradiación con el equipo especial láser diodo ML-SP 662 se llevó a cabo a las tres horas después de la inyección del medicamento, con una dosis total de luz de 200 J/cm². La respuesta se evaluó de forma clínica desde las primeras horas hasta el año después del tratamiento, y por histopatología al año (seis pacientes) y dos años (diez pacientes).

Resultados

En la tabla 1 se muestran los datos relevantes de los pacientes seleccionados para este estudio.

De 43 lesiones tratadas, el 100% presentó una respuesta favorable, con desaparición de cualquier evidencia clínica de enfermedad oncológica, lo cual se comprobó histopatológicamente un año después en seis pacientes, y al cabo de los dos años en el resto.

La reacción fotodinámica comenzó a los pocos minutos de iniciada la iluminación. Los pacientes

refieren una zona de dolor similar a una quemadura en el área iluminada, pero se aplicó anestesia local a una sola lesión en un caso; el tratamiento fue bien tolerado por el resto de los pacientes. Al finalizar la sesión, el tumor y la piel vecina se tornan pálidos y aparece una aureola hiperémica a su alrededor. Posteriormente, la superficie del tumor se torna húmeda con zonas de color oscuro, las cuales incrementan progresivamente su tamaño y confluyen, adquiriendo una coloración violeta oscura de dos a tres horas. Es obvio que esto fue una manifestación de necrosis hemorrágica. De 20 a 60 minutos después del procedimiento, los tejidos vecinos se edematizan y la piel se torna intensamente hiperémica. La mayor intensidad del edema se localizó en la cara y en el cuero cabelludo. El procedimiento se realizó de forma ambulatoria y los pacientes permanecieron en un cuarto oscuro sin luz natural ni artificial por 12 horas; egresaron del hospital en horas nocturnas.

Al final del primer día la reacción local llegó a su máximo y decreció gradualmente de tres a cuatro días. Entonces, se desarrolló una necrosis seca del tumor con una clara línea de demarcación entre el tejido tumoral necrosado y la piel circundante. La temperatura corporal se incrementó en algunos pacientes, pero solo a límites de febrícula. Los análisis de sangre, pulso y presión arterial permanecieron estables.

La inyección del fotosensibilizador no trajo consecuencias ni produjo reacción, el estado general de los pacientes permaneció estable, no hubo cambios significativos del pulso ni de la presión arterial, no hubo complicaciones durante la inyección ni después de ella, particularmente relacionadas con hipersensibilidad a la luz de la piel y de las mucosas, no se observaron quemaduras solares, hiperemia o ningún otro signo de fototoxicidad.

A la semana, los cambios locales fueron solamente en el tejido tumoral, con el desarrollo de costras negras densas. El tejido circundante recuperó su aspecto original. Entre la segunda y cuarta semanas comenzó el proceso de cicatrización y epitelización, el cual se completó entre la sexta y octava semanas. Se obtuvo regresión completa en las 43 lesiones tratadas. Este resultado se pudo corroborar de forma clínica e histopatológica mediante la práctica de biopsias al año después de aplicar la terapia fotodinámica en un primer grupo y a los dos años en otro grupo.

En el caso de lesiones ubicadas en zonas con dificultades para ser tratadas (figuras 4 y 5), como nariz y orejas, se pudo constatar una apariencia estética muy favorable después de aplicar el tratamiento. Para el caso con lesiones múltiples en el tronco (figura 6), el método resultó ser muy efectivo en cuanto a la recuperación (100%) y la duración del tratamiento (diez minutos aproximadamente por

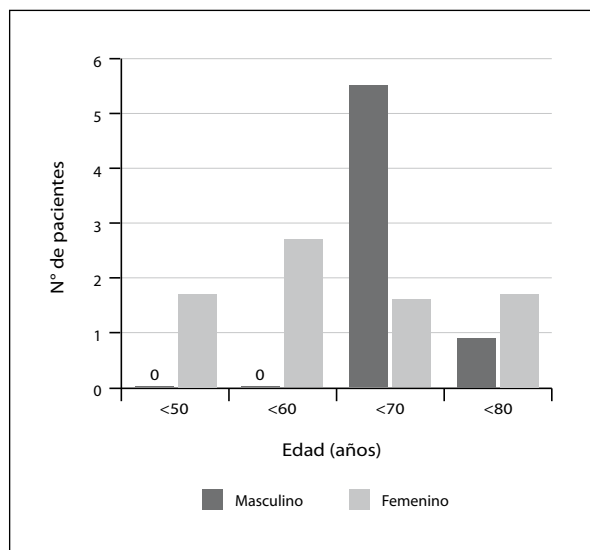


Figura 1. Número de pacientes en función del sexo y la edad.

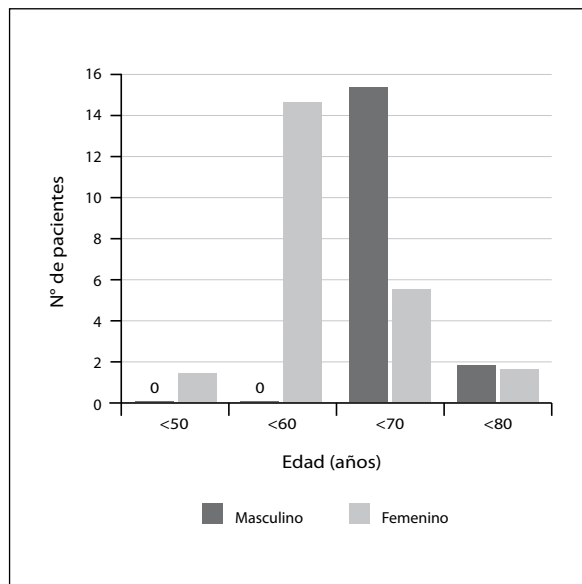


Figura 2. Número de lesiones en función del sexo y la edad.

cada lesión). Todos los pacientes han sido observados y analizados por un periodo entre las primeras horas del tratamiento y 24 meses sin evidencias de recidiva.

Por tratarse de un estudio prospectivo, con el fin de evaluar los resultados de un tratamiento aplicado, el análisis estadístico que realizamos es descriptivo. Del total de 16 pacientes, 7 (44%) fueron masculinos y 9 (56%), femeninos. La incidencia de lesiones en el sexo masculino fue de 18 (42%) y en el femenino, de 25 (58%). Se encontró que 11 (69%) del total de los pacientes tenían más de 60 años. Todos los pacientes masculinos (100%) estaban sobre esa edad. Para el sexo femenino, las lesiones aparecieron en un rango de edad menor al masculino, con 5 (60%) por debajo de 60 años y 4 (40%) por encima. Se encontró que 4 pacientes (25%) presentaron piel tipo I, y 12 pacientes (75%) presentaron piel de tipos II y III. La distribución de lesiones por piel tipo I, II y III correspondió a 8 (19%), 15 (35%) y 20 (46%), respectivamente. Las lesiones en la cabeza y el cuello sumaron un total de 41 (95%). La distribución de lesiones por tamaño de tumor T1, T2 y T3 correspondió a 25 (58%), 16 (37%) y 2 (5%), respectivamente. También, se encontró que 4 (80%) de las lesiones tipo T2 se encontraron en sexo femenino y que 6 (75%) de los pacientes que se encuentran en el rango de edad de 60-69 años presentaron lesiones tipo T1.

En la figura 1 se muestra la distribución del número de pacientes en función de la edad y del sexo. Se observa que los pacientes femeninos tienen una distribución más homogénea que los masculinos; además, estos últimos se encuentran en el rango mayor de 60 años. En la figura 2 se muestra el número de lesiones también en función de la edad y del sexo. En este caso, se observa que en ambos géneros el número de lesiones se encuentra mayoritariamente en un grupo etario que en el caso de las mujeres es menor de 60 años y en el caso de los hombres es mayor de 60. En la figura 3 se muestra el número de lesiones en función del tamaño y del tipo de piel. La tendencia indica que las lesiones de tipo T1 son las más frecuentes, especialmente en la piel tipo I y II. Sin embargo, en la piel tipo III, la lesión T2 es mayoritaria.

A continuación mostramos en secuencias fotográficas la respuesta al tratamiento de algunos de los pacientes seleccionados; escogimos las lesiones más representativas y aquellas en las cuales podemos apreciar adecuada y objetivamente los efectos locales del tratamiento y la evolución de estos con sus secuelas.

Como caso ilustrativo, en la figura 4 se muestra el resultado de la aplicación de la terapia fotodinámica en una paciente de 40 años con una lesión superficial de 25 mm en la nariz (figura 4a). Se puede observar el tejido tumoral necrosado siete

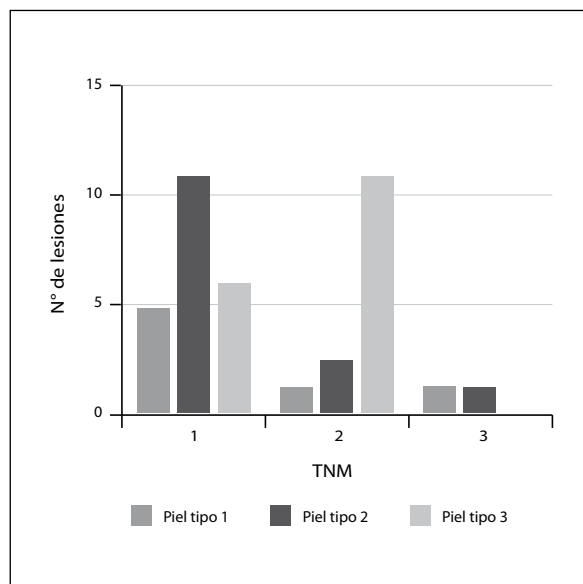


Figura 3. Número de lesiones en función del tamaño y del tipo de piel.

días después del tratamiento (figura 4b), y a los 75 días se presentó un tejido cicatrizado con buena apariencia estética (figura 4c).

En la figura 5 se muestra a un paciente de 79 años con lesiones de 20 mm (figura 5a), donde se observó la necrosis del tejido tratado después de transcurrir 15 días luego de la aplicación de la terapia fotodinámica (figura 5b). La zona tratada obtuvo una apariencia estética aceptable a las seis semanas después del tratamiento (figura 5c).



Figura 4. Paciente con carcinoma basocelular superficial en la nariz. (a) Siete días después de la TFD se observa el tejido necrótico y (b) 75 días después del tratamiento. Cicatrización y apariencia estética favorable.



Figura 5. Paciente con carcinoma Basocelular superficial en la cara y oreja. (a) 15 días después de ser tratado y (b) recuperación total 6 semanas después de la TFD.

Finalmente, mostramos un caso con múltiples lesiones en el tronco (figura 6a), sobre las cuales se aplicó el método planteado (figura 6b) y se obtuvieron resultados satisfactorios (figura 6c).

Discusión

En el presente estudio se encontró que el 69% del total de los pacientes tenían más de 60 años. Este resultado se encuentra relacionado con la existencia de una estrecha asociación entre el desarrollo de tumores de piel no-melanoma y una excesiva exposición a la radiación ultravioleta de la luz solar (13). Una exposición repetida y continuada a la radiación ultravioleta produce modificaciones en el ADN, y este efecto

acumulativo de modificaciones no reparadas puede desencadenar la aparición de mutaciones puntuales en genes diana, como el gen supresor de tumores p53 (14). El carcinoma basocelular tuvo mayor incidencia en las mujeres, y su localización anatómica con mayor afección fueron la cara y la nariz.

Otro factor causal es la predisposición genética relacionada con los fototipos de piel I y II (15); sin embargo, pacientes con pieles II y III tuvieron mayor incidencia. Este resultado se obtuvo también en otro estudio con pacientes venezolanos (10).

La terapia fotodinámica con Photolon constituye un método no invasivo y con baja incidencia



Figura 6. Paciente con múltiples lesiones superficiales en el tronco. (a) Antes de ser tratado y (b) 15 días después de aplicarse la terapia fotodinámica, aparece el tejido tumoral necrótico.

de efectos secundarios que se vislumbra como una alternativa válida para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial de bajo riesgo de recidiva y posiblemente otras enfermedades de nuestras poblaciones.

Las limitaciones de la terapia fotodinámica están estrechamente ligadas al tamaño y la localización del tumor. Puesto que la luz tiene que penetrar la piel y alcanzar la localización, no es eficaz en órganos profundos y en tumores más grandes. No es una opción eficaz para tratar el cáncer que se ha extendido por metástasis o se ha separado a través del cuerpo. De igual manera el presente trabajo se limitó a pacientes con carcinoma basocelular superficial y en número muy reducido, por ser un estudio experimental de fase I financiado por las instituciones de los autores del estudio.

Referencias

1. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992;55:145-57.
2. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2007;74:656-69.
3. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;7:61-75.
4. Isakau HA, Parkhats MV, Knyukshto VN, et al. Toward understanding the high PDT efficacy of chlorin e6-polyvinylpyrrolidone formulations: photophysical and molecular aspects of photosensitizer-polymer interaction in vitro. *J Photochem Photobiol B.* 2008;92:165-74.
5. Trukhachova TV, Shliakhtsin SV, Cerkovsky DA, et al. A novel finished formulation of the photosensitizer Photolon® for topical application. Evaluation of the efficacy in patients with basal-cell carcinoma of the skin. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2011;8:200-1.
6. Istomin YP, Lapzevicha TP, Chalau VN, et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon®. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;7:144-51.
7. Chin WWL, Paul PWS, Bhuvaneswari R, et al. The potential application of chlorin e6-polyvinylpyrrolidone formulation in photodynamic therapy. *Photochem Photobiol Sci.* 2006;5:1031-7.
8. Zawirska B. Comparative porphyrin content in tumors with contiguous nonneoplastic tissues. *Neoplasms.* 1979;26:223-9.
9. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Bioch Polon.* 2005;52:339-52.
10. Castro J, Rincón JN, Gordon PM, et al. Terapia fotodinámica: en cáncer de la piel. *Rev Venez Oncol.* 2007;19:3-19.
11. Morton CA, Burden AD. Treatment of multiple scalp basal cell carcinomas by photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:33-6.
12. Friedman RJ, Rigel DS, Nosa R, et al. *Clinical oncology.* 2ª ed. 1995;21:330-41.
13. Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. *Photochem Photobiol.* 1990;52:1119-36.
14. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411:366-74.
15. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869-71.