

Raki skóry u chorych po przeszczepieniu narządów

Skin cancers in patients after organ transplantation

Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Anna Ankudowicz³, Janusz Jaśkiewicz⁴, Sławomir Lizakowski⁵, Alicja Dębska-Ślizień⁵, Bolesław Rutkowski⁵

¹Oddział Dermatologii, Pomorskie Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

²Wyzsza Szkoła Pielęgnacji Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu, Wydział Zamiejscowy w Gdyni
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

³Oddział Dermatologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu
Ordynator: dr n. med. Anna Sobieszek-Kundro

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

⁵Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przeł Dermatol 2012, 99, 97–111

SŁOWA KLUCZOWE:

nowotwory skóry,
transplantacja, częstość
występowania, cechy
kliniczno-histopatologiczne.

KEY WORDS:

skin cancers, organ
transplantation, incidence,
clinical and histopathological
features.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Zwiększone ryzyko występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu narządów jest dobrze znane i udokumentowane. Raki skóry – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) i rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) – są najczęstszymi nowotworami u chorych po przeszczepieniu nerki i stanowią ponad 90% wszystkich nowotworów skóry pojawiających się w tej populacji.

Cel pracy. Określenie ryzyka zachorowania na raka skóry w polskiej populacji chorych po przeszczepieniu nerki oraz uzyskanie nowych danych klinicznych dotyczących chorych, u których pojawiają się nowotwory skóry. Ponadto celem pracy było zaproponowanie działań profilaktycznych zmierzających do zapobiegania i wczesnego wykrywania nowotworów skóry u chorych z przeszczepioną nerką.

Materiał i metodyka. Dane dotyczące częstości występowania raków skóry w grupie chorych po przeszczepieniu nerki były gromadzone i analizowane w Akademii Medycznej w Gdańsku, w Klinice Chirurgii Plastycznej i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Od 1980 roku do końca 2008 roku analizę przeprowadzono dla 916 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, u których wykonano 1008 przeszczepień nerek. W styczniu 2009 roku pod opieką Kliniki pozostawało 704 chorych. Do badania oceniającego częstość występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki włączono łącznie 40 chorych z rakiem skóry, co stanowi 4,33% wszystkich chorych, z czego prospektywnie włączono 25 chorych (62,5%) i retrospektywnie 15 chorych (37,5%). Chorzy byli w wieku od 17 do 77 lat, a średnia wieku wynosiła 49,4 roku.

Wyniki. W badanej populacji zdiagnozowano łącznie 58 raków skóry u 40 chorych. Otrzymano współczynnik 3724,0 na 100 000 osób, co dało 204,7 razy większą częstość występowania tego nowotworu w porównaniu z populacją ogólną. Rak płaskonabłonkowy był znacznie bardziej agresywny w grupie chorych po przeszczepieniu nerki niż u chorych

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Beata Imko-Walczuk
ul. Żylewicza 5/24
80-288 Gdańsk
e-mail: bimko@wp.pl

immunokompetentnych. Dłuższy czas rozwoju raków skóry u młodszych chorych, wynoszący około 10–12 lat od przeszczepienia, sugeruje ich powstawanie pod wpływem mutacji *de novo* w komórkach skóry.

Wnioski. Nasze obserwacje wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na chorych otrzymujących przeszczep w starszym wieku (po 50. roku życia), aby zapewnić im regularną kontrolę dermatologiczną już w krótkim czasie od przeszczepienia. Duży nacisk należy położyć na uświadamianie tych chorych co do czynników ryzyka i zalecanie działań profilaktycznych.

ABSTRACT

Introduction. Increased risk of skin cancers in patients after organ transplantation is well known and documented. Skin cancers – squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC) – are the most common cancers occurring in patients after renal transplantation and represent over 90% of all skin cancers observed in this population.

Objective. The aim of the study was to determine the risk of skin cancer in the Polish population of patients after renal transplantation, and to look for new clinical data on renal transplant recipients with skin cancers. The final aim of the study was to propose methods of prophylaxis in order to prevent and early detect skin cancers in renal transplant recipients.

Material and methods. Data on the incidence of skin cancers in a population of renal transplant recipients were collected and analyzed at the Medical University of Gdansk, Department of Plastic Surgery and Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine. From 1980 until the end of 2008, 916 patients with end stage renal disease who underwent 1008 renal transplantations were analysed. In January 2009, under the care of the Clinic remained 704 patients. The study evaluating the incidence of skin cancers in a population of renal transplant patients included a total of 40 patients with skin cancer, which represent 4.33% of all patients, 25 patients (62.5%) were included prospectively and 15 patients (37.5 %) retrospectively. Age of patients for this group was in the range from 17 to 77 years (mean 49.4 years).

Results. In 40 patients included into the study 58 skin cancers were diagnosed. Coefficient was obtained 3724.0 per 100,000 people, which gave 204.7-fold higher incidence of skin cancer compared to general population. Squamous cell carcinoma was much more aggressive in patients after renal transplantation than in immunocompetent patients. Longer development of skin cancers in younger patients, 10-12 years after renal transplantation suggests their formation as *de novo* mutations in skin cells.

Conclusions. Our observations indicate the need of special care for patients receiving transplants at older age (> 50 years), to provide them regular dermatological control in a short time after renal transplantation. In this group it is necessary to pay a special attention to risk factors and recommend prophylactic methods in patient.

WPROWADZENIE

Raki skóry – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) i rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) – są najczęstszymi nowotworami występującymi u chorych po przeszczepieniu

nerki i mogą stanowić nawet 50% wszystkich nowotworów w tej populacji [1]. Te dwa nowotwory stanowią ponad 90% wszystkich nowotworów skóry pojawiających się u chorych po przeszczepieniu nerki, a ryzyko ich wystąpienia w tej populacji jest zwiększone 4–250-krotnie. Uważa się, że częstość ich wystę-

powania może wynosić 7% po roku od przeszczepienia, 10–15% do 45% po 10 latach i 70% po 20 latach przyjmowania leków immunosupresyjnych [2, 3].

Większość autorów podaje, że – inaczej niż w populacji ogólnej – u osób po przeszczepieniu narządów SCC jest znacznie częstszy niż BCC – stosunek częstości SCC do BCC zmienia się z 0,2 : 1 na 2,7 : 1 w porównaniu z populacją ogólną. Rak płaskonabłonkowy w grupie chorych po przeszczepieniu nerki jest najczęstszy, a jego częstość wzrasta po przeszczepie nawet 65–250-krotnie. Liczba przypadków BCC zwiększa się w mniejszym tempie – 10-krotnie. Ryzyko rozwoju SCC po transplantacji wzrasta wykładniczo, a BCC liniowo.

Rak płaskonabłonkowy rozwija się często wielogniskowo i może mieć nietypowy obraz kliniczny – przypomina brodawki płaskie, rogowacenie słoneczne lub rogowiaka kolczystokomórkowego, co powoduje znaczne trudności diagnostyczne. Trzeba również podkreślić, że SCC u chorych po przeszczepieniu nerki rozwija się znacznie szybciej, ma skłonność do wzrostu naciekającego i w 8–12% przypadków daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [1, 4–8]. Większość przerzutów pojawia się w okresie do około 15 miesięcy po usunięciu ogniska pierwotnego, ale obserwuje się również ich późniejsze powstawanie. Początkowo uważano, że jedynie w krajach z dużą ekspozycją słoneczną, takich jak Australia, istnieje zwiększone ryzyko występowania nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu nerki. W kolejnych pracach z innych części świata, w tym z krajów skandynawskich, wykazano, że wszyscy chorzy po przeszczepieniu nerki mają zwiększone ryzyko rozwoju raków skóry [1, 9–13]. Zwraca uwagę także fakt, że nowotwory skóry mają tendencję do współwystępowania ze sobą. U 30–50% osób z SCC stwierdza się także BCC, a średni czas między rozpoznaniem pierwszego a drugiego nowotworu wynosi 13–15 miesięcy [8].

Ryzyko rozwoju raków skóry zależy m.in. od wieku w czasie transplantacji, fototypu skóry, ekspozycji słonecznej i w związku z tym – od szerokości geograficznej, zakażeń wirusami onkogennymi i od rodzaju immunosupresji.

U chorych, u których nerkę przeszczepiono przed 40. rokiem życia, rozwój raków skóry obserwuje się najczęściej 7–8 lat po zabiegu. Czas ten skraca się do 2–3 lat u chorych, u których przeszczepienie nerki wykonano po 60. roku życia [8, 14, 15].

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka skóry jest ekspozycja słoneczna, na co wskazuje: częstsza lokalizacja nowotworów na odsłoniętych częściach ciała, przewaga chorych z jasnym fototypem skóry i największa zapadalność na te nowotwory w ośrodkach transplantologicznych w Australii i Nowej Zelandii [1, 4, 10, 16]. Pro-

mieniowanie ultrafioletowe jest jednocześnie jedynym czynnikiem ryzyka, którego można faktycznie unikać. Jest ono odpowiedzialne za miejscowy spadek odporności w skórze, najprawdopodobniej pogłębiony dodatkowo poprzez stosowane ogólnie leki immunosupresyjne. Zmniejszona zostaje liczba komórek Langerhansa w skórze i osłabiona ich funkcja immunologiczna.

Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wszystkich nowotworów są stosowane po przeszczepieniach leki immunosupresyjne. Niepożądanym skutkiem intensywniejszej immunosupresji jest zwiększone występowanie infekcji i rozwój nowotworów [9, 10, 17]. Na związek nowotworów skóry z intensywną immunosupresją wskazuje znacząco niższy poziom limfocytów CD4+ u chorych po przeszczepieniu nerki z nowotworem skóry w porównaniu z chorymi bez tych nowotworów [1]. Należy zaznaczyć, że stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego cechuje coraz większa skuteczność, co skutkuje dłuższym przeżyciem przeszczepionego narządu i chorego.

Coraz więcej badań wskazuje na możliwy wpływ wirusów HPV (ang. *human papilloma virus* 5 i *human papilloma virus* 8) na rozwój raków skóry, głównie SCC u chorych poddanych przewlekłej immunosupresji [18, 19]. W ostatnich badaniach z zastosowaniem metod umożliwiających wykrycie niemal wszystkich poznanych typów wirusów HPV jednocześnie w jednej próbie wykazano obecność DNA wirusowego w 80–90% próbek z SCC od chorych po przeszczepieniu nerki.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie ryzyka zachorowania na raka skóry w polskiej populacji chorych po przeszczepieniu nerki. Jednym z założeń badania było również uzyskanie nowych danych klinicznych dotyczących chorych, u których pojawiają się nowotwory skóry. Końcowy cel pracy stanowiło zaproponowanie działań profilaktycznych zmierzających do zapobiegania i wczesnego wykrywania nowotworów skóry u chorych z przeszczepioną nerką.

MATERIAŁ I METODYKA

Praca ma charakter badania prospektywno-retrospektywnego, wielośrodkowego, połączonego z wieloetapową kontrolą jakości. Wszystkie przypadki nowotworów, które wystąpiły w badanej grupie do 2005 roku, zostały włączone do badania retrospektywnie, natomiast przypadki z lat 2005–2009 włączono prospektywnie. Do badania oceniającego częstość występowania raków skóry w populacji

chorych po przeszczepieniu nerki włączono łącznie 40 chorych z rakiem skóry, co stanowi 4,33% wszystkich chorych, z czego prospektywnie włączono 25 chorych (62,5%) i retrospektywnie 15 chorych (37,5%). Wiek chorych w momencie przeszczepienia nerki dla tej grupy mieścił się w granicach 17–77 lat, a średnia wieku wynosiła 49,4 roku (ryc. 1.).

Uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Badań Etycznych (NrNKEBN/612/2004). Badanie prowadzono w Akademii Medycznej w Gdańsku, w Klinice Chirurgii Plastycznej oraz w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. W ośrodku gdańskim zbierano informacje dotyczące częstości występowania raków skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki.

Od 1980 roku do końca 2008 roku wykonano łącznie w Akademii Medycznej w Gdańsku 1008 przeszczepień nerek u 916 chorych ze schyłkową niewydolnością (347 kobiet i 569 mężczyzn). Średni wiek chorych w momencie przeszczepienia wynosił 43,6 roku. Z tej grupy 83 chorych zmarło, u 75 konieczne było ponowne wdrożenie dializoterapii, natomiast 54 chorych przeszło do leczenia w innym ośrodku transplantacyjnym. W styczniu 2009 roku pod opieką Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku pozostawało 704 chorych. U części z nich dokonano przeszczepienia nerki w innych ośrodkach transplantacyjnych w Polsce. W analizowanej grupie 830 chorych miało pojedyncze przeszczepienie nerki (90,6%), 80 chorych przebyło dwa przeszczepienia (8,7%), a u 6 chorych wykonano trzy przeszczepienia nerki.



Rycina 1. Schemat zbierania materiału do badania
Figure 1. Flow chart of data collection

Średni czas obserwacji od daty przeszczepienia do zakończenia badania w lutym 2009 roku wynosił 63,4 miesiąca. W ogólnej populacji osób po przeszczepieniu nerki u 97,1% chorych zastosowano w schemacie immunosupresji glikokortykosteroidy (GKS), 84,2% chorych przyjmowało cyklosporynę (CsA), 59% azatioprynę (AZA), 52,7% mykofenolan mofetylu (MMF), 26,6% takrolimus, a 6,8% sirolimus. Przeciwciała ATG lub OKT3 otrzymało 39 chorych (4,4%), w tym ATG zastosowano u 34 osób (3,6%). Dodatkowo 11 chorych (1,2%) poddano leczeniu indukcyjnemu za pomocą bazyliksymabu, a 7 chorych (0,8%) otrzymało daklizumab.

Dane dotyczące czasu dializoterapii prowadzonej przed transplantacją były dostępne u 875 chorych. Średni okres dializowania wyniósł 31,4 miesiąca (0–335 miesięcy).

Średni wiek, w którym nastąpił zgon, w populacji chorych poddanych transplantacji w Gdańsku wynosił 52,1 roku (21,3–85 lat), natomiast średni odstęp czasu między przeszczepieniem a zgonem to 50,5 miesiąca (0–168 miesięcy).

Od maja 2005 roku do lutego 2009 roku zbadano losowo prospektywnie 235 osób po przeszczepieniu nerki. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na udział w badaniu i ewentualną biopsję diagnostyczną. Rozpoznanie kliniczne nowotworów skóry u tych pacjentów potwierdzono histopatologicznie. Ocena chorego składała się z badania fizykalnego i badania ankietowego. W ramach badania fizykalnego oglądano skórę całego ciała oraz przeprowadzano dermatoskopię zmian barwnikowych. Z ognisk podejrzanych o nowotwór pobierano biopsje diagnostyczne. W badaniu ankietowym pytano o dane demograficzne chorego, wiek w momencie przeszczepienia nerki, czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, przyczynę niewydolności nerek, datę rozpoznania choroby nerek, datę przeszczepienia oraz stosowane leki immunosupresyjne. Jeśli chory miał kilka przeszczepień nerki, pod uwagę brano tylko pierwsze z nich. Wszystkie zdiagnozowane zmiany skórne były zaznaczane w ankiecie chorego z podaniem czasu ich powstania, lokalizacji i charakterystyki morfologicznej.

Chorzy z nowotworami skóry włączeni retrospektywnie zostali zidentyfikowani na podstawie numerów PESEL w histopatologicznej bazie danych Zakładu Neuropatologii i Patologii Molekularnej Akademii Medycznej w Gdańsku obejmującej wszystkich chorych po przeszczepieniu nerki. Pod kątem nowotworów przeanalizowano również historie kliniczne wszystkich chorych pozostających pod opieką Poradni Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku, co umożliwiło włączenie także tych chorych, u których nowotwory stwierdzono przed wprowadzeniem histopatologicznej komputerowej bazy danych. Przy ocenie częstości występowania

raka skóry wzięto pod uwagę BCC i SCC ze względu na możliwość porównania częstości występowania tych nowotworów z polską populacją ogólną.

WYNIKI

Ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu nerki

W badanej populacji zdiagnozowano łącznie 58 raków skóry u 40 chorych. Grupę kontrolną stanowiła populacja Polski, dla której współczynnik zapadalności na raka skóry [oczekiwana liczba przypadków raka skóry] wynosi 18,1 na 100 000 osób rocznie – dla kobiet 18,4 i dla mężczyzn 17,9 [20]. W badanej populacji otrzymano łącznie współczynnik 3724,0 na 100 000 osób, co dało 204,7 razy większą częstość występowania raka skóry w porównaniu z populacją ogólną ($p < 0,000001$). Częstość występowania raka skóry dla kobiet wzrosła 201,8 razy i dla mężczyzn 204,7 razy. U chorych, u których przeprowadzono transplantację przed 50. rokiem życia, rozwinęły się łącznie 22 nowotwory skóry, natomiast u biorców przeszczepu po 50. roku życia – 18 nowotworów. W obserwowanej grupie chorych skumulowany współczynnik ryzyka zachorowania na raka skóry po 2 latach od przeszczepienia wynosił 0,59%, po 5 latach 2,5%, po 10 latach 7,8%, natomiast po 20 latach 16%.

Wyniki kliniczno-histopatologiczne w populacji chorych z rakiem skóry po przeszczepieniu nerki

W czasie trwania badania stwierdzono u 14 kobiet (35%) i 16 mężczyzn (65%) łącznie 58 ognisk raka skóry, z czego u kobiet zdiagnozowano 17 (29,3%), a u mężczyzn 41 (70,7%) zmian nowotworowych. Histopatologicznie potwierdzono 32 ogniska BCC (55,2%), 17 ognisk SCC (29,3%), 8 ognisk SCC *in situ* (choroba Bowena) (13,8%) i 1 przypadek choroby Pageta (1,7%). Stosunek liczbowy rozpoznań BCC do SCC wyniósł 1,72 : 1, natomiast SCC do BCC 0,58 : 1.

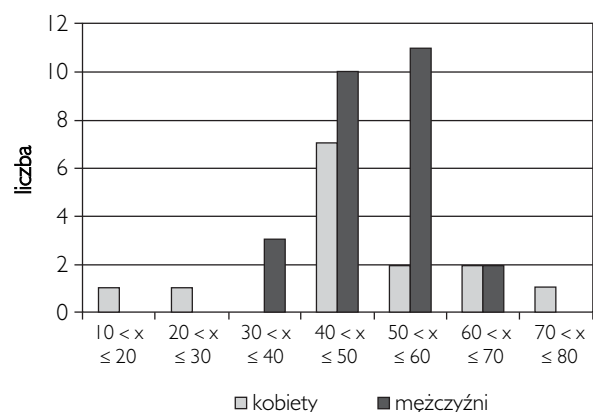
Średnia wieku chorych z rakiem skóry w momencie przeszczepienia nerki wynosiła 49,4 roku (17–77 lat), dla kobiet 48,0 lat i dla mężczyzn 50,1 roku (ryc. 2.).

Wiek chorych w momencie rozpoznania pierwszego raka skóry mieścił się w granicach 25,7–77,2 roku (średnia: 55,5 roku) (ryc. 3.). Pierwszy nowotwór u kobiet powstawał średnio w wieku 54,9 roku, natomiast u mężczyzn w wieku 55,8 roku. Średni czas, jaki upłynął od przeszczepienia nerki do rozpoznania u chorego pierwszego nowotworu skóry, to 6 lat (0,46–295,5 miesiąca), w tym dla kobiet średnio 83 miesiące i dla mężczyzn średnio 68,8 miesiąca. Na podstawie analizy wystąpienia u chorego pierwszego w życiu nowotworu skóry stwierdzono, że średni czas między przeszczepem a wystąpieniem BCC

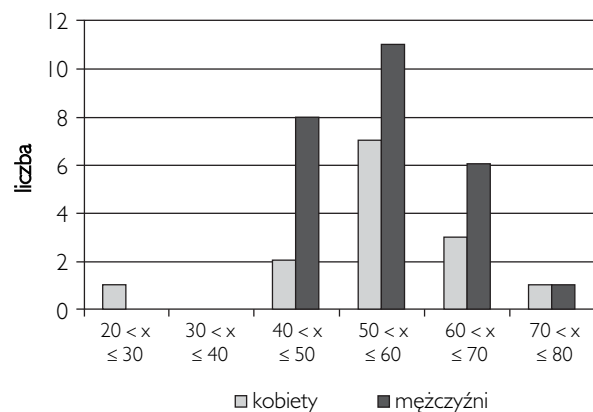
wynosił 62,5 miesiąca, natomiast SCC – 102,2 miesiąca ($p = 0,04$, test *U* Manna-Whitneya) (ryc. 4.).

Do roku od przeszczepienia nerki rozwinęły się 4 ogniska raka skóry (6,9%), od roku do 5 lat powstało 19 zmian (32,8%), między 5. a 10. rokiem – 30 zmian (51,7%), a powyżej 10 lat od przeszczepienia – 5 zmian (8,6%). Biorąc pod uwagę tylko pierwszy rozwijający się nowotwór skóry u chorego – do roku rozwinęły się 3 nowotwory skóry (7,5%), od roku do 5 lat – 13 zmian (32,5%), między 5. a 10. rokiem – 19 zmian (47,5%), a powyżej 10 lat od przeszczepienia – 5 zmian nowotworowych (12,5%). W pierwszym roku od przeszczepienia nerki raki skóry pojawiały się równie często u kobiet i u mężczyzn. Najwięcej nowotworów u obu płci wystąpiło między 5. a 10. rokiem po przeszczepieniu (ryc. 5.).

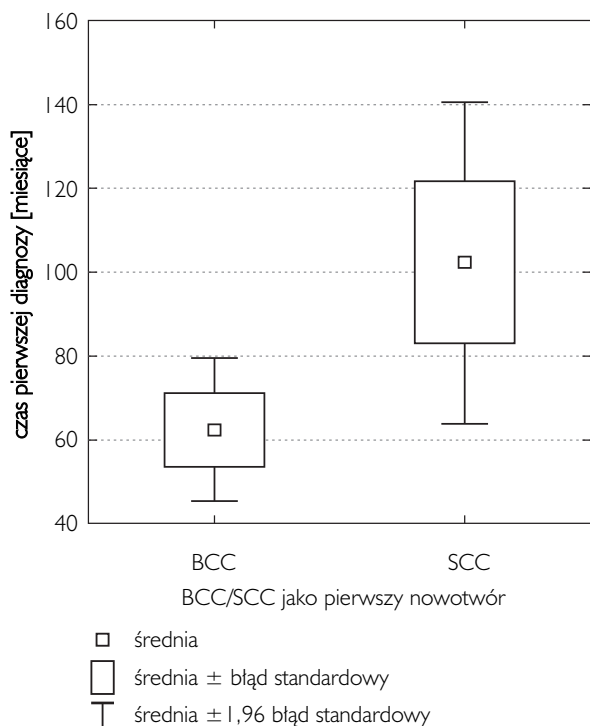
Pojedynczy nowotwór skóry miało 31 chorych (77,5%), natomiast zmiany wielogniskowe stwierdzono u 9 badanych (22,5%). Zmiany jednoogniskowe i wielogniskowe występowały u kobiet i mężczyzn z podobną częstością ($p = 0,6$) (ryc. 6.). Dwa ogniska



Rycina 2. Wiek chorych w momencie przeszczepienia nerki
Figure 2. Patients' age at the time of renal transplantation

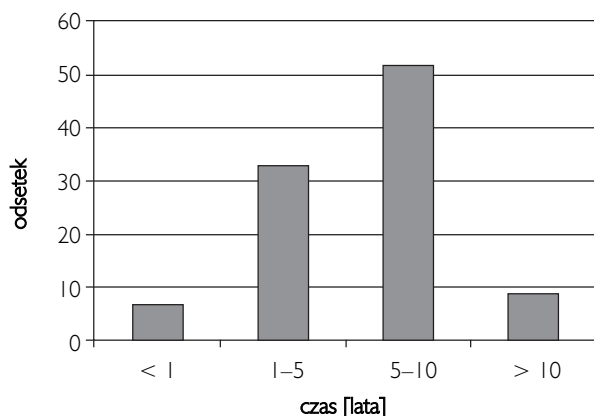


Rycina 3. Wiek chorych przy rozpoznaniu pierwszego raka skóry
Figure 3. Patients' age at diagnosis of the first skin cancer



Rycina 4. Czas od przeszczepienia nerki do pojawienia się raka podstawnokomórkowego (BCC) i raka płaskonabłonkowego (SCC) ($p = 0,04$)

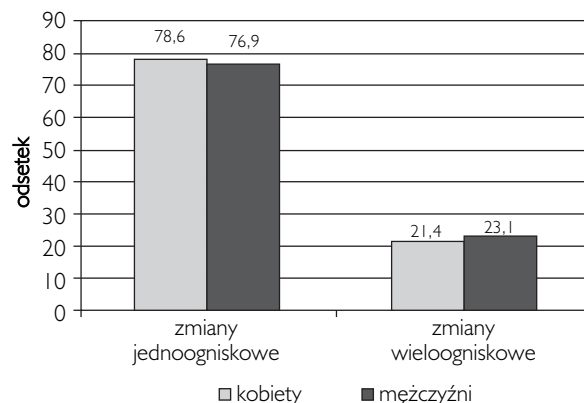
Figure 4. Period of time between occurrence of basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC) and renal transplantation ($p = 0.04$)



Rycina 5. Czas pojawiania się raka skóry po przeszczepieniu nerki

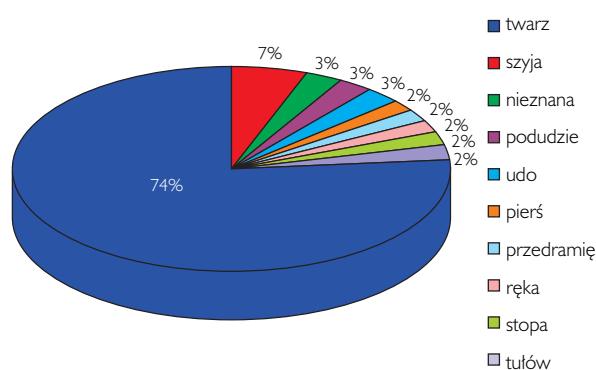
Figure 5. Period of time between occurrence of skin cancer and renal transplantation

nowotworowe skóry miało 5 chorych (12,5%), 3 zmiany – 3 chorych (7,5%), natomiast u 1 chorego rozwinęło się aż 8 osobnych ognisk raka skóry (2,5%). Tylko u mężczyzn obserwowano 3 i więcej ognisk raka skóry. Kolejny nowotwór u chorego pojawiał się średnio po 5 miesiącach (0,2–10,2 miesiąca). U ponad połowy (56%) chorych z wieloogniskowymi rakami skóry kolejny nowotwór rozwinął się w pierwszych 6 mie-



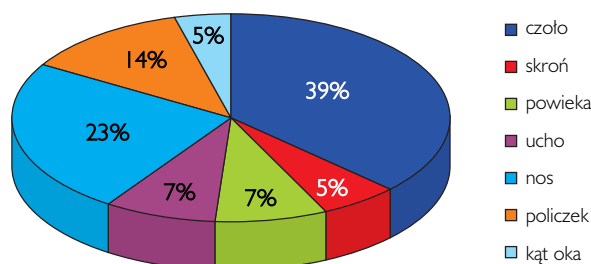
Rycina 6. Częstość występowania zmian jednoogniskowych i wieloogniskowych u kobiet i mężczyzn ($p = 0,6$)

Figure 6. The incidence of monofocal and multifocal skin cancers in women and men ($p = 0.6$)



Rycina 7. Lokalizacja raków skóry u chorych po przeszczepieniu nerki

Figure 7. Localization of skin cancers in patients after renal transplantation

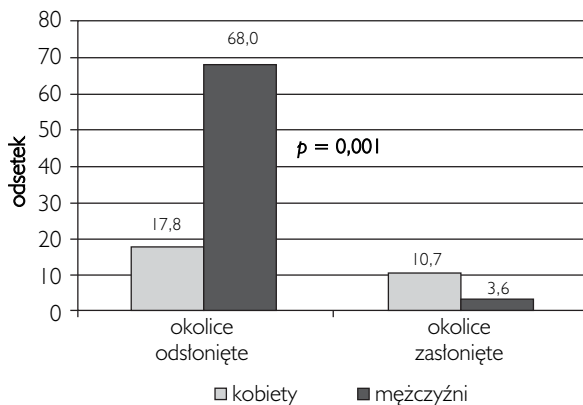


Rycina 8. Szczegółowa lokalizacja raków skóry na twarzy u chorych po przeszczepieniu nerki

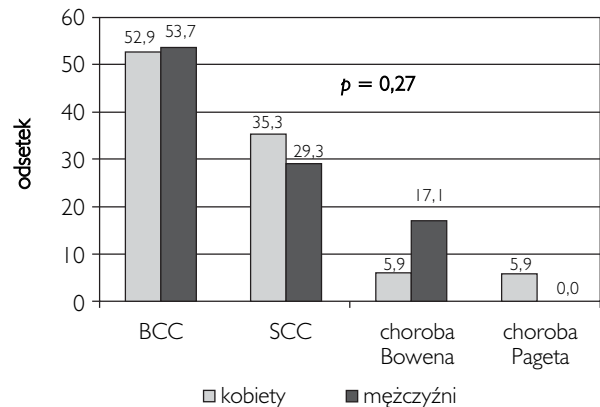
Figure 8. Detailed localization of the facial skin cancers in patients after renal transplantation

siącach, natomiast do roku od pojawienia się pierwszej zmiany wszyscy chorzy z rakami wieloogniskowymi mieli kolejny nowotwór skóry.

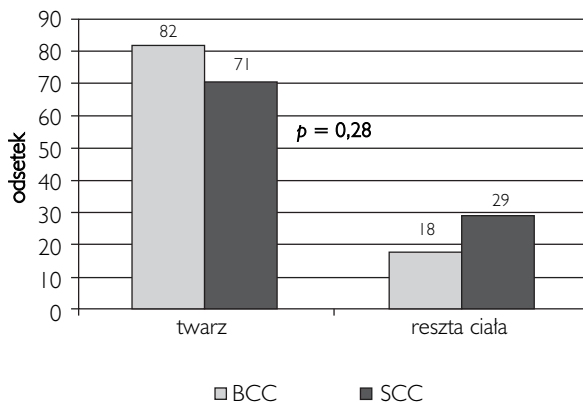
Większość zmian nowotworowych była zlokalizowana na twarzy (43/74,1%) i szyi (4/6,9%). W następnej kolejności zmiany pojawiały się na podudziach (2/3,4%) i udach (2/3,4%) oraz po jednym przypadku (1,7%) na piersi, przedramieniu, ręce i stopie (ryc. 7).



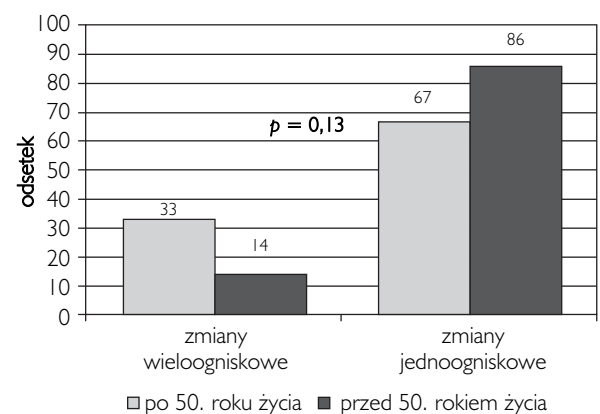
Rycina 9. Lokalizacja raków skóry w okolicach odsłoniętych i zasłoniętych u mężczyzn i kobiet ($p = 0,001$)
Figure 9. Skin cancers in the exposed and unexposed skin in men and women ($p = 0,001$)



Rycina 11. Częstość występowania poszczególnych nowotworów skóry u kobiet i mężczyzn ($p = 0,27$)
Figure 11. The incidence of various skin cancers in men and women ($p = 0,27$)



Rycina 10. Lokalizacja raka podstawnkomórkowego (BCC) i płaskonabłonkowego (SCC) na twarzy i na pozostałej powierzchni ciała ($p = 0,28$)
Figure 10. Localization of BCC and SCC on the face and the rest of the body surface ($p = 0,28$)



Rycina 12. Częstość występowania zmian jednoogniskowych i wieloogniskowych u chorych po przeszczepieniu nerki przed 50. rokiem życia i później ($p = 0,13$)
Figure 12. The incidence of monofocal and multifocal skin cancers in renal transplant recipients before and after 50 years of age ($p = 0,13$)

Na twarzy najczęściej zajęte były czoło (17/39,5%), nos (10/23,2%) i policzki (6/14%) (ryc. 8.).

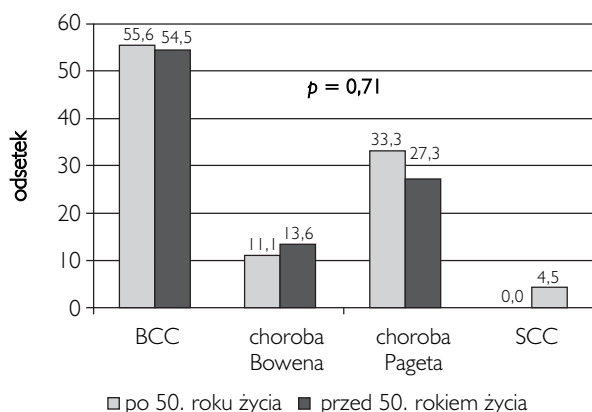
Nowotwory skóry znacznie częściej zajmowały okolice odsłonięte niż zasłonięte (odpowiednio 85,7% i 14,3%). Analizując oddzielnie okolice zasłonięte i odsłonięte, obserwowano, że u mężczyzn zajęcie miejsc odsłoniętych dotyczyło 79,2%, a u kobiet 20,8% przypadków ($p = 0,001$). Z kolei okolice zakryte częściej były zajmowane u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 75% i 25%, $p = 0,001$) (ryc. 9.).

Rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy pojawiały się z podobną częstością w okolicach zakrytych i odsłoniętych ($p = 0,28$). Na twarzy zdiagnozowano 27 ognisk BCC (81,8%) i 12 ognisk SCC (70,6%), natomiast na pozostałej powierzchni ciała 6 BCC (18,1%) i 5 SCC (29,4%) (ryc. 10.).

U 22 chorych pierwszym rozpoznany rakiem skóry był BCC (55%), SCC był pierwszym rakiem

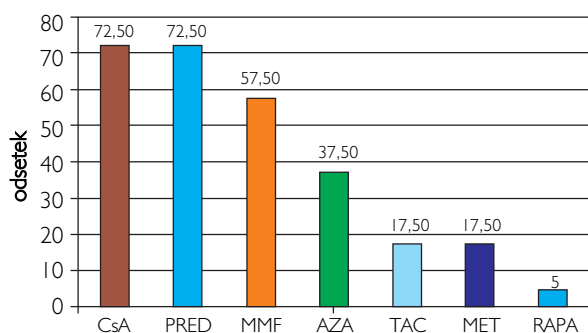
u 12 chorych (30%), rak SCC *in situ* (choroba Bowena) u 5 chorych (12,5%), a choroba Pageta u 1 chorej. Rak płaskonabłonkowy był najczęściej występującym rakiem wieloogniskowym. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w występowaniu poszczególnych rodzajów nowotworów skóry u kobiet i mężczyzn ($p = 0,27$), największa różnica dotyczyła występowania choroby Bowena. U mężczyzn stanowiła ona 17% wszystkich przypadków raka skóry, natomiast u kobiet 5,8% (ryc. 11.).

U chorych, którzy mieli wykonane przeszczepienie nerki w starszym wieku (po 50. roku życia), rozwijało się więcej nowotworów wieloogniskowych niż u biorców przeszczepu przed 50. rokiem życia (odpowiednio 33,3% i 13,6%; $p = 0,13$). U chorych z przeszczepioną nerką przed 50. rokiem życia częściej rozwijały się pojedyncze ogniska raka (86,4% i 66,7%; $p = 0,13$) (ryc. 12.). Wiek w chwili przeszczepienia



Rycina 13. Częstość występowania poszczególnych nowotworów skóry w zależności od wieku w momencie przeszczepienia nerki ($p = 0,71$)

Figure 13. The incidence of various skin cancers at the age of renal transplantation ($p = 0.71$)

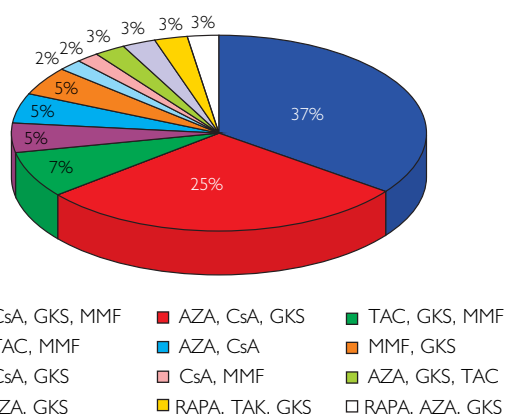


Rycina 14. Leki immunosupresyjne stosowane po przeszczepieniu nerki u chorych z rakiem skóry

Figure 14. Immunosuppressive drugs used in renal transplant recipients with skin cancer

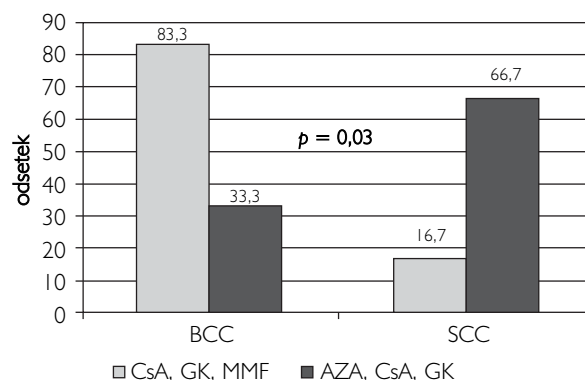
pienia nerki nie wpływał na rodzaj występującego nowotworu skóry ($p = 0,71$) (ryc. 13.).

W badanej grupie 36 chorych (90%) miało wykonane jednorazowe przeszczepienie nerki, pozostałych 4 (10%) miało 2 przeszczepienia. Powyższy udział procentowy wielokrotnych przeszczepień nerek jest podobny jak w populacji ogólnej biorców przeszczepów. Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (22/55%), nadciśnienie tętnicze (9/22,5%), wielotorbielowatość nerek (8/20%), bakteryjne śródmiąższowe zapalenie nerek (3/7,5%) i cukrzyca (2/5%). W pozostałych 2 przypadkach były to: zespół Wegenera i nefropatia polekowa, natomiast u 2 chorych nie udało się ustalić przyczyny choroby. U 4 chorych przewlekła niewydolność nerek miała podłoże dwuczynnikowe – jednocześnie kłębuszkowe zapalenie nerek i nadciśnienie tętnicze, u 1 chorego rozpoznano wielotorbielowatość nerek i nadciśnienie tętnicze. Chorzy w badanej grupie byli dializowani przez średnio 34,3 miesiąca (5–120 miesięcy) przed przeszczepieniem za pomocą hemodializy (95% chorych) lub



Rycina 15. Schematy immunosupresji stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania raka skóry

Figure 15. Immunosuppressive schedules used in renal transplant recipients at the time of the diagnosis of skin cancer



Rycina 16. Częstość występowania raków skóry w zależności od zastosowanych schematów immunosupresji ($p = 0,03$)

Figure 16. The incidence of skin cancers depending on the applied immunosuppressive schedule ($p = 0.03$)

dializy otrzewnowej (5% chorych). Nie wykazano zasadniczych różnic w czasie trwania dializ w porównaniu z populacją ogólną biorców przeszczepów.

W badanej grupie chorych analizowano związek przyjmowanych leków immunosupresyjnych z rozwojem raka skóry. Analizowano zarówno pojedyncze leki, jak i stosowane schematy immunosupresyjne. Azatiopryna została zastosowana u 15 chorych (37,5%), CsA u 29 (72,5%), MMF u 23 (57,5%), natomiast takrolimus u 7 chorych (17,5%). Sirolimus przyjmowało tylko 2 chorych (5%). Z grupy GKS prednizon dodawano do leczenia w 72,5%, natomiast metyloprednizon w 17,5% przypadków (ryc. 14.).

Najczęstszym schematem immunosupresji stosowanym u chorych z rozpoznaniem raka skóry była terapia złożona z CsA, MMF i GKS (37,5%) oraz oparta na AZA, CsA i GKS (25%). Wszystkie schematy immunosupresji stosowane u chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania nowotworu skóry przedstawiono na rycinie 15.

Wśród chorych z nowotworem skóry tylko 1/3 przyjmowała MMF, natomiast u pozostałych chorych stosowano schematy immunosupresji oparte na innych lekach. Po uwzględnieniu dwóch najczęściej używanych schematów immunosupresji stwierdzono, że BCC częściej rozwijał się przy zastosowaniu schematu: CsA, GKS, MMF, natomiast SCC częściej przy leczeniu według schematu: AZA, CsA, GKS ($p = 0,03$) (ryc. 16.). Leczenie przeciwciałami OKT3 zastosowano tylko u 1 chorego z rakiem skóry.

W analizowanej populacji nie obserwowano zgonów z powodu raka skóry, 3 chorych zmarło z innych przyczyn, do dializoterapii wróciło 2 pacjentów. Dwuletni czas przeżycia obserwowano u 94%, 5-letni u 92%, natomiast 10-letni u niemal 83% osób z rakiem skóry. Do analizy nowotworów po przeszczepieniu nerki nie włączono 3, które rozwinęły się u chorych przed przeszczepieniem. We wszystkich przypadkach był to BCC, który wystąpił u chorych średnio 29,6 miesiąca (2,5 roku) przed przeszczepem (15–56 miesięcy). Po średnim okresie obserwacji 48,3 miesiąca od przeszczepienia (18–72 miesięcy) i 75,3 miesiąca od powstania pierwszego nowotworu tylko u 1 chorego obserwowano kolejne ognisko nowotworowe i był to SCC *in situ* (choroba Bowena) na twarzy. Zmiana ta rozwinęła się 46 miesięcy od transplantacji i 61 miesięcy od pierwszego stwierdzonego ogniska raka.

OMÓWIENIE

Raki skóry – BCC i SCC – są najczęstszymi nowotworami w populacji ogólnej oraz w populacji chorych po przeszczepieniu nerki [1, 8–10, 21, 22]. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu zostało po raz pierwszy zauważone w Australii w latach 70. XX wieku [8, 23–26]. Po opublikowaniu dalszych prac nie było wątpliwości, że ryzyko wystąpienia raka skóry u tych chorych jest znacznie zwiększone, ale podawane w piśmiennictwie częstości występowania różnią się zasadniczo [8, 21, 27–33]. Mimo licznych prac na ten temat, niewiele jest badań epidemiologicznych opartych na dużej liczbie chorych [12, 19, 27, 34–36]. Z badań pochodzących z Australii wynika, że ryzyko zachorowania na raka skóry u biorców przeszczepów jest nawet 250 razy większe w porównaniu z populacją ogólną. Autorzy z krajów skandynawskich podają 34–100-krotny wzrost ryzyka [8, 19, 27].

Zgodnie z założonymi celami badania podjęto próbę oceny częstości występowania raka skóry w polskiej populacji chorych po przeszczepieniu nerki. W badanej grupie stwierdzono niemal 205-krotny wzrost częstości występowania raka skóry w porównaniu z populacją ogólną Polski i jest to wynik znamieny statystycznie ($p < 0,000001$). Tak

istotny wzrost częstości jest najprawdopodobniej spowodowany cieplejszym klimatem w porównaniu z krajami skandynawskimi oraz inną metodologią badania. Chorych po przeszczepieniu nerki w ośrodku autorów objęto opieką dermatologiczną. Umożliwiło to rozpoznanie raka skóry na wczesnym etapie rozwoju i prospektywne włączenie wszystkich nowotworów skóry w badanej populacji. Z obserwacji wynika, że kilkumiesięczne regularne badanie dermatologiczne chorych przyczyniło się do znacznej poprawy wykrywalności zmian nowotworowych, które często nie były rozpoznane od wielu miesięcy. Badania innych autorów były prowadzone najczęściej retrospektywnie, włączane przypadki nowotworów skóry pochodziły z elektronicznych baz patomorfologicznych, bez obserwacji prospektywnej, co mogło zmniejszać faktyczną liczbę nowotworów skóry [4, 8, 18, 22, 37]. Z kolei ewentualny błąd pomiaru w niniejszej pracy może wynikać ze stosunkowo małej liczby osób z rakiem skóry. Należy również uwzględnić fakt, że roczniki statystyczne w Polsce są obciążone dużym błędem, gdyż zgłaszanie nowotworów skóry w naszym kraju nie jest powszechnie praktykowane. Najczęściej zgłaszany jest BCC, co wynika głównie z jego małej inwazyjności. Musimy zakładać, że współczynnik zapadalności na 100 000 ludności na rok w populacji ogólnej po zgłoszeniu wszystkich przypadków raka skóry byłby znacznie większy, a tym samym względne ryzyko zachorowania na raka skóry w populacji biorców nerki w stosunku do populacji ogólnej byłoby mniejsze. W celu zminimalizowania błędu wynikającego z zaniżenia liczby przypadków raka skóry w populacji ogólnej wybrano z roczników statystycznych największy wskaźnik zapadalności na raka skóry spośród wskaźników określonych dla poszczególnych lat w okresie trwania badania [20]. Niektórzy autorzy podają częstość występowania raka skóry u biorców przeszczepów tylko na podstawie SCC z powodu jego inwazyjności i większego znaczenia klinicznego [6, 8, 22, 38]. Takie postępowanie nie jest możliwe w Polsce ze względu na wspólne ujęcie w ogólnopolskiej bazie danych SCC i BCC. Można jedynie oszacować pośrednio ryzyko dla SCC w grupie badanej, zakładając na podstawie rozkładu częstości występowania w populacji ogólnej, że SCC jest około 5 razy rzadszy niż BCC. Dane dotyczące zapadalności na raki skóry w populacji ogólnej w poszczególnych krajach różnią się od siebie znamienne mimo podobnych warunków klimatycznych. Może to wskazywać na dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, takie jak uwarunkowania genetyczne oraz częstość zakażenia HPV.

Wiek chorych w momencie przeszczepienia nie wpływał znamienne statystycznie na liczbę nowotworów skóry. U chorych poddanych przeszczepie-

niu przed 50. rokiem życia i później rozwinęła się podobna liczba nowotworów.

Ryzyko zachorowania na raka skóry rosło progresywnie wraz z upływem czasu od przeszczepienia nerki. Podobne obserwacje poczynili autorzy z innych krajów europejskich. Ryzyko wystąpienia raka skóry u chorych po przeszczepieniu w Holandii wynosiło 3% po 5 latach, 24% po 15 latach i nawet 40% po 20 latach od przeszczepienia nerki [4]. Jeszcze większe ryzyko opisywano w Hiszpanii, gdzie po 3 latach od transplantacji wynosiło ono 18,1%. W jednym z badań włoskich skumulowany współczynnik ryzyka po 5 latach wyniósł 7,5%, natomiast po 15 latach 28,8% [18, 39]. Największe ryzyko zachorowania opisuje się w Australii i wynosi ono 20% po 5 latach, 45% po 10 latach i 75% po 20 latach od przeszczepienia nerki [4]. Wzrost ryzyka w badanej populacji jest zbliżony do opisywanego w krajach europejskich o umiarkowanym współczynniku nasłonecznienia. W populacji polskiej, zgodnie z obserwacjami wielu autorów z ośrodków europejskich, odnotowano znaczący wzrost częstości występowania SCC, ale również równoległe zwiększenie zachorowalności na BCC. Jednocześnie, porównywalny wzrost częstości występowania obu nowotworów daje dla naszej populacji stosunek BCC do SCC jak 1,72 : 1 i SCC do BCC jak 0,58 : 1. Dla chorych immunokompetentnych podawany stosunek BCC do SCC wynosi od 2,6 : 1 do 5 : 1 [8, 18, 22, 27, 32, 33]. Wielu autorów podkreśla odwrotny stosunek liczby BCC do SCC w populacji chorych po przeszczepieniu w porównaniu z populacją ogólną [1, 11–13, 18, 34]. W populacji omawianego badania obserwowano nieznaczne zmniejszenie liczby BCC w stosunku do SCC, ale nie tak znamienne jak w badaniach innych autorów. W badanej grupie wzrosła znacznie liczba nowotworów skóry, nie zmienił się jednak ich odsetkowy rozkład w porównaniu z populacją ogólną. Podobne wyniki otrzymali jedynie autorzy dwóch prac z Hiszpanii i Włoch. Autorzy włoscy tłumaczyli, że utrzymanie się standardowego stosunku BCC do SCC może być wynikiem krótszego czasu immunosupresji w porównaniu z innymi badaniami oraz krótszego czasu rozwoju BCC [18]. Autorzy podkreślali również, że BCC wymaga krótszego czasu inicjacji niż SCC, co powoduje, że wśród chorych poddanych immunosupresji przez stosunkowo krótki czas (nowy ośrodek transplantacyjny) nie obserwuje się jeszcze wzrostu częstości występowania SCC. Przedstawione przez autorów badanie może skłaniać do podobnych wniosków, gdyż BCC rozwijał się średnio po 62,5 miesiąca, natomiast SCC po 102,2 miesiąca od przeszczepienia (odpowiednio 5,2 i 8,5 roku). Można przypuszczać, że po dłuższym czasie obserwacji liczba SCC przewyższy liczbę BCC. Naldi i wsp.

otrzymali również standardowy dla populacji ogólnej stosunek BCC do SCC, mimo że w ich obserwacji raki te rozwijały się niemal w tym samym czasie od przeszczepienia nerki (odpowiednio 6 i 7 lat) [18]. Biorąc pod uwagę prace niniejszą, hiszpańską i włoską, można przypuszczać, że stosunek ilościowy BCC do SCC może być wynikiem pewnych populacyjnych predyspozycji genetycznych, wpływu promieniowania ultrafioletowego, schematów leczenia immunosupresyjnego oraz częstości zakażenia danej populacji wirusem brodawczaka ludzkiego.

Czas pojawienia się pierwszego nowotworu skóry u osób po przeszczepieniu nerki zależy w dużej mierze od wieku chorego w momencie przeszczepienia, fototypu skóry, ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe i typu immunosupresji. U chorych otrzymujących przeszczep do 40. roku życia czas do pojawienia się pierwszego raka skóry wynosi średnio 7–8 lat, natomiast jest znacznie krótszy u starszych chorych. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że u biorców nerki po 60. roku życia pierwsze ogniska SCC mogą się pojawić już po 3 latach od transplantacji, tymczasem u chorych, którym przeszczepiano nerkę przed 40. rokiem życia, czas ten wynosi 13 lat [1, 40]. W przedstawionym badaniu wiek osób z rakiem skóry w czasie przeszczepienia nerki był znamienne statystycznie wyższy niż pozostałych pacjentów (test *U* Manna-Whitneya, $p = 0,0003$), nie odnotowano natomiast statystycznie znamiennych różnic dotyczących zależności pomiędzy wiekiem chorych i rodzajem raka skóry. Szybki wzrost zapadalności na raka skóry wśród starszych chorych w krótkim czasie po przeszczepieniu może być spowodowany nagłą proliferacją klonów komórkowych, w których doszło do mutacji DNA pod wpływem promieniowania ultrafioletowego, a które do momentu transplantacji były pod kontrolą układu immunologicznego. Dłuższy czas rozwoju raków skóry u młodszych chorych, wynoszący około 10–12 lat od przeszczepienia nerki, sugeruje ich powstawanie pod wpływem mutacji *de novo* w komórkach skóry. Powyższe obserwacje wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na chorych otrzymujących przeszczep w starszym wieku (po 50. roku życia), aby zapewnić im regularną kontrolę dermatologiczną już w krótkim czasie od zabiegu. Wiek chorych po przeszczepieniu nerki w momencie rozpoznania raka skóry jest znamienne niższy niż w populacji chorych immunokompetentnych. W populacji ogólnej raki skóry występują 20–30 lat później (70. rok życia) niż w populacji chorych z immunosupresją, co potwierdzają też inne badania [40, 41]. W badanej populacji obserwowano taki sam rozkład procentowy płci chorych jak w populacji ogólnej.

Poza potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną i mięsakiem Kaposiego, które występują naj-

częściej do roku od przeszczepienia nerki, większość zmian pojawia się w okresie późniejszym. Najwięcej zmian nowotworowych skóry wystąpiło w badanej grupie między 5. a 10. rokiem od przeszczepienia, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [1, 8, 9].

W analizowanej populacji u 9 chorych (28%) rozwinęły się zmiany wieloogniskowe. Większość danych z piśmiennictwa wskazuje, że raki skóry u biorców przeszczepów w 50% przypadków występują wieloogniskowo [4–6, 8]. Różnica może wynikać ze zbyt krótkiej obserwacji populacji opisywanego badania. W przypadku zmian wieloogniskowych pierwszym i drugim nowotworem rozpoznawanym u chorych był najczęściej BCC, natomiast kolejne ogniska u danego chorego były zawsze SCC. Występowanie zmian wieloogniskowych u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie nerki w starszym wieku, można wyjaśnić za pomocą teorii Moloneya i wsp. [22]. Tłumaczy ona zwiększone, mnogie występowanie raków skóry u ludzi starszych nagłym uaktywnieniem pod wpływem włączonych leków immunosupresyjnych licznych dotychczas kontrolowanych mutacji w DNA skóry.

W badaniu Lindelöfa i wsp. u 25% chorych rozwinął się kolejny nowotwór w ciągu kolejnych 13 miesięcy, natomiast 50% chorych miało kolejny nowotwór skóry po 3,5 roku [8]. W populacji badanej przez autorów u wszystkich chorych z mnogimi rakami skóry drugi nowotwór skóry rozwinął się do roku od stwierdzenia pierwszego ogniska nowotworowego. Tak szybkie pojawianie się kolejnych nowotworów skóry u chorych może wskazywać na uaktywnienie się u starszych pacjentów tzw. milczących mutacji w wyniku osłabienia pod wpływem leków immunosupresyjnych własnej odpowiedzi immunologicznej.

Lokalizacja raków skóry w badanej grupie była podobna do obserwowanej w populacji ogólnej, zwłaszcza pod względem pierwszego pojawiającego się nowotworu skóry. W populacji ogólnej około 76% SCC i 72% BCC dotyczy głowy i szyi, na tułowie znajduje się około 16% ognisk BCC i tylko 5% SCC, natomiast na kończynach górnych i dolnych rozwija się około 19% SCC i 9% BCC [18]. W analizowanej populacji większość raków BCC i SCC była zlokalizowana na głowie i szyi, co potwierdza obserwacje innych autorów [6, 8, 14, 27, 38, 40–43]. Zaobserwowano pewną zależność lokalizacji od płci, co nie jest spotykane w populacji ogólnej. Rak skóry u mężczyzn częściej lokalizował się w okolicach odsłoniętych, natomiast większość nowotworów w okolicach zakrytych (uda, tułów) dotyczyła kobiet. Lokalizację na uszach i skroniach obserwowano wyłącznie u mężczyzn, co wraz z większą predylekcją zmian nowotworowych do występowania w okolicach odsłoniętych wskazuje na zasadnicze

znaczenie promieniowania UVB w powstawaniu raka skóry u tych chorych.

W piśmiennictwie podkreśla się, że rak skóry w populacji biorców narządów ma tendencję do charakterystycznego układu w zależności od wieku chorych. Przed 40. rokiem życia 80% zmian zajmuje takie okolice, jak: grzbiety rąk, przedramiona i górna część tułowia, natomiast po 40. roku życia 80% zmian dotyczy twarzy [1]. Występowanie zmian w miejscach odsłoniętych u starszych chorych należy również wytłumaczyć związkiem z promieniowaniem UVB. Starsi mężczyźni mają większą tendencję do łysienia oraz dłuższy całkowity czas ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, co powoduje wzrost liczby przypadków raka skóry na głowie i szyi. Zwiększona tendencja do występowania raka skóry w miejscach zakrytych u kobiet sugeruje wpływ innych czynników na rozwój tego nowotworu. Obecnie postuluje się głównie rolę HPV. Pomocne mogą być badania wyjaśniające związek między zakażeniem HPV w obrębie szyjki macicy u kobiet po przeszczepieniu nerki i zwiększoną częstością występowania raka skóry w okolicach zasłoniętych. W badanej grupie chorych wykazano tendencję do lokalizacji raka skóry u młodszych chorych w miejscach zakrytych, nie była to jednak zależność znamienna statystycznie ($p = 0,3$).

W populacji ogólnej najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek jest obecnie cukrzyca [44]. W grupie chorych z rakiem skóry była to najrzadsza przyczyna niewydolności nerek. Największą grupę stanowili chorzy z kłębuszkowym zapaleniem nerek. Przyjmowanie leków immunosupresyjnych jeszcze przed przeszczepieniem nerki może znamiennie wydłużać okres immunosupresji, a przez to skracać czas inicjacji i promocji nowotworów. Zgodnie z oczekiwaniami nie obserwowano wpływu raka skóry na funkcję przeszczepionej nerki (poziom kreatyniny).

Schematy immunosupresyjne zmieniały się stopniowo wraz z wprowadzaniem nowych leków. Do 1985 roku głównym lekiem była AZA w kombinacji z metyloprednizolonem, natomiast po 1985 roku w większości schematów immunosupresyjnych CsA z AZA lub bez i z małą dawką GKS. Później do schematów immunosupresji dodano takrolimus, MMF i sirolimus. W piśmiennictwie można znaleźć wiele sprzecznych opinii na temat wpływu leków immunosupresyjnych, przede wszystkim CsA, na rozwój raka skóry [18, 45–47]. Kilka wcześniejszych badań wskazywało, że chorzy leczeni CsA mają znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry w porównaniu z chorymi leczonymi według innych schematów immunosupresji [22, 48–50]. Schuttleworth i wsp. obserwowali znaczny wzrost zmian dysplastycznych skóry u chorych otrzymujących

CsA [51], natomiast Fracasso i wsp. podkreślali zasadniczą rolę AZA jako leku mutagennego [52]. Azatiopryna powodowała znacznie więcej mutacji w układzie moczowym niż schematy oparte na CsA i prednizolonie. Autorzy ci sugerowali, że CsA wpływa na metabolizm AZA poprzez zahamowanie produkcji mutagennych metabolitów [52]. Kauffman i wsp. [53] przeprowadzili metaanalizę wpływu różnych leków immunosupresyjnych na nowotwory. Wyniki wskazywały na zdecydowanie większy wpływ AZA na raka skóry w porównaniu z innymi lekami. Najmniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu skóry mieli chorzy przyjmujący takrolimus, a porównywalne chorzy leczeni CsA i MMF [53]. W analizowanej przez nas grupie stosowano kilka schematów immunosupresji, z czego wynika niewielka liczba przypadków raka skóry w kontekście danego schematu terapeutycznego. Uniemożliwia to definitywne ustalenie związku pomiędzy rodzajem immunosupresji a częstszym występowaniem nowotworów skóry. W każdym z dwóch najczęściej stosowanych schematów immunosupresji występowała CsA, co może sugerować jej wpływ na rozwój raka skóry. Częstość jej stosowania w grupie chorych z rakiem skóry była jednak identyczna jak w ogólnej populacji po transplantacji, co może zaprzeczać tej teorii. Azatiopryna była stosowana częściej w grupie osób z rakiem skóry w porównaniu z populacją ogólną, natomiast różnica ta nie była istotna statystycznie (65,7% i 57,9%, $p = 0,35$). Takrolimus nieznacznie częściej był stosowany w populacji ogólnej biorców nerki, natomiast sirolimus z jednakową częstością w obu populacjach. Jedyną znamioną różnicę zaobserwowano w przypadku leczenia chorych MMF. Tylko u 2,8% pacjentów stosujących ten lek wystąpił rak skóry, natomiast w grupie pozostałych chorych aż u 6% osób rozwinęły się nowotwory skóry ($p = 0,01$). Niniejsze badanie potwierdza spostrzeżenia innych autorów o korzystnym, antyproliferacyjnym wpływie MMF [8, 9].

Nie istnieją dane w piśmiennictwie wskazujące na wpływ poszczególnych leków immunosupresyjnych na rodzaj raka skóry. W badanej grupie SCC znamienne częściej występował u chorych, którzy w schemacie leczenia mieli AZA. Rak podstawnomórkowy był częściej związany z leczeniem CsA i MMF. Z opublikowanych metaanaliz wynika, że CsA i MMF są mniej mutagenne niż AZA. Na tej podstawie możemy wywnioskować, że powstanie SCC jest ściśle związane z działaniem leków immunosupresyjnych uszkadzających bezpośrednio DNA w skórze. Mutacje wywołane bezpośrednio przez AZA i prowadzące do rozwoju SCC są najprawdopodobniej potęgowane przez działanie promieniowania ultrafioletowego i promowane przez HPV, które mają zdolność hamowania apoptozy w komórkach

z uszkodzonym DNA. Znamienne dłuższy czas rozwoju SCC w porównaniu z BCC od przeszczepienia w badanej grupie pacjentów również wskazuje na udział czynników bezpośrednio związanych z transplantacją w rozwoju SCC. W omawianym badaniu nie oceniono dokładnego wpływu dawki leków immunosupresyjnych na rozwój nowotworów, co było spowodowane małą liczbą danych i trudnościami metodologicznymi. Podobne problemy mieli autorzy większości prac oceniających wpływ dawek leków na rozwój nowotworów [8, 18, 27, 28].

Leczenie ostrego odrzucania przeszczepów nerek przy użyciu OKT3 i ATG jest dodatkowym silnym czynnikiem immunosupresyjnym, chociaż działającym intensywnie w krótkim czasie. Wykazano, że terapia indukcyjna z użyciem OKT3 jest czynnikiem ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (ang. *posttransplant lymphoproliferative disease* – PTL), sugerowano również jej wpływ na szybszy rozwój raka skóry [9, 18, 53, 54]. Uzyskane w tym badaniu dane wskazują, że większy wpływ na rozwój raka skóry ma długość immunosupresji niż jej intensywność.

Fakt rozpoznania raka skóry nie był w żadnym z przypadków podstawą do zmniejszenia dawek i zmiany leków immunosupresyjnych. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o korzystnym wpływie redukcji immunosupresji na powstawanie kolejnych nowotworów skóry [6, 40]. Obecnie badania przeprowadzone w dużych grupach chorych wskazują na korzystny wpływ sirolimusu na redukcję ryzyka zachorowania na raka skóry [1, 14, 53, 55, 56, 57]. Szczególnie duże znaczenie kliniczne może mieć konwersja na sirolimus u tych chorych, którzy mają wieloogniskowe raki skóry oraz u których takie zmiany pojawiają w młodym wieku (przed 40. rokiem życia). Badania nad wpływem sirolimusu na nowotwory skóry są obecnie prowadzone w wielu ośrodkach w ramach współpracy organizacji międzynarodowej SCOPE. W badanej grupie u dwojga chorych rozwinął się rak skóry pomimo przyjmowania sirolimusu. Trzeba jednak podkreślić, że jedną chorą leczono według schematu zawierającego sirolimus tylko przez krótki czas (4 miesiące) przed wystąpieniem nowotworu, natomiast wcześniej przez kilka lat stosowano u niej schemat immunosupresji oparty na AZA. Drugi chory otrzymał sirolimus 7 miesięcy po drugim przeszczepieniu nerki, natomiast przez 6 lat po pierwszym przeszczepieniu przyjmował inne leki.

W przypadku rozwoju wieloogniskowych raków skóry korzystną metodą terapeutyczną może być również zastosowanie retinoidów doustnie. Wielokrotnie opisywano dobroczynny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby ognisk raka skóry, zmian dysplastycznych i rogowacenia słonecznego u chorych po przeszczepieniach narządowych [58, 59].

Jednocześnie warto zaznaczyć, że retinoidy nie zaburzą metabolizmu leków immunosupresyjnych i nie stymulują reakcji odrzucania. Leki te powinny być podawane w małych dawkach w celu unikania działań niepożądanych, takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy oraz enzymów wątrobowych, a także występowanie bólów mięśniowych i kostno-stawowych [59].

Rak płaskonabłonkowy jest znacznie bardziej agresywny w grupie chorych po przeszczepieniu nerki niż u osób immunokompetentnych. Miejscowe wznovy i przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują w 8–12% przypadków [1]. Większość przerzutów rozwija się do 15 miesięcy od chirurgicznego usunięcia ogniska pierwotnego, ale są również doniesienia o ich późniejszym występowaniu. W analizowanej grupie nie obserwowano nawrotów czy przerzutów choroby nowotworowej. Z pewnością było to spowodowane wczesnym wykrywaniem rozwijających się ognisk.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka występowania raków skóry w populacji ogólnej i jednocześnie w populacji chorych po przeszczepieniu nerki jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Jest to szczególnie istotny czynnik u chorych z jasnym fototypem skóry, co potwierdzają badania z Australii i Nowej Zelandii [4, 26]. Największe znaczenie w profilaktyce ma zmniejszenie całkowitej ekspozycji na słońce, w tym oparzeń słonecznych, przed 30. rokiem życia. W profilaktyce raka skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest to jedyny czynnik ryzyka, który jesteśmy w stanie modyfikować. Z wielu badań wynika, że profilaktyka nowotworów skóry powinna dotyczyć wszystkich chorych po przeszczepieniach narządowych i muszą się na nią składać działania zarówno lekarzy, jak i samych chorych. Ze strony służby zdrowia oczekuje się działań podnoszących świadomość chorych, stosowania sirolimusu u młodych pacjentów, którzy przed przeszczepieniem nerki lub po nim mieli nowotwór skóry, oraz włączania małych dawek retinoidów u biorców przeszczepu nerki ze zmianami wielogniskowymi. Każdy chory powinien być regularnie, co 12 miesięcy oglądany przez dermatologa. W przypadku rozwoju raka skóry kontrole powinny być przeprowadzane co 6 miesięcy, a w przypadku czerniaka złośliwego – co 3 miesiące. Pacjenci muszą stosować maksymalną ochronę przeciwsłoneczną przez cały rok. W miesiącach letnich zaleca się noszenie odzieży ochronnej (koszula z długim rękawem, kapelusz) oraz używanie kremów z filtrem przeciwsłonecznym o faktorze SPF 50+. W miesiącach zimowych i jesiennych pacjent powinien stosować krem z filtrem z faktorem SPF co najmniej 30. W ciągu roku każdy chory powinien zużywać nie mniej niż

cztery 200-gramowe tubki kremu [58–60]. W miesiącach zimowych krem należy nanosić na twarz, szyję i ręce, natomiast latem na wszystkie powierzchnie odkryte. Pomimo wielu badań potwierdzających ogromny wpływ promieniowania ultrafioletowego na rozwój raka skóry, chorzy po przeszczepieniu nerki nie są świadomi tego zagrożenia. Pełną świadomość ryzyka wystąpienia nowotworów skóry, przyczyn ich powstawania i możliwych sposobów profilaktyki ma tylko 11,5% przebadanych chorych [dane nieopublikowane]. Reszta ankietowanych (40,1%) albo nie w pełni uświadamia sobie ten problem i/lub nie zna zasad profilaktyki przeciwnowotworowej, albo całkowicie nie zdaje sobie sprawy z istnienia jakiegokolwiek ryzyka (48,5%). Badania innych autorów również potwierdzają te obserwacje [1, 22, 60–62]. Informacja ustna, przekazywana tuż przed przeszczepieniem nerki lub po zabiegu, często nie jest w pełni zrozumiała dla pacjentów. Badania dowodzą, że tylko informacja w formie pisemnej, powtarzana wielokrotnie, może się przyczynić do zwiększenia świadomości i aktywnej profilaktyki ze strony chorych [60–62].

PODSUMOWANIE

Wyniki omawianego badania wyraźnie wskazują na wzrost ryzyka zachorowania na raka skóry w populacji chorych po przeszczepieniu nerki, natomiast nie potwierdzają znacznego zwiększenia ryzyka wystąpienia SCC w porównaniu z BCC. Nie odnotowano wpływu CsA na zwiększone występowanie raka skóry w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, ale obserwowano redukcję zmian nowotworowych skóry u chorych przyjmujących MMF. Wszyscy chorzy, szczególnie biorcy przeszczepu nerki powyżej 50. roku życia, powinni pozostawać pod opieką dermatologa. Duży nacisk należy położyć na uświadomienie im czynników ryzyka i zalecanie działań profilaktycznych. W celu prawidłowego oszacowania liczby nowotworów powstających u chorych po przeszczepieniu nerki i zorganizowania działań profilaktycznych należy prowadzić w tej populacji ogólnopolski rejestr nowotworów. Przewiduje się rozpoczęcie funkcjonowania polskiego rejestru zmian skórnych u chorych po przeszczepieniach narządowych na początku 2012 roku, wraz z powołaniem organizacji SCOPol (ang. *Skin Care in Organ Transplant Patients – Poland*).

Piśmiennictwo

1. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am J Cancer* 2002, 1, 109-120.
2. Penn I.: Neoplasm in renal transplant recipients. [w:] *The kidney*. B.M. Brenner, F.C. Rector (red.). W.B. Saunders Com, Philadelphia 1991, 1526-1530.

3. **Matin R.N., Mesher D., Proby C.M., McGregor J.M., Bouwes Bavinck J.N., del Marmol V. i inni:** Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008, 8, 1891-1900.
4. **Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A., Cutmore S., MacNaught A., O'Sullivan B.:** The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996, 61, 715-721.
5. **Euvrard S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C., Dureau G., Touraine J.L., Faure M. i inni:** Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 222-229.
6. **Glover D., Deeks J.J., Raftery M.J., Cunningham J., Leigh I.M.:** Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997, 349, 398.
7. **Nocera A., Ghio L., Dall'Amico R., Fontana I., Cardillo M., Berardinelli L. i inni:** De novo cancers in paediatric renal transplant recipients: a multicentre analysis within the North Italy Transplant Programme (NITp), Italy. *Eur J Cancer* 2000, 36, 80-86.
8. **Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gabel H., Stern R.S.:** Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000, 143, 513-519.
9. **Lizakowski S., Rutkowski P.:** Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. [w:] *Leczenie nerkozastępcze*. B. Rutkowski (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 409-418.
10. **Imko-Walczyk B., Turner R., Wojnarowska F.:** Malignant melanoma. *Cancer Treat Res* 2009, 146, 311-322.
11. **Wójcik J., Bułło B., Jassem J., Zdrojewski Z., Rutkowski B.:** Wtórne nowotwory u biorców przeszczepów nerek – opis czterech przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Nowotwory* 1998, 48, 751-757.
12. **First M.R.:** Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993, 22, 477-486.
13. **Penn I.:** Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transplant Proc* 1977, 9, 1121-1127.
14. **Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N.:** Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004, 30, 628-633.
15. **Cooper S.M., Wojnarowska F.:** The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 436-438.
16. **Bordea C., Cortina-Borja M., Wojnarowska F., Morris P.J.:** Distribution of upper limb skin cancers in relation to arteriovenous fistula side in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002, 71, 143-174.
17. **Rubin H.R.:** Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993, 44, 221-236.
18. **Naldi L., Fortina A.B., Lovati S., Barba A., Gotti E., Tessari G. i inni:** Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000, 70, 1479-1484.
19. **Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U., Barlow L., Blohme I., Forsberg B. i inni:** Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995, 60, 183-189.
20. **Zatoński W., Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W.:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Wyd. Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2008.
21. **Imko-Walczyk B., Lally A., Mire L., Casabonne D., Hollowood K., Bordea C. i inni:** Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study: reply from authors. *Br J Dermatol* 2007, 156, 167-169.
22. **Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P., O'Kelly P., Conlon P.J., Murphy G.M.:** A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006, 154, 498-504.
23. **Walder B.K., Robertson M.R., Jeremy D.:** Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971, 2, 1282-1283.
24. **Marshall V.:** Premalignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1974, 17, 272-275.
25. **Sheil A.G.R.:** Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1977, 9, 1133-1136.
26. **Hepburn D.J., Divakar D., Bailey R.R., Macdonald K.J.:** Cutaneous manifestations of renal transplantation in a New Zealand population. *N Z Med J* 1994, 107, 497-499.
27. **Jensen P., Hansen S., Møller B., Leivestad T., Pfeffer P., Geiran O. i inni:** Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 177-186.
28. **Jain A., Reyes J., Kashyap R., Rohal S., Caclarelli T., McMichael J. i inni:** Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc* 1998, 30, 1403-1404.
29. **Bradford C.R., Hoffman H.T., Wolf G.T., Carey T.E., Baker S.R., McClatchey K.D.:** Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses. *Laryngoscope* 1990, 100, 190-194.
30. **Penn I.:** Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 162, 603-610.
31. **Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C.:** Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004, 4, 905-913.
32. **Kauffmann H.M., Cherikh W.S., McBride M.A., Cheng Y., Hanto DW.:** Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant Int* 2006, 19, 607-620.
33. **Lutz J., Heemann U.:** Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2003, 13, 105-109.
34. **Hoover R., Fraumeni J.F. Jr.:** Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet* 1973, 2, 55-57.
35. **Kinlen L.J., Sheil A.G.R., Peto J., Doll R.:** Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979, 2, 1461-1466.
36. **Lindelöf B., Dal H., Wolk K., Malmborg N.:** Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: a study of the Swedish cohort with regard to tumor site. *Arch Dermatol* 2005, 141, 447-451.
37. **Brown V.L., Matin R.N., Cerio R., Leedham-Green M., Proby C.M., Harwood C.A.:** Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol* 2007, 156, 165-167.
38. **Behrend M.C., Kolditz M., Kliem V., Oldhafer K.J., Brunckhorst R., Frei U. i inni:** Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29, 834-835.
39. **Lesnoni La Parola I., Masini C., Nanni G., Diociaiuti A.:** Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients: experience at the Catholic University in Rome, 1988-1996. *Dermatology* 1997, 194, 229-233.
40. **Euvrard S.:** Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol* 1991, 1, 175-184.
41. **Szepietowski J., Wąsik F., Cisło M., Szepietowski T.:** Skin carcinomas in renal transplant recipients: clinical and histopathological aspects. *Med Sci Monit* 1997, 3, 194-198.
42. **Penn I.:** Epidemiology of cancer in transplant patients. [w:] *Cancer in transplantation: prevention and treatment*. J.L.

- Touraine, J. Traeger, H. Beteul (red.), Kluwer Academic Publishers, Norwell, Mass 1996, 3-15.
43. **Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M., Vermeer B.J., Vandembroucke J.P.:** Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990, 49, 506-509.
 44. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2006. Wyd. Gdańsk 2008.
 45. **Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D., Giral M., Blanco G., Dreno B. i inni:** Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1988, 351, 623-628.
 46. **Herman M., Weinstein T., Korzets A., Chagnac A., Ori Y., Zevin D. i inni:** Effect of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001, 137, 14-20.
 47. **Hojo M., Morimoto T., Maluccio M., Asano T., Morimoto K., Lagman N. i inni:** Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999, 397, 530-534.
 48. **Swinnen L.J., Constanzo-Nordin M.R., Fisher S.G., O'Sullivan E.J., Johnson M.R., Heroux A.L. i inni:** Increased incidence of lymphoproliferative disorders after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990, 323, 1723-1728.
 49. **Euvrard S., Kanitakis J.:** Skin cancer after liver transplantation: what to do? *J Hepatol* 2006, 44, 27-32.
 50. **Webb M.C., Compton F., Andrews P.A., Koffman C.G.:** Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years experience' at a single centre. *Transplant Proc* 1997, 29, 828-830.
 51. **Schuttleworth D., Marks R., Griffin P.J.A., Salaman J.R.:** Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients: a comparison with azathioprine. *Br J Dermatol* 1989, 120, 551-554.
 52. **Fracasso M.E., Barba A., Tessari G., Gasperini S., Brunello F.:** Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant recipients. *Mutat Res* 1993, 319, 279-283.
 53. **Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y., Hanto D.W., Kahan B.D.:** Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005, 80, 883-889.
 54. **Caillard S., Dharnidharka V., Agodoa L., Bohen E., Abbott K.:** Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005, 80, 1233-1243.
 55. **Armstrong B.K., English D.R.:** Cutaneous malignant melanoma. [w:] *Cancer epidemiology and prevention*. D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni (red.). Oxford University Press, New York, 1996, 1282-1312.
 56. **Otley C., Berg D., Ulrich C., Stasko T., Murphy G.M., Salasche S.J. i inni:** Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006, 154, 395-400.
 57. **Mathew T., Kreis H., Friend P.:** Two-year incidence of malignancy on sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004, 18, 446-449.
 58. **McKenna G.H., Murphy G.M.:** Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999, 140, 656-660.
 59. **DiGiovanna I.J.:** Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant Proc* 1998, 30, 2771-2775.
 60. **Robinson J.K., Rigel D.S.:** Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004, 30, 610-615.
 61. **Cowen E.W., Bilingsley E.M.:** Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 697-701.
 62. **Moloney F.J., Almarzouqi E., O'Kelly P., Conlon P., Murphy G.M.:** Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005, 141, 978-982.

Otrzymano: 9 VIII 2011 r.
Zaakceptowano: 24 X 2011 r.