

Received: 2012.01.03
Accepted: 2012.07.13
Published: 2012.11.13

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry u chorych po przeszczepieniu narządów

Risk factors for skin cancer development in patients after organ transplantation

Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Maria-Luiza Piesiaków^{3,4,5}, Aleksandra Okuniewska¹, Janusz Jaśkiewicz⁶, Sławomir Lizakowski⁷, Alicja Dębska-Ślizień⁷, Bolesław Rutkowski⁷

¹ Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku

² Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu

³ Oddział Dermatologiczny Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie

⁴ Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵ Klinika Chirurgii Plastycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk

⁶ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷ Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu narządów. Wśród wszystkich nowotworów powstających *de novo* po transplantacji najczęstszymi są nowotwory skóry, z czego aż 95% stanowią raki skóry.

Ze względu na znacznie większą zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie, populacja ta wymaga szczególnego podejścia onkologicznego. W związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki predysponujące do rozwoju nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu narządów, z uwzględnieniem nowotworów skóry. Część z tych czynników jest dobrze poznana, rola pozostałych wciąż jest niejednoznaczna.

Wśród czynników etiologicznych wymienia się te, które są związane z samym biorcą. Do nich należą czynniki genetyczne, tj.: płeć męska, jasna karnacja i niezdolność do opalania, zgodność w układzie HLA oraz czynniki niegenetyczne, takie jak: wiek chorego, przewlekłe blizny i owrzodzenia skóry, rodzaj przeszczepionego narządu, immunosupresja, zwłaszcza jej rodzaj i dawka kumulacyjna leków. Ponadto na etiopatogenezę nowotworów wpływ mają czynniki środowiskowe, takie jak: ekspozycja na światło słoneczne i w związku z tym szerokość geograficzna, promieniowanie jonizujące, karcynogeny chemiczne oraz infekcje wirusowe.

Znajomość czynników etiologicznych i mechanizmów etiopatogenetycznych pozwoli na wyodrębnienie i obserwację chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej a także na szybsze działanie lecznicze w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe:

etiopatogeneza • rak skóry • czerniak • immunosupresja • transplantacja

Summary

Cancer has become the second most common cause of death in patients after organ transplantation. Among all cancers arising *de novo* after transplantation skin cancers are the most common, accounting for 95% of all skin neoplasms.

Due to the significantly higher morbidity, aggressive, rapid progression of cancer and unfavorable prognosis, the population requires a specific oncological approach. Therefore, special attention should be paid to factors predisposing to the development of cancer, including skin cancer, in patients after organ transplantation. Some of these factors are well understood, while the role of others is still ambiguous. Among the etiological factors mentioned are those that are associated with the recipient. These include genetic factors such as male sex, fair skin and inability to be tanned, and compatibility of the HLA system, and non-genetic factors such as patient age, chronic skin ulcers and scars, the type of transplanted organ, immunosuppression, and particularly the type and cumulative doses of drugs. In addition, the pathogenesis of cancer is influenced by environmental factors such as exposure to sunlight and therefore latitude, ionizing radiation, chemical carcinogens and viral infections.

Knowledge of etiological factors and mechanisms of etiopathogenesis allow for indication and observation of patients with increased risk of cancer as well as faster healing in these patients.

Key words: etiopathogenesis • skin cancer • melanoma • immunosuppression • transplantation

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1019530>

Word count: 4048

Tables: –

Figures: 2

References: 62

Adres autorki: dr n. med. Beata Imko-Walczuk, Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk; e-mail: bimko@wp.pl

Wykaz skrótów: **4-HNE** – trans-4-hydroksy-2-nonenal, 8-oxodG – 8-oksy-2'-deoksyguanozyna; **8-oxoGua** – 8-oksyguanina; **ANZDATA** – Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; **ATG** – globulina antytymocytarna (anti-thymocyte globulin); **AZA** – azatiopryna (azathioprine); **BCC** – rak podstawnomórkowy (basal cell carcinoma); **CAT** – katalaza; **CNI** – inhibitory kalcyneuryny (calcineurin inhibitors); **CsA** – cyklosporyna A (cyclosporine A); **CTTR** – Cincinnati Transplant Tumor Registry; **CuZnSOD** – dysmutaza miedziowo-cynkowa; **EBV** – wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus); **EVR** – ewerolimus (everolimus); **FLIPs** – białko hamujące FLICE (FLICE-inhibitory protein); **GSH** – peroksydaza glutationowa; **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus); **HHV** – wirus opryszczki pospolitej (human herpes virus); **HLA** – ludzkie antygeny leukocytarne (human leukocyte antigens); **HPV** – wirus brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus); **IFN γ** – interferon gamma (interferon gamma); **IL-2** – interleukina 2; **IL-6** – interleukina 6; **iPs** – izoprostany; **MC1R** – gen dla receptora melanokortynowego 1; **MDA** – dialdehyd malonowy; **MDR** – oporność wielolekowa (multidrug resistance); **MMF** – mykofenolan mofetylu (mycophenolate mofetil); **MnSOD** – dysmutaza manganowa; **MPA** – kwas mykofenolowy (mycophenolic acid); **mTOR** – ssaczy cel rapamycyny (mammalian target of rapamycin); **NF- κ B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa komórek B (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells); **NK komórki** – komórki naturalni zabójcy (natural killer cells); **NO** – tlenek azotu; **OKT3** – przeciwciała monoklonalne przeciwko antygenowi CD3 limfocyta T; **PSI** – inhibitory sygnału proliferacji (proliferation signal inhibitors); **PTLD** – posttransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (post-transplant lymphoproliferative disorder); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **SCC** – rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma); **SIR** – sirolimus (sirolimus); **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa; **TAC** – takrolimus (tacrolimus); **TGF β** – czynnik transformujący beta (transforming growth factor beta); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Rozwój współczesnej transplantologii to ciągle doskonale nie technik pobierania, przechowywania i transplantacji narządów, a także poznawanie czynników i mechanizmów, które wpływają na prawidłową funkcję przeszczepionego narządu. Dzięki lekom immunosupresyjnym można obecnie utrzymać prawidłowo funkcjonujący narząd przez wiele lat, a co za tym idzie obserwować powikłania towarzyszące przeszczepieniom. Dużo uwagi poświęca się powikłaniom chirurgicznym i infekcjom we wczesnym okresie po zabiegu oraz internistycznym w okresie późniejszym (powikłania sercowo-naczyniowe). Coraz większą rolę zaczyna również odgrywać znaczny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu narządów [21,28,29].

W omawianej populacji chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu najczęstszymi nowotworami są nowotwory skóry. Rejestr CTTR podaje, że 40% nowotworów złośliwych powstających *de novo* po transplantacji to nowotwory złośliwe skóry. W dalszej kolejności podaje się: choroby limfoproliferacyjne – 11%, mięsak Kaposiego – 4%, rak szyjki macicy – 4%, rak nerki – 4%, rak sromu i nowotwory okolicy anogenitalnej – 3% wszystkich nowotworów złośliwych [46,47]. Niektóre źródła podają, że w grupie chorych po przeszczepieniu narządu raki skóry mogą stanowić nawet 50% wszystkich nowotworów [13].

Wśród nowotworów złośliwych skóry 95% to raki skóry, głównie rak płaskonabłonkowy (SCC) i rak podstawonabłonkowy (BCC). Współczynnik SCC do BCC znacząco wzrasta w populacji chorych po przeszczepieniu narządu i wynosi 4 do 1 [58].

Z literatury przedmiotu wynika, że 50% przypadków raka skóry u biorców przeszczepów występuje wieloogniskowo [3,35]. Pierwszym i drugim rozpoznawanym nowotworem był najczęściej BCC, natomiast kolejne ogniska u danego chorego były zawsze SCC. Występowanie nowotworów wieloogniskowo u chorych, którym przeszczepiono narząd w starszym wieku, można wyjaśnić za pomocą teorii Moloneya i wsp. Autorzy ci uważają, że zwiększone, wieloogniskowe występowanie raków skóry u ludzi starszych jest związane z nagłym uaktywnieniem pod wpływem włączonego leczenia immunosupresyjnego uprzednio kontrolowanych licznych mutacji DNA w skórze [42]. Zwraca uwagę także to, że poszczególne typy nowotworów złośliwych skóry u chorych po transplantacji narządu mają tendencję do współwystępowania. U 30–50% tych chorych z rozpoznaniem SCC, stwierdzano także BCC, a średni czas między rozpoznaniem pierwszego i drugiego nowotworu wynosił 13–15 miesięcy [35]. W badaniu Lindelöfa i wsp. u 25% chorych kolejny nowotwór rozwinął się w ciągu kolejnych 13 miesięcy, natomiast u 50% chorych rozpoznano kolejny nowotwór skóry po upływie 3,5 roku [35]. W badaniach Imko-Walczuk i wsp. u wszystkich chorych z mnogimi rakami skóry drugi nowotwór skóry rozwinął się do roku od pierwszego ogniska nowotworowego [28]. Tak szybkie pojawianie się kolejnych nowotworów skóry można również wskazywać na uaktywnienie się tzw. „milczącej mutacji” u starszych chorych w wyniku osłabienia własnej odpowiedzi immunologicznej pod wpływem leków immunosupresyjnych.

Można się spodziewać stałego wzrostu liczby nowotworów w omawianej grupie chorych nie tylko ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych poddawanych transplantacji, ale także coraz starszy wiek pacjentów kwalifikowanych do przeszczepiania, starszy wiek dawców narządów oraz dłuższy czas utrzymywania się przeszczepionego narządu, a w związku z tym dłuższy okres immunosupresji. Ze względu na znacznie większą zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie populacja ta wymaga szczególnej opieki onkologicznej. W związku z tym należy zwrócić uwagę na czynniki predysponujące do rozwoju nowotworów w populacji chorych po przeszczepieniu narządu, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z nowotworami skóry. Ich znajomość pozwala na wyodrębnienie, obserwację i szybsze działanie lecznicze w grupie chorych poddawanych nasilonym czynnikom ryzyka tuż przed lub po transplantacji.

CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO ROZWOJU RAKA SKÓRY U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU

W populacji ogólnej jako czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych można wymienić: czynniki chemiczne (np. dym tytoniowy), czynniki fizyczne (ekspozycja na promieniowanie UV, promieniowanie jonizujące), czynniki wirusowe i bakteryjne, predyspozycje genetyczne, wiek, płeć, rasę, czynniki środowiskowe i geograficzne.

Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry w populacji chorych poddanych immunosupresji pokrywają się częściowo z czynnikami znanymi w populacji chorych immunokompetentnych. Można je podzielić na czynniki związane z samym biorcą i wśród nich wyróżnić czynniki genetyczne i niegenetyczne oraz na czynniki środowiskowe.

W populacji chorych po przeszczepieniu narządów czynnikami ryzyka, które wpływają znacząco na wzrost występowania nowotworów wymienia się: leczenie immunosupresyjne, zaburzoną aktywność układu immunologicznego, przewlekłe zakażenia wirusowe.

Analiza rejestru ANZDATA wykazała, że w przypadku biorców nerki czynnikami ryzyka występowania nowotworów są: płeć męska, wiek powyżej 35 roku życia u obu płci, rasa biała, otyłość, przebyty nowotwór w okresie przedtransplantacyjnym, nefropatia analgetyczna, wielotorbielowatość nerek oraz inne niecukrzycowe przyczyny PChN, w tym najczęściej zapalenie kłębuszków nerkowych. Wykazano również, że rozwój nowotworów jest wprost proporcjonalny do czasu dializoterapii i ekspozycji na immunosupresję [59]. Leczenie dializami nasila zaburzenia układu immunologicznego, pojawiające się w miarę postępu przewlekłej niewydolności nerek [11,36]. Dodatkowo coraz więcej danych wskazuje, że jednym z czynników odpowiedzialnych za indukcję transformacji nowotworowej komórek są reaktywne formy tlenu (ROS).

Czynniki uwarunkowanymi genetycznie, na które zwraca się uwagę są: płeć męska, jasna karnacja i skłonność do poparzeń [17,48]. Genetycznie uwarunkowana umiejętność metabolizowania wolnych rodników wzbudzonych po naświetlaniu promieniowaniem UV, może mieć istotne znaczenie w predyspozycji do rozwoju nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu narządu. U chorych po

przeszczepieniu nerki wykazano genetycznie zmienne warianty glutationo-S-transferazy, enzymu biorącego udział w eliminacji wolnych rodników [40].

Należy także wymienić czynniki genetyczne zależne od dawcy, takie jak HLA oraz inne antygeny prezentowane na przeszczepionym organie i ich zgodność z biorcą, co stanowi również domniemany czynnik sprzyjający rozwojowi nowotworów. Wyniki badań na ten temat nie są jednak jednoznaczne. Wydaje się, że niepełna zgodność w zakresie HLA może odgrywać bezpośrednią rolę w karcynogenezie nowotworów skóry, zaburzając funkcje układu immunologicznego poprzez przewlekłą stymulację antygenami przeszczepionego narządu. Wpływ może być również pośredni z powodu konieczności stosowania silniejszej immunosupresji w związku z większym ryzykiem odrzucenia. Dodatkowo przewlekłe pobudzenie ustroju biorecy antygenami przeszczepionego narządu może w połączeniu z innymi czynnikami, prowadzić do nasilonego rozplemu tkanki limfoidalnej, wynikiem czego może być jej złośliwa transformacja.

Wpływ niezgodności HLA między dawcą a biorcą na częstsze występowanie nowotworów skóry, który wykazała grupa holenderska, nie został potwierdzony przez badania australijskie i angielskie [4,7,13]. Najprawdopodobniej wpływ tych genów na rozwój raka skóry jest istotnie modyfikowany przez intensywne promieniowanie UV. Zagadnienie to wymaga dalszych intensywnych badań.

Ważnym niegenetycznym czynnikiem jest wiek chorego. Uważa się, że coraz starsi chorzy kwalifikowani do transplantacji oraz starszy wiek dawców narządów również przyczyniają się do wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe.

U chorych, którym przeszczepiono nerkę przed 40 rokiem życia, rozwój raków skóry obserwuje się najczęściej 7–8 lat po przeszczepieniu nerki. Czas ten skraca się do 2–3 lat u chorych, którym przeszczepiono nerki po 60 roku życia [15,35,61]. Obserwowano również 8,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia BCC u chorych po przeszczepieniu serca w wieku 59 lat i starszych, niż u chorych przed 43 rokiem życia [29].

Kolejnymi czynnikami nieuwarunkowanymi genetycznie, a mogącymi wpływać na nowotwory skóry są: przewlekłe blizny i owrzodzenia skóry [17, 48].

Częstość występowania raków skóry różni się również w zależności od przeszczepianego narządu. Chorzy po przeszczepieniu serca mają 3-krotnie większą zapadalność na nowotwory skóry w porównaniu z chorymi po przeszczepieniu nerki. Prawdopodobnie jest to skutkiem otrzymywania znacznie intensywniejszej immunosupresji przez tych chorych. Natomiast u chorych po przeszczepieniu wątroby ryzyko wystąpienia nowotworu jest niższe ze względu na mniejsze dawki tych leków [13].

W populacji biorców narządów jednym z najważniejszych czynników ryzyka nowotworzenia jest immunosupresja. Główną rolę odgrywa rodzaj i liczba leków wraz z ich dawkami kumulacyjnymi, czasem leczenia oraz ewentualne leczenie immunosupresyjne przed transplantacją. Stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego cechuje coraz większa skuteczność, co wiąże się z coraz

dłuższym przeżyciem przeszczepionego narządu i chorego. Niepożądanym skutkiem intensywniejszej immunosupresji jest zwiększone występowanie infekcji i rozwój nowotworów [29,36,51]. Większość prowadzonych badań polega na retrospektywnej ocenie ryzyka występowania nowotworów skóry, gdzie pacjenci poddawani są różnym schematom immunosupresji. Stąd często wyniki tych badań nie są miarodajne.

Nowotwory skóry są związane z intensywną immunosupresją, na co wskazuje znacząco niższy poziom CD4⁺ u chorych po przeszczepieniu nerki z nowotworem skóry w porównaniu z chorymi bez tych nowotworów [13,43]. Leczenie immunosupresyjne, któremu poddawani są pacjenci, nie działa wybiórczo na reakcję rozpoznania i odpowiedzi na alloantygeny prezentowane przez tkanki przeszczepu, lecz powoduje zaburzenia aktywności całego układu immunologicznego.

Wpływ immunosupresji na karcynogenezę może być bezpośredni i pośredni. Leki immunosupresyjne hamują działanie komórek cytotoksycznych (limfocyty T, komórki NK), a także zmieniają aktywność komórek regulatorowych (naturalne komórki regulatorowe CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, indukowane komórki regulatorowe: TH3 i Tr1 oraz supresorowe komórki CD8⁺CD28⁻). Mogą działać także bezpośrednio w innym mechanizmie niż przez efekt immunosupresyjny. Pośrednio immunosupresja sprzyja przewlekłym zakażeniom wirusowym potencjalnie onkogennym, takim jak EBV, HHV, HBV, HCV, HPV.

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

W leczeniu immunosupresyjnym wykorzystywane są leki z różnych grup. Najczęściej stosowane są: inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna A i takrolimus; antymetabolity: azatiopryna; selektywne antymetabolity: mykofenolan mofetylu; inhibitory sygnału proliferacji/inhibitory mTOR: sirolimus-rapamycyna i ewerolimus oraz przeciwciała poliklonalne i monoklonalne: ATG, OKT3, bazyliksimab, daklizumab.

Inhibitory kalcyneuryny (CNI)

W piśmiennictwie można znaleźć wiele sprzecznych opinii na temat wpływu cyklosporyny na rozwój raka skóry [11,24,25,43]. Wcześniejsze badania wskazywały, że chorzy leczeni cyklosporyną mają znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry w porównaniu z chorymi leczonymi według innych schematów immunosupresji. Schuttleworth i wsp. obserwowali wzrost zmian dysplastycznych skóry u chorych otrzymujących cyklosporynę, natomiast Fracasso i wsp. podkreślali zasadniczą rolę azatiopryny jako leku mutagenego [18,54]. Także Kauffman i inni przeprowadzili metaanalizę wpływu różnych leków immunosupresyjnych na powstawanie nowotworów. Wyniki ich badań wskazywały na zdecydowanie większy wpływ azatiopryny na powstawanie nowotworów złośliwych skóry w porównaniu z innymi lekami. Najmniejsze ryzyko wystąpienia raka skóry mieli chorzy leczeni takrolimusem, natomiast porównywalne chorzy leczeni cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu [33].

Badania Dantala i wsp. wskazują na mniejszą liczbę wszystkich nowotworów u chorych, u których utrzymywano niższe

stężenia cyklosporyny [11]. Wykazano też wyższą całkowitą dawkę cyklosporyny u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór. Inne badania wykazały, że chorzy leczeni według schematu trójlekowego (CsA – AZA – GS) w porównaniu z grupą chorych leczonych schematem dwulekowym (AZA – GS) mają 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów skóry [13,15].

Inhibitory kalcyneuryny mają zarówno pośredni wpływ na onkogenezę, hamując zależną od limfocytów T odpowiedź immunologiczną oraz bezpośredni przez nieprawidłowe wytwarzanie cytokin regulujących wzrost i proliferację komórek. Konsekwencją inaktywacji kalcyneuryny jest ostatecznie spadek wytwarzania cytokin z grupy interleukiny 2, pobudzających działanie komórek cytotoksycznych. Badania *in vitro* wskazują, że cyklosporyna promuje inwazję guza i powstawanie przerzutów także niezależnie od wpływu na układ immunologiczny gospodarza. Działanie to wywierane jest bezpośrednio na komórki poprzez zmniejszenie zdolności naprawy DNA oraz przez zwiększanie stymulacji uwalniania TGF- β związanego z aktywnością regulacyjną układu odpornościowego [24,25].

Dodatkowo przez zwiększoną ekspresję VEGF, cyklosporyna sprzyja również procesom angiogenezy, zmiennym w procesie karcynogenezy. Wpływa także na aktywność interleukiny 6, która odgrywa rolę w proliferacji limfocytów B zakażonych EBV i rozwoju PTLD. Jednak hamując glikoproteinę MDR w komórkach nowotworowych, CsA może hamować wzrost guza.

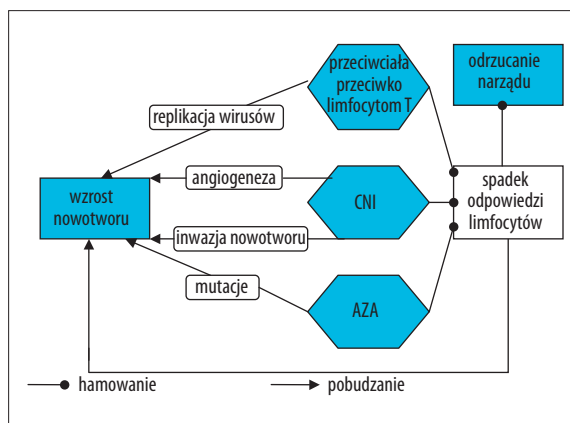
Mechanizm działania takrolimusu jest podobny do CsA. Zmniejsza wytwarzanie cytokin, takich jak IL-2, IL-4, IFN- γ oraz TNF- α . W badaniach *in vitro* i *in vivo* TAC, podobnie jak CsA, zwiększa poziom TGF- β promując przerzuty nowotworu. Porównując wpływ różnych inhibitorów kalcyneuryny (CsA *versus* TAC) na nowotwory wskazano, że mniejsze ryzyko wystąpienia np. PTLD jest u chorych stosujących cyklosporynę [6,45]. Istnieją również badania wskazujące na mniejsze ryzyko rozwoju raka skóry u chorych leczonych takrolimusem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi cyklosporynę [15].

Antymetabolity

Azatiopryna hamuje syntezę puryn, wpływa na syntezę i metabolizm RNA i DNA. Lek ten może zwiększać ryzyko nowotworzenia przez bezpośrednie uszkodzenie nici chromosomalnych lub też hamowanie syntezy i naprawy DNA. W ten sposób, zaburzając mechanizmy odpowiedzialne za naprawę DNA po naświetlaniu skóry promieniowaniem UV, w znaczącym stopniu może wpływać na rozwój nowotworów skóry [30,33].

Mykofenolan mofetylu to lek z grupy substancji antyproliferacyjnych, którego postać aktywna – kwas mykofenolowy, hamuje konwersję inozyno-monofosforanu do guanozyno-monofosforanu, zmniejszając w ten sposób syntezę zasad purynowych w limfocytach T i B. Działanie antyproliferacyjne MPA w stosunku do limfocytów jest antagonizujące do działania grupy cytokin z rodziny interleukiny 2.

MPA hamuje również glikację molekuł adhezyjnych uczestniczących w wiązaniu aktywnych limfocytów T do komórek



Ryc. 1. Schemat potencjalnych mechanizmów działania leków immunosupresyjnych na powstawanie nowotworów [na podstawie 16]. AZA – azatiopryna, CNI – inhibitory kalcyneuryny

śródbłonna, ma działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek mięśni gładkich i mezangium poprzez hamowanie indukowanej syntazy NO oraz indukuje apoptozę aktywowanych limfocytów T. MMF działa antyproliferacyjnie zarówno *in vivo* jak i *in vitro*.

Badania porównujące pacjentów leczonych azatiopryną z pacjentami leczonymi mykofenolanem mofetylu wskazują na większy odsetek nowotworów w grupie leczonej azatiopryną. Działanie przeciwnowotworowe MMF może być związane z hamowaniem molekuł adhezyjnych, a przez to ograniczeniem rozsiewu guza [31]. W badaniach wykonywanych *in vitro* MMF okazał się także silnym inhibitorem angiogenezy i wyraźnie zmniejszał wzrost komórek guza [41]. Rezultaty te sugerują większe bezpieczeństwo onkologiczne stosowania MMF w porównaniu z AZA.

Inhibitory sygnału proliferacji (PSI)

Sirolimus wśród leków immunosupresyjnych cechuje się silnym działaniem antyproliferacyjnym, które wynika z hamowania odpowiedzi proliferacyjnej komórek na mitogeny, jako rezultat hamowania białka mTOR – kinazy serynowo-treoninowej. Sirolimus odgrywa wiodącą rolę w regulacji wzrostu i proliferacji limfocytów, śródbłonek i tkanek guza. Pobudza apoptozę, zmniejsza migrację i inwazję komórek oraz ekspresję czynników wzrostu i syntezę białek. W doświadczeniach na myszach sirolimus hamował wzrost guza i powstawanie przerzutów, upośledzając angiogenezę przez hamowanie śródbłonkowego czynnika wzrostu i ograniczenie odpowiedzi śródbłonna po stymulacji przez VEGF [19,22]. W ten sposób inhibitory mTOR mają unikalne podwójne działanie – wykazują działanie przeciwnowotworowe, powodując regresję masy nowotworu przy zachowanym efekcie immunosupresyjnym. Istotnym wskazaniem do włączenia tego leku po przeszczepieniu narządu lub konwersji na sirolimus jest nowotwór przed przeszczepieniem narządu lub pojawienie się nowotworu po przeszczepieniu. Dotychczasowe badania wskazują na zmniejszoną zachorowalność na raka skóry chorych, u których w schematach leczenia znalazł się sirolimus. Stąd szczególnie duże znaczenie kliniczne może mieć leczenie sirolimusem chorych, u których rozwijają się wieloogniskowe nowotwory skóry oraz u których zmiany te pojawiają się poniżej 40 roku życia [28].

Obserwowano również regresję mięsaka Kaposiego oraz PTLD po wprowadzeniu do schematu leczenia sirolimusu [15,33,36]. Obecnie prowadzone badania wskazują również na możliwość wykorzystania sirolimusu i innych inhibitorów mTOR w ukierunkowanej terapii nowotworów [36]. Jego analog CCI-779 (temisirolimus) znajduje się w trakcie badań klinicznych w dziedzinie onkologii u chorych z rakiem nerki.

Glikokortykosteroidy (GS)

Glikokortykosteroidy zmniejszają wyrzut cytokin zapalnych (TNF- α , IL-6) hamując w układzie odpornościowym szlaki transdukcji sygnału mediowane przez NF- κ B. Nie posiadamy danych na temat pośredniego działania onkogenego glikokortykosteroidów u pacjentów z przeszczepionym narządem. Istnieją jednak doniesienia, iż u pacjentów leczonych GS z innymi wskazań, stwierdza się częstsze występowania raków skóry.

Przeciwciała poliklonalne

Do przeciwciał poliklonalnych należą: surowica antylimfocytarna oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD3 – muronab. Powodują one spadek limfocytów T, sprzyjając tym samym rozwojowi PTLD i raków skóry. Duże ryzyko wiąże się zwłaszcza z wielokrotnym ich podawaniem. Prawdopodobieństwo rozwoju PTLD wynosi odpowiednio 11,4 i 1,3% w przypadku zastosowania OKT 3 i odstąpienia od takiego leczenia [6,56]. Wieloczynnikowa analiza danych z ANZDATA podkreśla, że leczenie ATG i OKT3 wiąże się ze statystycznie znaczącym wzrostem występowania niezaiarniczych chłoniaków, raka szyjki macicy oraz raka sromu [32]. Wielu autorów udowodniło brak związku między leczeniem ATG i OKT3 a występowaniem nowotworów skóry [14,20,43].

Humanizowane monoklonalne przeciwciała anti-CD25: bazyliksimab i daklizumab hamują odpowiedź zależną od IL-2. Uzupełniają działanie inhibitorów kalcyneuryny, których stosowanie powoduje zmniejszenie wytwarzania IL-2. Wykorzystuje się je do profilaktyki epizodów ostrego odrzucania, a nie do ich leczenia. Nie wykazano wpływu tych leków na rozwój nowotworów [10,36].

EKSPOZYCJA NA ŚWIATŁO SŁONECZNE

Dobrze znanymi czynnikami środowiskowymi stymulującymi skórą karcynogenezę są: ekspozycja na światło słoneczne i w związku z tym szerokość geograficzna, promieniowanie jonizujące, karcynogeny chemiczne oraz infekcje wirusowe.

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka skóry jest ekspozycja na promieniowanie UV, na co wskazuje: częstsze umiejscowienie 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 [3,13,29,60]. Promieniowanie UV jest jednocześnie jedynym czynnikiem ryzyka, którego można unikać. Promieniowanie UV jest odpowiedzialne za miejscowy spadek odporności w skórze, najprawdopodobniej pogłębiony dodatkowo przez przyjmowane

ogólnie leki immunosupresyjne. Zmniejszona zostaje liczba komórek Langerhansa w skórze i osłabiona ich funkcja immunologiczna.

Dane z różnych ośrodków wskazują na progresywny wzrost ryzyka zachorowania na SCC wraz z upływem czasu od przeszczepienia narządu oraz strefą klimatyczną. W Holandii ryzyko wystąpienia raka skóry wynosiło 3% po 5 latach, 24% po 15 latach i nawet 40% po 20 latach od przeszczepienia narządów [43]. W Hiszpanii ryzyko po 3 latach od transplantacji wynosiło 18,1%. W jednym z badań włoskich skumulowany współczynnik ryzyka po 5 latach wyniósł 7,5%, natomiast po 15 latach 28,8% [28,34,43]. Największe ryzyko zachorowania stwierdzono w Australii i wynosiło ono 20% po 5 latach, 45% po 10 latach i 75% po 20 latach od przeszczepienia nerki [3]. Dane dotyczące zapadalności na raki skóry w populacji ogólnej w różnych krajach różnią się od siebie znacznie mimo podobnych warunków klimatycznych. Może to wskazywać na dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, takie jak uwarunkowania genetyczne oraz częstość zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [28].

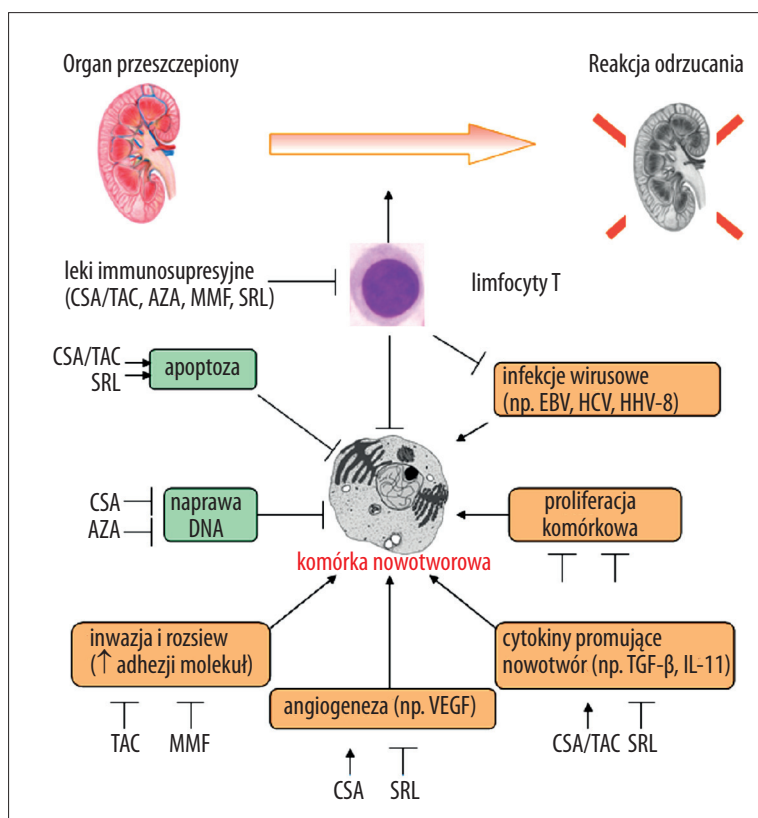
ZAKAŻENIA WIRUSOWE

Rozwój niektórych nowotworów jest niewątpliwie spowodowany zakażeniami wirusami onkogennymi. Stwierdzono istnienie związku między infekcją wirusem Epsteina-Barr a rozwojem PTLD. Wirusy zapalenia wątroby typu B i C mogą powodować rozwój pierwotnego raka wątroby. Zakażenie wirusem opryszczki typu 8 jest związane z występowaniem mięsaka Kaposiego. Zakażenia wirusami brodawczaka mogą się stać przyczyną stanów przednowotworowych, a także raków szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu i prącia (głównie HPV 16 i 18). Coraz więcej badań wskazuje na możliwy wpływ wirusów HPV (HPV 5 i 8) na rozwój raków skóry, głównie raka płaskonabłonkowego, ale także podstawnokomórkowego u chorych podanych przewlekłej immunosupresji [2,43].

Wirusy zaburzają mechanizmy kontrolujące cykl komórkowy i podziały komórek przez hamowanie apoptozy. W odpowiedzi na uszkodzenia DNA, dochodzi do interferencji białka wirusowego FLIPs z genem p53 indukującym apoptozę i poprzez to zjawisko do zahamowania przebiegu apoptozy. Dodatkowo, komórki wykazujące ekspresję antygenów wirusowych na swojej powierzchni nie są zauważane przez układ immunologiczny gospodarza na skutek zjawiska mimikry antygenowej.

STRES OKSYDACYJNY

W dostępnej literaturze coraz więcej danych wskazuje, że jednym z czynników odpowiedzialnych za indukcję transformacji nowotworowej komórek są reaktywne formy tlenu. Zwiększone wytwarzanie ROS powstaje w wyniku zaburzenia prawidłowego przebiegu procesów oksydacyjno-redukcyjnych komórki pod wpływem patologicznych zjawisk [37]. ROS tworzone są w organizmie chorego pod wpływem zewnętrznych czynników środowiskowych, takich jak dym tytoniowy, zanieczyszczenia środowiska, promieniowanie nadfioletowe oraz ultradźwięki. Endogennymi źródłami ROS są m.in. stany zapalne, zaburzenie funkcjonowania mitochondrialnego łańcucha oddechowego, szlaki



Ryc. 2. Schemat potencjalnych mechanizmów prowadzących do rozwoju nowotworu u chorych po przeszczepieniu narządu (na podstawie [1] zmodyfikowano). CSA – cyklosporyna, TAC – takrolimus, AZA – azatiopryna, MMF – mykofenolan mofetylu, SRL – sirolimus, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, TGF – transformujący czynnik wzrostu, IL – interleukina; → pobudzenie, — hamowanie

przemian kwasu arachidonowego, oksydaza cytochromowa oraz cytochrom P-450 [41]. Proces zapalny uważany jest za jedną z krytycznych składowych progresji nowotworowej [52]. Stosowanie leków immunosupresyjnych u chorych po przeszczepieniu narządów wpływa na zaburzenie mechanizmów ogólnoustrojowej odporności. Konsekwencją jest osłabienie zdolności układu odpornościowego do usuwania nowotworowo zmienionych komórek, a klinicznie obserwowane jest zwiększenie karcynogenezy w tej grupie chorych [50].

Do głównych skutków wynikających z nadmiaru ROS należy uszkodzenie błon komórkowych w wyniku utleniania lipidów, oksydacyjne uszkodzenie DNA, apoptoza, uszkodzenie enzymów i białek zawierających aminokwasy siarczkowe (cysteina i metionina) oraz węglowodanów [37]. ROS uczestniczą w inicjacji, promocji procesu karcynogenezy oraz na etapie jego progresji, chociaż same mechanizmy odpowiedzialne za indukcję stresu oksydacyjnego nie są do końca poznane i wyjaśnione [57].

Szczególnie wrażliwe na działanie wolnych rodników są składniki błon biologicznych, zwłaszcza wielonienasycone kwasy tłuszczowe wchodzące w skład fosfolipidów błon komórkowych i mitochondrialnych. Peroksydacja lipidów jest najlepiej poznany proces indukowany przez ROS. Do końcowych produktów peroksydacji lipidów zaliczane są m.in. dialdehyd malonowy oraz *trans*-4-hydrokso-2-nonenal [23]. MDA oraz 4-HNE wykazują działanie cytotoksyczne, genotoksyczne, mutagenne i karcynogenne [8]. Podwyższenie poziomu MDA oraz 4-HNE w surowicy i tkankach u pacjentów po przeszczepieniu narządów, może mieć wpływ na rozwój raków skóry, zwłaszcza SCC [53].

Istnieją również doniesienia na temat izoprostanów, będących nowymi biomarkerami lipidowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Izoprostany to strukturalne izomery prostaglandyn. Wiedza o metabolizmie izoprostanów pozostaje niepełna. Formowanie izoprostanów w fosfolipidach może modyfikować funkcjonowanie komórki oraz wpływać na płynność i integralność błon komórkowych. Podwyższoną zawartość iPs we krwi oraz w moczu wykazano w wielu zespołach chorobowych związanych z nadmiernym wytwarzaniem ROS, m.in. w chorobach nowotworowych, marskości wątroby oraz u osób palących papierosy [49,55].

W wyniku reakcji ROS z DNA dochodzi do uszkodzenia pojedynczych zasad azotowych, pęknięcia nici DNA oraz wytworzenia adduktów. Wskaźnikiem uszkodzenia jest zwiększona ilość 8-oksyguaniny w DNA [57]. Ponadto pod wpływem czynników oksydacyjnych w DNA powstaje 8-oksy-2'-deoksyguanozyna. Dotychczas przeprowadzone badania opisują podwyższone stężenie 8-oxodG w DNA różnych tkanek nowotworowych, stąd też uważa się, że 8-oxodG może być odzwierciedleniem początkowych zmian w procesie karcynogenezy [38,44].

Utlenianie białek prowadzi do zmiany w ich strukturze i zaburza ich funkcje biologiczne. Szczególną wrażliwość na ROS wykazują tyrozyna, tryptofan, cysteina i metionina. Utlenianie przez ROS białek prowadzi do powstania pochodnych karbonylowych (aldehydy lub ketony). Ponadto grupy karbonylowe mogą powstawać w wyniku reakcji pośredniej, kiedy to z białkami reagują związki powstałe po reakcji ROS z lipidami lub cukrami. Grupy karbonylowe są stosunkowo trwałe, dzięki czemu są również wykorzystywane do oznaczeń laboratoryjnych w przypadku oceny poziomu stresu oksydacyjnego [9].

Generowanie ROS aktywuje jednocześnie systemy antyoksydacyjne stanowiące mechanizm obronny organizmu o charakterze enzymatycznym pod postacią ekspresji enzymów: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej oraz system nieenzymatycznym, tj. alfa-tokoferol, ubichinon, glutation, beta-karoten i askorbinian [57].

W komórkach wielu nowotworów stwierdzono zmniejszoną aktywność CuZnSOD, MnSOD oraz CAT. Enzymy GSH w zależności od typu nowotworu charakteryzują się zmienią aktywnością. Wykazano, że mała aktywność SOD i CAT w komórkach nowotworowych powoduje nadmierne gromadzenie w nich ROS, natomiast wysoki poziom aktywności enzymów GSH-zależnych znosi ich toksyczne działanie [52].

Ponadto zaobserwowano, że promieniowanie UVA oraz UVB wpływa upośledzająco na obronę antyoksydacyjną występującą w różnych warstwach skóry, co przejawia się zmniejszoną aktywnością danych enzymów. Na podstawie badań próbek osocza, surowicy jak i w badaniach immunohistochemicznych wykazano, że w rakach skóry obniżone jest stężenie endogennych enzymatycznych antyoksydantów, takich jak katalaza i dysmutaza ponadtlenkowa [53].

W wyniku licznych badań wzrasta liczba dowodów sugerujących, że komórki nowotworowe są narażone na zwiększony stres oksydacyjny w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Należą do nich m.in.: zwiększone wytwarzanie ROS i akumulacja produktów ich działania w komórkach nowotworowych, obecność tych produktów w osoczu krwi i moczu chorych na nowotwory, czy podwyższona ekspresja niektórych enzymów antyoksydacyjnych w odpowiedzi na stres oksydacyjny.

Na podstawie opisanej roli stresu oksydacyjnego w procesach transformacji nowotworowej należy założyć, że u chorych po przeszczepieniu narządów w wyniku ekspozycji na endogenne i egzogenne źródła powodujące nadmierne wytwarzanie ROS, dochodzi do powstania wysokiego poziomu stresu oksydacyjnego i zaburzenia systemów antyoksydacyjnych, co w konsekwencji zwiększa ryzyko rozwoju zmian nowotworowych.

CZYNNIKI PREDYSPOZUJĄCE DO ROZWOJU CZERNIAKA U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDU

Mechanizmy immunologiczne mają podstawowe znaczenie w ochronie przed inicjacją i promocją rozwoju czerniaka złośliwego u chorych po przeszczepieniu narządu. IL-2, która jest odpowiedzialna za odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki przeciwko czerniakowi, jest znacząco hamowana przez inhibitory kalcyneuryny standardowo przyjmowane jako część leczenia immunosupresyjnego przez chorych po przeszczepieniach. Biorąc to pod uwagę można przypuszczać, że immunosupresja może znacząco zwiększać częstość występowania, ryzyko wznowy i przerzutów czerniaka u chorych po przeszczepieniach narządowych, a tym samym znacząco pogarszać ich rokowanie, co do wyleczenia i przeżycia. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest wystąpienie czerniaka *de novo* po przeszczepieniu narządu lub w miejscu obecnego wcześniej znamienia. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany albo jako identyczny jak w grupie chorych immunokompetentnych, albo zwiększony nawet 12-krotnie [5].

Również wcześniejsze występowanie raków skóry BCC lub SCC jest silnym czynnikiem predylekcyjnym wystąpienia czerniaka.

Najlepiej poznanymi czynnikami rozwoju czerniaka są ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz oparzenia słoneczne, przede wszystkim w dzieciństwie. W populacji chorych immunokompetentnych znaczenie ma również fototyp skóry. Osoby z fototypem I i II według klasyfikacji Fitzpatricka ulegają oparzeniom słonecznym już przy niewielkiej dawce promieniowania. Występowanie licznych, atypowych znamion chorego w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia czerniaka.

Poznano kilka czynników genetycznych zwiększających tendencję do występowania czerniaka w obciążonych rodzinach. W takich rodzinach rozwija się 5% wszystkich czerniaków złośliwych. Zidentyfikowano liczne zaburzenia dotyczące genów podejrzewanych o wpływ na powstawanie czerniaka. Najlepiej poznanymi jest gen *CDK4*, którego produkt jest kinazą zależną od cyklin oraz *CDKN2A*, określane też jako p16 lub MTS1, który hamuje reakcje kinaz zależnych od cyklin. Gen ten ma również związek z występowaniem zespołu znamion dysplastycznych [27,62]. Gen *MC1R* jest odpowiedzialny za fenotyp rudych włosów i szczególnie często bywa spotykany w populacji celtyckiej lub nordyckiej. Większa ekspresja feomelaniny we włosach i skórze tych ludzi zmniejsza zdolność do opalania i zwiększa ryzyko czerniaka. Obserwacje wskazują, że zmniejszona zawartość melaniny w skórze stanowi czynnik usposabiający do rozwoju tego nowotworu [12].

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w populacji ogólnej czerniak powstaje w około 25% przypadków w obrębie istniejących wcześniej znamion [28,29]. Częstość występowania znamion atypowych w populacji ogólnej jest szacowana na około 5%, natomiast u chorych z rozpoznaniem czerniakiem na 15% [28,29]. Wśród chorych objętych badaniem polskich autorów aż 37% miało znamiona atypowe, a czerniak rozwinął się w obrębie wcześniej istniejącego znamienia u 38% [29]. Częstsze występowanie znamion barwnikowych, zarówno typowych, jak i dysplastycznych, u chorych poddanych immunosupresji jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka w tej populacji [26,28].

PODSUMOWANIE

Obecnie doniesienia literaturowe wskazują na wieloczynnikową etiologię nowotworów skóry wśród chorych po przeszczepieniu narządów. Część z tych czynników jest dobrze poznana i udokumentowana, pozostałe, takie jak m.in. stres oksydacyjny, czynniki immunologiczne czy wirusy HPV wymagają dalszych, wieloletnich badań wśród tej populacji chorych.

Na szczególną uwagę zasługuje stosowane w tej grupie pacjentów leczenie immunosupresyjne. Modyfikacja leczenia immunosupresyjnego oraz wprowadzenie nowych leków o zmniejszonym potencjalnie karcynogennym do schematów leczniczych, przyczyniłoby się do zmniejszenia liczby obserwowanych zmian nowotworowych w tej grupie chorych. Poznanie w pełni etiopatogenezy nowotworów skóry pozwoli poszerzyć w przyszłości zakres profilaktyki przeciwnowotworowej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ajithkumar T.V., Parkinson C.A., Butler A., Hatcher H.M.: Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol.*, 2007; 8: 921–932
- [2] Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U., Barlow L., Blohme I., Forsberg B., Eklund B., Fjeldborg O., Friedberg M., Frodin L., Glatte E., Halvorsen S., Holm N.V., Jakobsen A., Jorgensen H.E., Ladefoged J., Lindholm T., Lundgren G., Pukkala E.: Cancer risk after renal transplantation in Nordic countries, 1964–1986. *Int. J. Cancer*, 1995; 60: 183–189
- [3] Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A., Cutmore S., MacNaught A., O'Sullivan B., Siskind V., Van Der Woude F.J., Hardie I.R.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*, 1996; 61: 715–721
- [4] Bouwes Bavinck J.N., Vermeer B.J., van der Woude F.J., Vandenbroucke J.P., Schreuder G.M., Thorogood J., Persijn G.G., Claas F.H.: Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 843–848
- [5] Brown V.L., Matin R.N., Cerio R., Leedham-Green M.E., Proby C.M., Harwood C.A.: 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
- [6] Caillard S., Dharnidharka V., Agodoa L., Bohem E., Abbott K.: Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*, 2005; 80: 1233–1243
- [7] Chudnovsky Y., Khavari P.A., Adams A.E.: Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 813–824
- [8] Czeczot H., Ścibior-Bentkowska D., Skrzycki M., Majewska M., Podsiad M.: Poziom peroksydacji lipidów w nowotworach przewodu pokarmowego. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2010; 173: 309–314
- [9] Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R.: Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin. Chim. Acta*, 2003; 329: 23–28
- [10] Danovitch G.M.: Leki i protokoły immunosupresyjne w przeszczepianiu nerek. W: *Podręcznik Transplantacji Nerek*. red.: G. Danovitch, L. Pączek, G. Senatorski. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 49–92
- [11] Dantal J., Houmang M., Cantarovich D., Giral M., Blanco G., Dreno B., Soullillou J.P.: Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 1998; 351: 623–628
- [12] Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shiple J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002; 417: 949–954
- [13] Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am. J. Cancer*, 2002; 1: 109–120
- [14] Euvrard S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C., Dureau G., Touraine J.L., Faure M., Claudy A., Thivolet J.: Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995; 33: 222–229
- [15] Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N.: Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol. Surg.*, 2004; 30: 628–633
- [16] Fischereder M.: Cancer in patients on dialysis and after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 2457–2460
- [17] Fortina A.B., Piaserico S., Caforio A.L., Abeni D., Alaibac M., Angelini A., Ilceto S., Peserico A.: Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch. Dermatol.*, 2004; 140: 1079–1085
- [18] Fracasso M.E., Barba A., Tessari G., Gasperini S., Brunello F.: Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant patients. *Mutat. Res.*, 1993; 319: 279–283
- [19] Gaumann A., Schlitt H.J., Geissler E.K.: Immunosuppression and tumor development in organ transplant recipients: the emerging dualistic role of rapamycin. *Transpl. Int.*, 2008; 21: 207–217
- [20] Glover M.T., 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
- [21] Głombiowska M., Imko-Walczuk B., Jaśkiewicz J., Biernat W., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Placek W.: Rak z komórek Merkla ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie. *Nowotwory J. Oncol.*, 2010; 60: 554–559
- [22] Guba M., von Breitenbuch P., Steinbauer M., Koehl G., Flegel S., Hornung M., Bruns C.J., Zuelke C., Farkas S., Anthuber M., Jauch K.W., Geissler E.K.: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.*, 2002; 8: 128–135
- [23] Gutteridge J.M.: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*, 1995; 41: 1819–1828
- [24] Herman M., Weinstein T., Korzets A., Chagnac A., Ori Y., Zevin D., Malachi T., Gafti U.: Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001; 137: 14–20
- [25] Hojo M., Morimoto T., Maluccio M., Asano T., Morimoto K., Lagman M., Shimbo T., Suthanthiran M.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 1999; 397: 530–534
- [26] Hoover R., Fraumeni J.F.Jr.: Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet*, 1973; 2: 55–57
- [27] Hussussian C.J., Struewing J.P., Goldstein A.M., Higgins P.A., Ally D.S., Sheahan M.D., Clark W.H.Jr., Tucker M.A., Dracopoli N.C.: Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat. Genet.*, 1994; 8: 15–21
- [28] Imko-Walczuk B.: Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki. Praca doktorska, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2009
- [29] Imko-Walczuk B., Turner R., Wojnarowska F.: Malignant melanoma. *Cancer Treat. Res.*, 2009; 146: 311–322
- [30] Jensen M.K.: Chromosome studies in patients treated with azathioprine and amethopterin. *Acta Med. Scand.*, 1967; 182: 445–455
- [31] Kapoor A.: Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs*, 2008; 68(Suppl.1): 11–19
- [32] Karst J., Konopka L.: Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol. Pol.*, 2005; 8: 209–216
- [33] Kauffman H.M., Cherkh W.S., McBride M.A., Cheng Y., Hanto D.W.: Post-transplant *de novo* malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl. Int.*, 2006; 19: 607–620
- [34] Lesnoni La Parola I., Masini C., Nanni G., Diociaiuti A., Panocchia N., Cerimele D.: Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients: experience at the Catholic University in Rome, 1988–1996. *Dermatology*, 1997; 194: 229–233
- [35] Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gäbel H., Stern R.S.: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br. J. Dermatol.*, 2000; 143: 513–519
- [36] Lizakowski S., Rutkowski P.: Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. W: *Leczenie nerko zastępcze*, red.: B. Rutkowski. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 409–418
- [37] Łuszczewski A., Matyska-Piekarska E., Trefler J., Wawer I., Łącki J., Śliwińska-Stańczyk P.: Reaktywne formy tlenu – znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia*, 2007; 45: 284–289
- [38] Malins D.C.: Identification of hydroxyl radical-induced lesions in DNA base structure: biomarkers with a putative link to cancer development. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1993; 40: 247–261
- [39] Marcén R., Pascual J., Tato A.M., Teruel J.L., Villafraña J.J., Fernández M., Tenorio M., Burgos F.J., Ortuño J.: Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant. Proc.*, 2003; 35: 1714–1716
- [40] Marshall S.E., Bordea C., Haldar N.A., Mullighan C.G., Wojnarowska F., Morris P.J., Welsh K.I.: Glutathione S-transferase polymorphisms and skin cancer after renal transplantation. *Kidney Int.*, 2000; 58: 2186–2193
- [41] Matyska-Piekarska E., Łuszczewski A., Łącki J., Wawer I.: Rola stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 617–623
- [42] 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

- [43] Naldi L., Fortina A.B., Lovati S., Barba A., Gotti E., Tessari G., Schena D., Diociaiuti A., Nanni G., La Parola I.L., Masini C., Piaserico S., Peserico A., Cainelli T., Remuzzi G.: Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation*, 2000; 70: 1479–1484
- [44] Olinski R., Zastawny T., Budzbon J., Skokowski J., Zegarski W., Dizdaroglu M.: DNA base modifications in chromatin of human cancerous tissues. *FEBS Lett.*, 1992; 309: 193–198
- [45] Opelz G., Henderson R.: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 1993; 342: 1514–1516
- [46] Penn I.: Posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.*, 1999; 31: 1260–1262
- [47] Penn I.: Post transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf.*, 2000; 23: 101–113
- [48] Ramsay H.M., Fryer A.A., Hawley C.M., Smith A.G., Nicol D.L., Harden P.N.: Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003; 49: 397–406
- [49] Roberts L.J., Morrow J.D.: Measurement of F2-isoprostanes as an index of oxidative stress *in vivo*. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 28: 505–513
- [50] Rosen S.T.: *Skin cancer after renal transplant recipients*. Springer science + Bussines Media, New York 2009
- [51] Rubin H.R.: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.*, 1993; 44: 221–236
- [52] Sander C.S., Chang H., Hamm F., Elsner P., Thiele J.J.: Rola stresu oksydacyjnego i sieci antyutleniaczy w skórnej karcynogenezie. *Dermatologica*, 2004; 8: 12–19
- [53] Sander C.S., Hamm F., Elsner P., Thiele J.J.: Oxidative stress in malignant melanoma and non melanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.*, 2003; 148: 913–922
- [54] Shuttleworth D., Marks R., Griffin P.J., Salaman J.R.: Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients, a comparison with azathioprine. *Br. J. Dermatol.*, 1989; 120: 551–554
- [55] Seet R.C., Lee C.Y., Loke W.M., Huang S.H., Huang H., Looi W.F., Chew E.S., Quek A.M., Lim E.C., Halliwell B.: Biomarkers of oxidative damage in cigarette smokers: which biomarkers might reflect acute *versus* chronic oxidative stress? *Free Radic. Biol. Med.*, 2011; 50: 1787–1793
- [56] Swinnen L.J., Costanzo-Nordin M.R., Fisher S.G., O'Sullivan E.J., Johnson M.R., Heroux A.L., Dizikes G.J., Pifarre R., Fisher R.I.: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 1723–1728
- [57] Ścibior-Bentkowska D., Czeczot H.: Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 58–72
- [58] Ulrich C., Kanitakis J., Stockfleth E., Euvrard S.: Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am. J. Transplant.*, 2008; 8: 2192–2198
- [59] Webster A.C., Craig J.C., Simpson J.M., Jones M.P., Chapman J.R.: Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15 183 recipients. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 2140–2151
- [60] 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*, 2001; 71: 143–145
- [61] 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
- [62] Zuo L., Weger J., Yang Q., Goldstein A.M., Tucker M.A., Walker G.J., Hayward N., Dracopoli N.C.: Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat. Genet.*, 1996; 12: 97–99

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.