



**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLINIČKA MEDICINA**

**UČESTALOST, VRSTA I LOKALIZACIJA  
PREMALIGNIH I MALIGNIH LEZIJA  
KOŽE KOD BOLESNIKA NAKON  
TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentori: Prof. dr Zorica Gajinov  
Prof. dr Igor Mitić

Kandidat: Ass. dr Tatjana Roš

Novi Sad, 2016. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Tatjana Roš
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Zorica Gajinov, vanredni profesor Prof. dr Igor Mitić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Učestalost, vrsta i lokalizacija premalignih i malignih lezija kože kod bolesnika nakon transplantacije bubrega
Jezik publikacije: JP	Srpski – latinica
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 9/ stranica 139/ slika 46/ grafikona 11/ tabela 76/ referenci 163/ priloga 16
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	dermatovenerologija, onkologija, imunologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	kožne neoplazme; prekancerozna stanja; transplantacija bubrega; imunosupresivni lekovi; ultraljubičasti zraci; starenje kože
UDK	616.5-006:616.61-089.84-085.37
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog Fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

Izvod:  
IZ

Osobe kojima su transplantirani organi imaju povećan rizik pojave malignih oboljenja, među kojima dominiraju maligni tumori kože. Smatra se da je osnovni razlog primena imunosupresivne terapije, ali još nije sasvim jasan mehanizam i nivo dejstva različitih imunosupresiva. Važan uticaj na nastanak većine malignih tumora kože ima ultraljubičasto (UV) zračenje koje izaziva pojačano starenje kože u vidu histološki prepoznatljivog fotooštećenja, sa odlikama razvoja elastoze i limfocitne infiltracije. U našoj zemlji do sada nisu sprovedena istraživanja rizika pojave maligniteta kože kod transplantiranih pacijenata, ne postoje podaci o njihovoj incidenci, uticaju imunosupresivne terapije i drugim potencijalnim faktorima rizika. U dostupnoj literaturi nema objavljenih radova iz oblasti analize histološkog fotooštećenja kože kod osoba na imunosupresivnoj terapiji. Ciljevi ove studije preseka bili su utvrđivanje učestalosti, vrste i lokalizacije premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega, povezanosti njihove pojave sa dužinom, vrstom i režimom primene imunosupresivne terapije i sa histološki verifikovanim fotooštećenjem perilezionalne kože. U studiju je uključeno 66 pacijenata kojima je transplantiran bubreg (primaoci organskog transplantata – POT). Relevantni podaci su prikupljeni putem upitnika i iz medicinske dokumentacije, kliničko-dermoskopskim pregledom kože uočene suspektne lezije su bioptirane u cilju postavljanja dijagnoze i utvrđivanja histoloških parametara fotooštećenja, a u studiju su uključeni i maligni tumori kože POT ispitanika uklonjeni u periodu od prethodnih 5 godina ali nakon transplantacije. Radi komparacije prisutnih faktora rizika i stepena fotooštećenja kože sa opštom populacijom formirana je kontrolna grupa (KG) ispitanika kojima je prethodno bioptirana koža, bez oboljenja bubrega i bez imunosupresije, slična po polu i životnoj dobi sa onim POT ispitanicima kojima je urađena biopsija. Za svaku leziju iz POT grupe obezbeđene su po 2 lezije iz KG, tako da je pojedinim ispitanicima POT grupe analizirano više lezija, dok je u KG 1 ispitanik – 1 lezija. Osnovno oboljenje bubrega do započinjanja dijalize kod ispitanika POT grupe prosečno je trajalo 7,67 godina, u strukturi oboljenja bubrega dominirao je hronični glomerulonefritis sa 31,8%, a ispitanici su na dijalizi bili prosečno 4,54 godine. Prosečna životna dob ispitanika u momentu transplantacije iznosila je 42,5 godina, 60,6% imalo je isključivo kadaveričnu transplantaciju, a prosečno trajanje jatrogene imunosupresije iznosilo je 4,89 god. U POT grupi bioptirane su 33 lezije, među kojima su od značaja za studiju bile 2 (6,1%) aktinične keratoze (AK), 3 (9,1%) displastična nevusa (DN), 1 (3,0%) melanom (MM), 3 (9,1%) skvamocelularna karcinoma (SCK) i 6 (18,2%) bazocelularnih karcinoma (BCK). U POT grupi učestalost MM bila je 1,5%, učestalost SCK 4,5%, učestalost BCK 9,1%, dok je utvrđeni relativan rizik pojave MM u POT populaciji 227 puta veći, BCK 316 puta veći, a SCK 805 puta veći nego u opštoj populaciji. Relativan rizik nastanka AK i DN nije određen zbog izostanka zvanične registracije u opštoj populaciji. POT grupa i KG nisu se statistički značajno razlikovale po Ficpatrikovom fototipu kože, profesionalnoj izloženosti UV

	<p>zračenju, upotrebi solarijuma, broju solarnih opekotina, ličnoj anamnezi malignih tumora kože i konzumiranju cigareta. Pripadnici KG su se značajno više rekreativno izlagali UV zračenju, češće koristili sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja, češće imali bliske srodnike sa malignim tumorima kože, češće konzumirali alkohol, značajno veći broj ispitanika KG imao je pregled kompletne kože i informaciju o merama prevencije od strane lekara, dok 50% ispitanika POT grupe nije znalo da su pod povećanim rizikom pojave maligniteta kože. U stepenu elastoze među grupama nije postojala statistički značajna razlika, dok je limfocitna infiltracija bila marginalno izrazitija u POT grupi bez obzira na vrstu lezije. U POT grupi utvrđena je statistički značajna povezanost prisustva malignog tumora sa većim stepenom perilezionalne limfocitne infiltracije i elastoze. U KG utvrđena je statistički značajna povezanost prisustva malignog tumora sa većim stepenom limfocitne infiltracije, dok nije bilo statistički značajne razlike u stepenu perilezionalne elastoze. U studiji je utvrđeno da osobe nakon transplantacije bubrega imaju statistički značajno veći rizik nastanka BCK, SCK i MM kože u odnosu na opštu populaciju, sa najčešćom lokalizacijom ovih tumora u predelu glave. Dužina primene imunosupresivne terapije uopšteno nije statistički značajno uticala na pojavu premalignih i malignih tumora kože, ali je kumulativna doza pojedinih imunosupresiva poput ciklosporina i azatioprina imala statistički značajan uticaj na pojavu premalignih i malignih lezija kože. Dužina imunosupresije je statistički značajno uticala na stepen elastoze, ali je imala marginalan uticaj na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	15.10.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Tatjana Roš
Mentor: MN	Zorica Gajinov, MD, PhD, Associate Professor Igor Mitić, MD, PhD, Professor
Title: TI	Frequency, type and localization of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients
Language of text: LT	Serbian - latin
Language of abstract: LA	eng. / serb
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Physical description: PD	chapters 9/ pages 139/ pictures 46/ graphs 11/ tables 76/ references 163 / appendices 16
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	dermatovenereology, oncology, immunology
Subject, Key words SKW	Skin Neoplasms; Precancerous Conditions; Kidney Transplantation; Immunosuppressive Agents; Ultraviolet Rays; Skin Aging
UC	616.5-006:616.61-089.84-085.37
Holding data: HD	Library of the Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	

Abstract:  
AB

Organ transplant recipients are at an increased risk of developing malignancies, with the predominance of malignant skin tumors. The main cause is considered to be the administration of immunosuppressive therapy, but the mechanism and effect levels of different immunosuppressive agents are still not completely clear. Ultraviolet (UV) rays also influence the development of malignant skin tumors, causing increased skin aging with histologically recognisable photodamage, with its hallmark being development of elastosis and lymphocytic infiltration. No research on the topic of risks of malignant skin tumors in transplant patients has been done in our country, there is no data on their incidence, or on the effects of immunosuppressive agents and other potential risk factors. There are also no published studies in the field of histological photodamage analysis in patients on immunosuppressive therapy. The aims of this study were to establish the rates of occurrence, types and localisation of premalignant and malignant skin lesions in kidney transplant recipients (KTR) and to associate their advent with the length, type and regimen of immunosuppressive therapy. A total of 66 KTR patients were enrolled in the study. Relevant information was gathered through a specially constructed questionnaire and from the medical records, followed by combined clinical and dermoscopic skin examination to detect suspicious lesions which were biopsied in order to determine the histopathologic diagnosis of the lesion and perilesional degree of photodamage. The study also encompassed malignant skin tumors of KTR patients that have been removed in the last 5 years, but after the transplantation. For the sake of comparison of the risk factors and the levels of photodamage with the general population, an age and sex - matched control group (CG) of patients with previous skin biopsy but without kidney disease and immunosuppression was formed. For each lesion from KTR group, 2 lesions from CG were provided, meaning that some KTR patients had several lesions analysed, whereas in the CG only 1 lesion per patient was analyzed. The average duration of underlying kidney diseases in KTR was 7,67 years, the most frequent being chronic glomerulonephritis (31,8%), and an average duration of dialysis was 4,54 years. The mean age at transplantation was 42,5 years, with 60,6% of the KTR having exclusively cadaveric graft. The mean duration of the iatrogenic immunosuppression was 4,89 years. In the KTR group a total of 33 lesions were biopsied, 2 of which were actinic keratoses (AK) (6,1%), 3 were dysplastic nevi (DN) (9,1%), 1 melanoma (MM) (3,0%), 3 squamous cell carcinomas (SCC) (9,1%) and 6 basal cell carcinomas (BCC) (18,2%). The estimated frequency of MM was 1,5%, SCC 4,5%, BCC 9,1%, and the estimated relative risk of MM in KTR being 227, BCC 316, and SCC 805 times higher compared to the general population. The relative risk of AK and DN development could not have been estimated as there are no official records in the general population. The KTR and CG were not significantly different judging by the Fitzpatrick skin phototype, occupational UV exposure, sunbed usage, personal history of skin cancers, or

	<p>smoking. The controls were recreationally more exposed to UV rays, used sun protective measures more frequently, had more relatives with skin cancers and consumed alcohol more frequently. A significantly greater number of controls had had complete skin examination and protective measures counseling by the doctor, while 50% of KTR patients did not even know that they were at an increased risk of malignant skin tumor development. There was no significant difference in elastosis levels among the groups, whereas the lymphocytic infiltration was only marginally greater in the KTR group. A significant association between the level of perilesional photodamage and development of malignant tumors was estimated for the KTR group, whereas in the CG only the perilesional lymphocytic infiltration was strongly associated to malignant lesions. The study results suggest that KTR patients have a significantly higher risk of BCC, SCC and MM development in comparison with the general population, the most common localisation being in the head region. The duration of the immunosuppressive therapy had no significant effect on the premalignant and malignant tumors development, whereas the cumulative dose of certain immunosuppressives (such as cyclosporine and azathioprine) affected the development notably. The duration of immunosuppression statistically influenced the elastosis levels, but had only a marginal influence on the perilesional lymphocytic infiltration levels.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>15 October 2012</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	

# SADRŽAJ

<b>I UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1 Maligni tumori kože.....	2
1.1.1 Bazocelularni karcinom .....	2
1.1.2 Skvamocelularni karcinom .....	2
1.1.3 Maligni melanom.....	3
1.1.4 Retki maligni tumori kože.....	3
1.2 Prekursori malignih tumora kože.....	4
1.2.1 Keratinocitne neinfektivne premaligne lezije .....	4
1.2.2 Keratinocitne infektivne premaligne lezije .....	6
1.2.3 Melanocitne premaligne lezije.....	6
1.3 Faktori rizika za nastanak malignih tumora kože .....	7
1.3.1 Izloženost UV zračenju.....	7
1.3.2 Fototip kože .....	9
1.3.3 Lična i porodična anamneza .....	10
1.3.4 Genodermatoze .....	10
1.3.5 Fokusi hronične inflamacije kože .....	11
1.3.6 Izloženost jonizujućem zračenju, derivatima arsena i katrana.....	11
1.3.7 Konzumiranje alkohola i cigareta .....	11
1.3.8 Imunosupresija.....	12
1.4 Transplantacija tkiva i organa .....	12
1.4.1 Vrte graftova .....	12
1.4.2 Serotipizacija.....	13
1.4.3 Imunosupresivna terapija .....	13
1.5 Motivacija za izradu aktuelne studije.....	16
<b>II CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>19</b>
<b>III NAUČNE HIPOTEZE .....</b>	<b>20</b>
<b>IV MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>21</b>
<b>V REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>24</b>
5.1 Analiza uzorka istraživanja (deskriptivna statistika) .....	24
5.1.1 Distribucija ispitanika prema polu i životnoj dobi.....	24
5.1.2 Analiza anamnestičkih podataka o faktorima rizika za nastanak malignih tumora kože.....	27
5.1.2.1 Fototip kože po Ficpatriku .....	27
5.1.2.2 Višegodišnja kontinuirana (profesionalna) izloženost UV zračenju.....	28
5.1.2.3 Intenzivna intermitentna (rekreativna) izloženost sunčevom zračenju .....	30



5.1.2.4	Izloženost veštačkim izvorima UV zračenja (UV lampe, solarijum).....	31
5.1.2.5	Solarne opekotine kože u detinjstvu .....	32
5.1.2.6	Solarne opekotine kože nakon punoletstva.....	33
5.1.2.7	Upotreba sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja.....	34
5.1.2.8	Pozitivna porodična anamneza malignih tumora kože.....	35
5.1.2.9	Pozitivna lična anamneza malignih tumora kože.....	37
5.1.2.10	Konzumiranje alkohola .....	38
5.1.2.11	Pušenje .....	39
5.1.2.12	Pregled kompletne kože .....	40
5.1.2.13	Informisanost o merama prevencije karcinoma kože.....	41
5.1.2.14	Informisanost o riziku nastanka malignih tumora kože .....	43
5.1.3	Rezultati analize medicinske dokumentacije .....	43
5.1.3.1	Opšte napomene o ispitanicima POT grupe.....	43
5.1.3.2	Osnovno oboljenje bubrega ispitanika POT grupe .....	43
5.1.3.3	Poreklo transplantiranog bubrega .....	44
5.1.3.4	Indukciona terapija u POT grupi.....	45
5.1.3.5	Imunosupresivna terapija održavanja u POT grupi.....	46
5.1.3.6	Pridružena oboljenja kod ispitanika obe grupe .....	48
5.1.4	Rezultati kliničkog dermatološkog i dermoskopskog pregleda .....	50
5.1.4.1	Prisustvo virusnih oboljenja kože .....	50
5.1.4.2	Prisustvo dermatomikoza.....	51
5.1.4.3	Prisustvo drugih oboljenja kože .....	52
5.1.5	Analiza histopatološkog pregleda bioptiranih/ekscidiranih lezija .....	52
5.1.6	Analiza Registra malignih tumora kože na teritoriji Vojvodine i podataka Republičkog zavoda za statistiku Srbije.....	59
5.1.7	Potencijalni uticaji različitih faktora na nastanak malignih lezija u POT grupi.....	60
5.1.8	Rezultati histopatološkog pregleda perilezionalne kože .....	61
5.1.8.1	Histopatološki stepen fotooštećenja kože perilezionalno.....	61
5.1.9	Potencijalni uticaji različitih faktora na perilezionalni nalaz u obe grupe ispitanika.....	66
5.2	Inferencijalna statistika .....	67
5.2.1.	Utvrđivanje učestalosti, vrste i lokalizacije premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega.....	67
5.2.2.	Utvrđivanje povezanosti dužine, vrste i režima primene imunosupresivne terapije i nastanka premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega.....	70
5.2.3.	Utvrđivanje povezanosti pojave premalignih i malignih lezija sa histološki verifikovanim fotooštećenjem zahvaćene regije kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega.....	75
<b>VI</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>84</b>
6.1.	Distribucija ispitanika prema polu i životnoj dobi.....	84
6.2.	Anamnestički faktori rizika za nastanak malignih tumora kože .....	85
6.2.1.	Fototip kože .....	85
6.2.2.	Izloženost UV zračenju .....	85
6.2.3.	Maligni tumori kože u ličnoj i porodičnoj anamnezi .....	87
6.2.4.	Konzumiranje alkohola i pušenje.....	87
6.2.5.	Rizik neinformisanosti i neadekvatnog tretmana u zdravstvenom sistemu .....	88

6.3. Karakteristike nefrološkog statusa i transplantacije.....	90
6.4. Indukciona terapija i imunosupresivna terapija održavanja.....	91
6.5. Pridružena oboljenja .....	91
6.6. Premaligne lezije kože .....	92
6.7. Maligne lezije kože .....	94
6.8. Uticaj faktora rizika na nastanak malignih lezija.....	98
6.9. Perilezionalni histopatološki nalaz.....	101
<b>VII ZAKLJUČAK .....</b>	<b>105</b>
<b>VIII PRILOZI.....</b>	<b>107</b>
8.1 Prilog br. 1.....	108
8.2 Prilog br. 2 .....	109
8.3 Prilog br. 3 .....	110
8.4 Prilog br. 4 .....	111
8.5 Prilog br. 5 .....	112
8.6 Prilog br. 6 .....	113
8.7 Prilog br. 7 .....	114
8.8 Prilog br. 8 .....	115
8.9 Prilog br. 9 .....	116
8.10 Prilog br. 10 .....	117
8.11 Prilog br. 11 .....	118
8.12 Prilog br. 12 .....	119
8.13 Prilog br. 13 .....	120
8.14 Prilog br.14 .....	121
8.15 Prilog br. 15 .....	123
8.16 Prilog br. 16. ....	124
<b>IX LITERATURA .....</b>	<b>125</b>

# I UVOD

---

Maligni tumori kože predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu, a među njima su od najvećeg socijalno-ekonomskog uticaja bazocelularni karcinom (BCK), skvamocelularni karcinom (SCK) i maligni melanom (MM). BCK i SCK se uglavnom proučavaju objedinjeno, pa se nazivaju nemelanomski karcinomi kože (NMKK). Incidencija malignih tumora kože je od 60-tih godina 20. veka u stalnom porastu, a u zavisnosti od geografskih faktora uvećava se za 3 do 8% godišnje [1, 2]. Ovakav porast incidencije tumači se kombinacijom uticaja različitih faktora: povećanog izlaganja sunčevom i drugim izvorima ultravioletnog (UV) zračenja, češćih aktivnosti „na otvorenom“, promene stila odevanja, produženog životnog veka populacije, smanjivanja zaštitnog ozonskog omotača, rasta svesti o karcinomu kože u javnosti, češćih preventivnih lekarskih pregleda, ali i sve učestalije primene imunosupresivne terapije [2, 3, 4].

Premaligne lezije ili potencijalni prekursori malignih tumora karakterišu se displazijom, što je histološki termin koji označava prisustvo arhitektonske i citološke atipije tkiva. Tokom vremena, stepen displazije se unutar takvih lezija pod uticajem brojnih faktora povećava, i dovodi do nastanka neoplazije tj. maligne alteracije tkiva [5, 6, 7].

Premaligne i maligne lezije kože većinom imaju specifične kliničke i dermoskopske karakteristike, pa se kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom sa velikom verovatnoćom mogu prepoznati, ali je histopatološki pregled i dalje „zlatni standard“ na osnovu kojeg se postavlja definitivna dijagnoza. Dermoskopija predstavlja neinvazivnu i za pacijenta neškodljivu pomoćnu dijagnostičku metodu, čiji razvoj poslednjih decenija olakšava kliničarima blagovremeno prepoznavanje malignih tumora i smanjuje broj nepotrebnih hirurških intervencija u slučajevima dobroćudnih tumora [8, 9, 10, 11].

## 1.1 Maligni tumori kože

### 1.1.1 Bazocelularni karcinom

BCK predstavlja spororastući maligni tumor porekla bazaloidnog epitela folikularnih infundibuluma ili specifičnih bazaloidnih ćelija interfolikularnog epidermisa, koji se pretežno javlja na fotoeksponiranim regijama kod pripadnika bele rase, a čini i do 80% svih malignih tumora kože. Histološki se u osnovi radi o gnezdima bazaloidnih ćelija u dermisu sa tendencijom palisadnog raspoređivanja po periferiji gnezda. Najčešći histološki tipovi su superficijalni, nodularni, infiltrativni i morfeaformni, ređi su mikronodularni i metatipični, ali BCK često imaju mešoviti histološki obrazac. Iako veoma retko daje metastaze (u manje od 0,5% slučajeva), zbog sklonosti infiltrativno-destruktivnom rastu i lokalnom recidiviranju može izazvati značajna mutilantna i funkcionalna oštećenja okolnih tkiva, naročito na licu [12, 13]. Danas se mnogo pažnje poklanja molekularnim mehanizmima nastanka tumora, pa je dokazano da je za nastanak oko 90% slučajeva sporadičnih BCK odgovorna mutacija tumor supresor gena *PTHC1*, dok su mutacije drugih gena ovog tzv. *Hedgehog* mehanizma poput *SMO*, *SHH* i *Gli* nađene u oko 10% slučajeva. BCK često sadrži i mutacije *p53*, kao i novootkrivene *TERT* promoter mutacije [14, 15, 16].

### 1.1.2 Skvamocelularni karcinom

SCK je maligni tumor porekla keratinocita i podrazumeva zahvatanje čitave debljine epidermisa atipičnim keratinocitima, pa se u osnovi razlikuju SCK in situ (*Morbus Bowen*) i invazivni SCK kod kojeg dolazi do infiltracije dermisa. Atipični keratinociti SCK imaju tendenciju produkcije fokusa keratina, tzv. keratinske perle. Histološki se opisuju i sledeći retki podtipovi: svetloćelijski (*clear-cell*) SCK, sarkomatoidni ili SCK vretenastih ćelija (*spindle cell*), SCK sa infiltratom pojedinačnih ćelija, SCK nalik na limfoepiteliom, verukozni SCK, dezmodoplastični SCK i adenoskvamozni SCK. SCK čini oko 15-20% svih malignih tumora kože, a daje regionalne limfonodalne ili udaljene metastaze u oko 2-5% slučajeva. Prognostički nepovoljne karakteristike u smislu recidiva i pojave metastaza su: tumori veći od 2 cm, tumori sa dubinom invazije preko 2 mm, tumori sa perineuralnom invazijom, tumori lokalizovani u aurikularnoj i retroaurikularnoj regiji, na obrazima i usnama, histološki loše diferentovani tumori – gradus III [3, 5, 17, 18]. Glavni molekularni

mehanizam odgovoran za nastanak kutanog SCK je *EGFR/ERBB2-MAPK*, ali su opisane i mutacije *RAS* gena i mutacije *p53*, *CDKN2A*, *NOTCH* i *TERT* promotor mutacije. [15, 16].

### 1.1.3 Maligni melanom

MM ili kraće melanom maligni je tumor porekla melanocita, koji se takođe nalaze uglavnom u epidermisu. Čini 3-5 % svih malignih tumora kože, ali u strukturi mortaliteta od malignih tumora kože učestvuje sa 80%. Atipični melanociti koji se karakterišu krupnim nukleusima obično formiraju koalescentna gnezda na dermo-epidermalnom spoju i imaju tendenciju širenja ka epidermisu (tzv. padžetoidno širenje). Dok kod benignih lezija melanociti tipično postaju manji i formiraju simetrična gnezda ka dubini dermisa, ovaj proces „sazrevanja“ kod melanoma obično nedostaje ili je poremećen. Razlikuju se 4 osnovna kliničko-histološka tipa melanoma: superficijalno šireći, nodularni, lentigo maligna i akralni lentiginozni melanom. Retki histološki tipovi su dezmozoplastični i nevoidni melanom. Većina melanoma sadrži mutacije *Ras/Raf/MAPK* (*MEK*, *ERK*) signalnog puta, kod mukoznog i akralnog lentiginoznog melanoma zastupljene su mutacije *KIT* signalnog puta, kod lentigo maligna mutacije *KIT* i mutacije *p53*, a kod okularnog melanoma mutacije *GNAQ* ili *GNAI1* [5, 16, 19].

*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) je definisao pravila za određivanje stadijuma SCK i melanoma, tzv. “TNM” klasifikaciju tumora (T, debljina tumora; N, nodalne metastaze; M, udaljene metastaze), koja predstavlja pokazatelj prognoze i smernicu za određivanje adekvatnog tretmana [18, 20, 21, 22]. Debljina tumora po Breslowu označava izmerenu vrednost pružanja melanoma od vrha granuloznog sloja ka dubljim strukturama [5].

### 1.1.4 Retki maligni tumori kože

Značajno ređe se u opštoj populaciji javljaju:

- Maligni tumori adneksa kože dele se na tumore sa apokrinom, ekrinom, folikularnom i sebacealnom diferencijacijom. Radna grupa SZO (Svetske zdravstvene organizacije) konstatuje da bi i BCK trebalo uključiti među adneksalne neoplazme pod nazivom trihoblastični karcinom jer ima dominantno adneksalno poreklo. Adneksalni tumori se mogu javljati u sklopu autozomalnih dominantnih sindroma, ali je okidač većinom za sada nepoznat [23].

- Limfomi, T ćelijski i B ćelijski, mogu nastati primarno u koži bez zahvatanja drugih organa kao što je slučaj sa Mycosis fungoides koji je prototip T-ćelijskog kutanog limfoma, ali se mogu i sekundarno proširiti u kožu što je slučaj sa većim brojem B ćelijskih limfoma u čijoj etiologiji neretko učestvuje infekcija Epstein Barr virusom (EBV). Humani T-ćelijski virus-1 (HTLV 1), endemski u pojedinim regijama Azije, Afrike i Južne Amerike, uzročnik je T-ćelijske leukemije koja može zahvatiti i kožu [5, 24, 25, 26].
- Mekotkivni maligni tumori u koje spadaju angiosarkomi, lejomiosarkomi i protuberantni dermatofibrosarkom. Najčešći u ovoj grupi malignih tumora je Kaposi sakom, sporo progredirajuća vaskularna neoplazma čiji nastanak se povezuje sa infekcijom humanim herpes virusom 8 (HHV8) [5, 25, 27].
- Neuroendokrini karcinomi kože (karcinom Merkelovih ćelija) – procenjena incidencija ovog karcinoma iznosi 3 slučaja na milion stanovnika godišnje, veoma je agresivan i ima tendenciju davanja udaljenih metastaza, u velikom broju slučajeva tumor sadrži fragmente DNK polyoma virusa [5, 28].

## ***1.2 Prekursori malignih tumora kože***

U grupu premalignih lezija kože svrstavaju se aktinične keratoze, keratoakantomi, porokeratoza, bradavice izazvane humanim papiloma virusima (HPV) i displastični nevusi.

### **1.2.1 Keratinocitne neinfektivne premaligne lezije**

Aktinične keratoze (AK) i keratoakantomi (KA) vode poreklo od keratinocita i neki autori ih smatraju skvamocelularnim karcinomima niskog stepena maligniteta. [29, 30].

Prevalencija AK pominje se u malom broju studija, varirajući od 1,4% - 59,2%, a ove razlike pripisuju se geografskim razlikama u nivou UV zračenja i razlikama populacija ispitanika u smislu prisutnih faktora rizika, životne dobi i fototipa kože. Najčešće se AK dijagnostikuju klinički, bez histološke potvrde, pa nisu zabeležene u bazama podataka. Pojedinačne AK mogu progredirati u invazivni SCK u oko 0,1% do 20% slučajeva godišnje [31].

Histološka atipija kod AK se manifestuje varijabilnošću veličine nukleusa (pleomorfizmom), poremećenim sazrevanjem keratinocita (diskeratozom) sa gubitkom ćelijske polarnosti i atipičnim mitotskim figurama, a ove promene pošteđuju folikularne ostijume. Zbog bazofilne

degeneracije ekstracelularnih matriks proteina u površnom dermisu, često je prisutna solarna elastoza. AK mogu stimulirati produkciju melanina, pa govorimo o pigmentovanim AK [3, 5]. AK i SCK imaju sličan obrazac mutacija p53 tumor supresor gena, ali i hromozomskih aberacija, osim što se gubitak na 18q češće nalazi kod SCK, pa se smatra ključnim za progresiju i invaziju dermisa [32]. U praksi se koristi i histološki pojam keratinocitna intraepidermalna neoplazija (KIN), pa KIN I označava atipiju bazalnih keratinocita u donjoj trećini epidermisa, KIN II označava atipiju bazalnih keratinocita u donje dve trećine epidermisa, a KIN III atipiju bazalnih keratinocita u čitavoj debljini epidermisa i ekvivalentan je pojmu “*carcinoma in situ*” [6].

Koncept „kancerizacije polja“ (“*field cancerisation*”) podrazumeva da naizgled neizmenjeno tkivo oko tumora sadrži bazu klonalne ekspanzije genetski izmenjenih neoplastičnih ćelija. Na koži pojam „polja“ obuhvata kliničke i subkliničke alteracije, sa prisustvom AK i drugih lezija poput solarnog lentiga, poremećaja pigmentacije i teksture kože, boranja, suvoće i solarne elastoze. Prema tome, definicija kutane kancerizacije polja je: „fotoeksponirana hronično oštećena površina kože sa multiplim AK uz ostala oštećenja uzrokovana izlaganjem UV zračenju“. Ova polja su sačinjena od prekursora lezija formiranih od grupa ćelija istog genotipa sa p53 mutacijama. Područja kože izložene UV zračenju 10 puta češće sadrže polja p53 mutiranih ćelija u odnosu na neizloženu kožu [33, 34].

KA se klinički manifestuju ubrzanim nodularnim rastom tokom 4-8 nedelja sa formiranjem centralnog kratera ispunjenog keratinom, nakon čega u tipičnim slučajevima dolazi do nešto sporije spontane involucije tokom narednih meseci. Klinički se, dakle, razlikuju tri stadijuma KA: proliferativni stadijum, zreli stadijum i involutivni stadijum. U ranoj proliferativnoj fazi histološke karakteristike KA se preklapaju sa nalazom kod SCK, tj. nalaze se infiltracija i citološka atipija. Utvrđeno je da postoji preklapanje genetskih aberacija KA i SCK u vidu amplifikacija na 1p, 1q, 8q, i na hromozomu 19, kao i delecija na 4q, dok najčešće aberacije kod KA (gubitak na 3p, 9p i 19p) nisu uočene kod SCK [29, 35].

Porokeratoza je specifičan poremećaj keratinizacije koji se karakteriše histološkim prisustvom tzv. „kornoidne lamele“ na periferiji lezije, u vidu stuba parakeratotičnih ćelija orjentisanih pod uglom ka centru lezije. Ispod kornoidne lamele nedostaje granulozni sloj ćelija, pa je epidermis istanjen, a u spinoznom sloju prisutan je poremećaj ćelijskog sazrevanja u vidu diskeratoze. Patogeneza je nerazjašnjena, ali se smatra da nastaju iz

mutiranog klona keratinocita, pod dejstvom različitih spoljašnjih faktora i imunosupresije [5, 36]. Razlikuje se 6 kliničkih formi: porokeratoza Mibelli (PM), diseminovana superficijalna aktinična porokeratoza (DSAP), diseminovana superficijalna porokeratoza (DSP), diseminovana palmoplantarna porokeratoza (PPPD), punktatna porokeratoza i linearna porokeratoza. [37]. Rizik maligne transformacije porokeratoze u SCK u opštoj populaciji iznosi oko 7.5–11%, češća je kod većih i dugotrajnih lezija, i lezija linearne distribucije [5, 38].

### **1.2.2 Keratinocitne infektivne premaligne lezije**

HPV se prema DNK sekvencama svrstavaju u 5 genusa: alfa, beta, gama, mu i nu, a do sada je opisano 189 tipova. Procenjuje se da oko 120 tipova HPV izaziva humane infekcije. Alfa genus obuhvata oko 30 tipova HPV uglavnom izazivača genitalnih i lezija drugih mukoza, među kojima se nalaze niskorizični tipovi 6 i 11, ali i visoko rizični tipovi 16 i 18 koji su često odgovorni za nastanak anogenitalnih i orofaringealnih karcinoma. HPV beta genusa veoma su široko rasprostranjeni u opštoj populaciji, nalaze se u velikom broju u folikulima obrva, obično perzistiraju u subkliničkom stadijumu kod osoba sa intaktnim imunim sistemom, ali mogu biti reaktivirane imunosupresijom. Rizični tipovi beta genusa su 5, 8 i 9, čiji fragmenti su nađeni u 80-90% lezija SCK kod transplantiranih pacijenata, a smatra se da je pored imunosupresije u promociji tumora važan i uticaj UV zračenja. Procena je da su HPV odgovorni za oko 40% SCK kože imunokompetentnih osoba, pa se npr. nastanak verukoznog SCK povezuje sa infekcijom kako niskorizičnim HPV tipovima 6 i 11, tako i visoko-rizičnim HPV tipovima 16 i 18. Rizik nastanka karcinoma udruženih sa HPV infekcijom bio je povećan u populaciji ispitanika i više od 10 godina nakon dijagnoze genitalnih bradavica [3, 39, 40, 41].

### **1.2.3 Melanocitne premaligne lezije**

Nastanak melanocitnih nevusa uzrokovan je genetskim, imunološkim i faktorima spoljašnje sredine. Brojni dokazi ukazuju na to da pacijenti sa velikim brojem benignih melanocitnih nevusa imaju povećan rizik nastanka melanoma. Melanocitni nevusi mogu biti obični stečeni nevusi (OSN) i displastični nevusi (DN) [20]. Osobe sa 100 ili više OSN imaju 3,4 puta povećan rizik nastanka melanoma.[7]. DN se mogu javljati sporadično ili mogu biti nasleđeni u sklopu familijarnog sindroma displastičnih nevusa. Obično su veći od 5 mm, nepravilno pigmentovani, nepravilnih ivica, javljaju se tokom puberteta i pokazuju dinamiku u smislu



kliničke atipije tokom više decenija. Histološki se karakterišu poremećajem arhitekture i asimetrijom, subepidermalnom fibroplazijom, lentiginoznom melanocitnom hiperplazijom sa prisustvom vretenastih ili epiteloidnih melanocita koji formiraju gnezda različite veličine i mostiće među susednim epidermalnim prečkama, a ponekad su prisutne celularna melanocitna atipija i limfocitna infiltracija u dermisu. Procenjuje se da prevalencija DN iznosi oko 5% [20]. Histološki se uglavnom razlikuju 3 nivoa displazije nevusa: laka, umerena i izražena, ali su kriterijumi za međusobno razlikovanje ovih nivoa, kao i za razlikovanje teške displazije od *in situ* melanoma još uvek nedovoljno definisani. Jedan klinički atipičan nevus povećava rizik nastanka melanoma 2 puta, a deset ili više povećavaju rizik nastanka melanoma 12 puta [42]. Pored DN, povećan rizik nastanka melanoma uočen je kod gigantskih kongenitalnih nevusa koji su definisani prisustvom na rođenju i postupnim rastom uporedo sa rastom deteta do prečnika 20 i više cm. Incidencija je ispod 1 na 20000 novorođenih, a rizik maligne transformacije iznosi 5-10% [43].

### ***1.3 Faktori rizika za nastanak malignih tumora kože***

Prema dosadašnjim saznanjima, faktori rizika za nastanak premalignih i malignih lezija kože su prekomerna izloženost UV zračenju, fototipovi kože 1 i 2 po Ficpatriku, pozitivna lična i porodična anamneza tumora kože, pojedine genodermatoze, već pomenuti povećan broj nevusa, gigantski kongenitalni nevusi i infekcije onkogenim virusima (HPV, HHV8, EBV, polyoma), ali i stanja imunosuprimiranosti, prisustvo fokusa hronične inflamacije, izloženost jonizujućem zračenju, derivatima arsena i katrana, a prema nekim autorima i pušenje i konzumiranje alkohola.

#### **1.3.1 Izloženost UV zračenju**

UV zračenje promovise pojavu karcinoma kože na dva načina: direktnim oštećenjem DNK ćelija kože, i imunosupresijom putem inhibicije Langerhansovih ćelija zaduženih za prezentaciju antigena limfocitima [44].

Hronična UV ekspozicija označava kontinuirani obrazac izlaganja suncu i uglavnom se odnosi na profesionalnu izloženost: npr. kod poljoprivrednika, mornara, građevinskih radnika itd. Intermitentna UV ekspozicija odnosi se na rekreativne aktivnosti koje se periodično preduzimaju u prirodi, a udružene su sa relativno visokim nivoom solarne ekspozicije:

---

sunčanje, sportovi na vodi, planinarenje itd. Solarna opekotina je inflamatorna reakcija nakon akutne ekspozicije kože intenzivnom sunčevom zračenju [45].

U različitim studijama hronično kontinuirano izlaganje sunčevom zračenju bilo je udruženo sa povećanim rizikom nastanka AK i NMKK, ali je imalo inverzan uticaj na nastanak melanoma i nevusa. Rizik nastanka SCK kod profesionalno solarno eksponiranih osoba raste sa opadanjem geografske širine (sa manjom distancom od ekvatora). Rizik nastanka melanoma udružen je sa intermitentnim izlaganjem sunčevom zračenju i brojem solarnih opekotina u mlađem uzrastu (do 20. godine). [45, 46, 47]

U studiji koju su u Holandiji sprovedi Kennedy et al. kod 966 ispitanika utvrđeno je da je hronična solarna ekspozicija udružena na nastankom NMKK i aktiničnih keratoza, ali ne i sa nastankom melanoma, nevusa i seboroičnih keratoza. Bolne solarne opekotine do 20. godine života uticale su na nastanak melanoma, NMKK, aktiničnih keratoza i nevusa, ali nisu imale uticaj na nastanak seboroičnih keratoza. [48]

Veštački izvori UV zraka (UV lampe, solarijumi) koriste se u terapijske, ali mnogo češće u estetske svrhe. Solarijumi dozno-zavisno povećavaju rizik nastanka kako melanoma, tako i NMKK. Doze UVA zraka u solarijumima su 5-15 puta veće od onih koje emituje sunčevo zračenje u podne tokom leta na mediteranskoj plaži. U opštoj populaciji rizik nastanka melanoma kod korisnika solarijuma najveći je u populaciji koja je započela upotrebu solarijuma pre 35. godine života. Kod osoba koje su ikada koristile solarijum a obolele su od melanoma do 30. godine života, 76% melanoma pripisuje se upotrebi solarijuma. U grupi pacijenata kojima se melanom javio od 30-40. godine života tek 13% tumora se povezuje sa upotrebom solarijuma. Više od 10 upotreba solarijuma u životu kod osoba čija je ukupna izloženost sunčevom zračenju u životu ispod prosečnih vrednosti povećava rizik nastanka melanoma 5 puta. [49].

U studiji koju su sprovedi Cust et al. u kontrolnoj grupi se 18% ispitanika izjasnilo da je makar jedanput koristilo solarijum a u eksperimentalnoj grupi 23% ispitanika, što je bilo učestalije među osobama ženskog pola (8% muškaraca i 24% žena kontrolne grupe; 14% muškaraca i 28% žena eksperimentalne grupe). Više od 10 tretmana u solarijumu godišnje nosilo je više od 4 puta povećan rizik na nastanak melanoma u mlađoj grupi ispitanika (18-29 godina) u odnosu na stariju grupu ispitanika (30-39 godina). U grupi ispitanika kojima je

melanom dijagnostikovani u dobi 18-29 godina konstatovani rizik upotrebe solarijuma kod onih koji su ga makar jedanput koristili iznosi 4,12 u odnosu na osobe koje nikada nisu koristile solarijum, a u grupi ispitanika sa melanomom životne dobi 30-39 godina ovaj rizik je iznosio 1,15 [50].

Zhang et al. su istraživali uticaj solarijuma na nastanak malignih tumora kože u populaciji onih koji su solarijum koristili tokom srednje škole i studija, i u životnoj dobi 25 - 35 godina: uočen je dozno-zavisni efekat u vidu 15% većeg rizika za nastanak BCK, 15% većeg rizika za nastanak SCK i 11% većeg rizika za nastanak MM u ispitanika koji su solarijum koristili 4 puta godišnje. Rizik primene solarijuma kod žena svetle kože bio je sličan riziku kod žena tamne kože, što ukazuje da je primena solarijuma podjednako opasna za sve tipove kože. Takođe, nije uočena razlika rizika između dve ispitivane uzrasne grupe [51].

Hronično dejstvo UVA i UVB zraka dovodi do fotooštećenja i ubrzanog starenja kože. Hronološko (intrinsic) starenje kože klinički se manifestuje boranjem i „opuštanjem“ kože, dok se kod starenja izazvanog UV zračenjem uočavaju i telangiektazije, pigmentne nepravilnosti, koža je gruba i često prekrivena keratozama i drugim tumorima. Histološki supstrat fotooštećenja ili fotostarenja kože su elastoza i limfocitna infiltracija. Elastoza nastaje proteolitičkom degradacijom matriks proteina putem matriks metaloproteinaza, dok je inflamatorni mononuklearni infiltrat u kome dominiraju limfociti verovatno reaktivnog karaktera sa težnjom reparacije nastalog oštećenja [52, 53, 54, 55, 56].

Zbog nespornog karcinogenog uticaja UV zraka na nastanak NMKK i MM, preporučuje se usklađivanje dnevnih aktivnosti prema indeksu UV zračenja koji se objavljuje putem medija [57], kao i nošenje adekvatne odeće i upotreba lokalnih preparata sa visokim UV zaštitnim faktorom širokog spektra jer je dokazano da ove preventivne mere imaju uticaja na redukciju pojave nevusa i najčešćih malignih tumora kože [58, 59, 60], a kao takve mogu doneti uštede zdravstvenom sistemu [61, 62].

### **1.3.2 Fototip kože**

Fototip kože kao pojam uveo je Fitzpatrick, koji razlikuje 6 kategorija prema tome kako koža reaguje na izlaganje UV zracima u smislu razvoja eritema i pigmentacije, tako da koža fototipa I uvek pocrveni i ne razvija pigmentaciju, a koža fototipa VI je u osnovi veoma tamno pigmentovana i ne reaguje vidljivo na uticaj UV zraka niti eritemom niti dodatnom

pigmentacijom [63]. Meta analizom je utvrđeno da relativan rizik nastanka melanoma zavisi od nivoa pigmentacije kože, kose i očiju: ovaj rizik kod osoba crveno-žute kose iznosi 2,64, kod osoba žute kose 2,0, a za svetlo smeđu kosu 1,46 u poređenju sa osobama tamne kose; kod osoba plavo-sivih očiju rizik je 1,57, kod osoba zeleno-sivo-svetlo smeđih očiju 1,51 u poređenju sa osobama tamnih očiju; 2,27 kod osoba fototipa I, 1,99 kod osoba fototipa II i 1,35 kod osoba fototipa III u poređenju sa fototipom IV; kod prisustva efelida (pigmentacija kože usled solarnih opekotina) rizik je iznosio 1,99 [64].

### 1.3.3 Lična i porodična anamneza

Osobe sa ličnom anamnezom malignog tumora kože nose veći rizik nastanka novog tumora iste vrste ali i druge vrste maligniteta kože, pa tako npr. osobe nakon SCK imaju 16 puta veći rizik nastanka još jednog SCK, nakon NMKK postoji 2,4 - 3 puta veći rizik nastanka melanoma, a nakon melanoma 3,5 puta veći rizik nastanka NMKK. [65]. U španskoj studiji je u grupi od 1200 pacijenata nakon dijagnoze melanoma utvrđena petogodišnja kumulativna incidencija keratinocitnih karcinoma kože od 11%, znatno veća nego u opštoj populaciji te regije [66].

Procenjeno je da familijarni sidrom displastičnih nevusa kod osoba do 50. godine starosti nosi kumulativni rizik nastanka melanoma od 49%, koji se do 72. godine života uvećava na 82% [67]. U studijama familijarno uslovljenog melanoma otkrivena su tri gena odgovorna za nastanak ovog tumora: *CDKN2A*, *ARF* i *CDK4*. Rizik oboljevanja je najveći kod pojave melanoma u blizanca istog pola, jednog prvostepenog srodnika koji oboleo pre 30. godine života, ili 2 i više prvostepenih obolelih srodnika, dok histološki tip melanoma nije uticao na rizik [68].

### 1.3.4 Genodermatoze

Pojedini nasledni sindromi povećavaju rizik nastanka malignih tumora kože, bilo nedostatkom epidermalne pigmentacije koja čini prirodnu zaštitu od UV zračenja, ili mehanizmom povećane genotipske nestabilnosti epidermalnih ćelija. Genodermatoze koje su praćene razvojem malignih tumora kože su xeroderma pigmentosum, Gorlin-Goltz sindrom, Bazex sindrom, okulokutani albinizam, Rombo sindrom, Rasmussen sindrom i Darierova bolest [12, 14].

### 1.3.5 Fokusi hronične inflamacije kože

Fokusi hronične inflamacije kod kojih su opisane maligne transformacije ćelija, najčešće u pravcu SCK, su hronični ulkusi kože, ožiljci porekla opekotina, lihen planus, diskoidni eritemski lupus, fistule hroničnog osteomijelitisa, lepromatozne lezije, hidradenitis supurativa, ingvinalni granulom, distrofična bulozna epidermoliza, lipoidna nekrobioza, lichen sclerosus et atrophicus, lupus vulgaris, ali i epidermalne ciste. Kutani SCK koji nastaju iz hroničnih inflamatornih procesa, a koje pojedini autori nazivaju *de novo* SCK, pokazuju agresivnije biološko ponašanje. [3, 69].

### 1.3.6 Izloženost jonizujućem zračenju, derivatima arsena i katrana

Jonizujuće zračenje, arsen i različite vrste katrana poznati su karcinogeni već decenijama, naročito u etiologiji SCK, ali se njihovo dejstvo uglavnom ograničava na profesionalnu izloženost zaposlenih u pojedinim zdravstvenim i industrijskim delatnostima. Primećena visoka prevalencija melanoma među pilotima i drugim članovima avio posade, tumačena uticajem kosmičke radijacije, za sada nije dokazana. Danas je razvijena kontrola izloženosti ovim štetnostima uz primenu različitih zaštitnih sredstava, čime je njihov uticaj na promociju malignih tumora dobio uglavnom istorijski značaj. Od 50-tih godina 20. veka uvodi se obaveza nošenja dozimetra svim osobama koje rade u zoni jonizujućeg zračenja. Od 1957. god. preporučeno je da godišnja doza jonizujućeg zračenja zaposlenih ne prelazi 0.05 Sv, a 1990. godine preporučeno dozno ograničenje sniženo je na prosečno 0.02 Sv godišnje u petogodišnjem periodu. [70, 71]

### 1.3.7 Konzumiranje alkohola i cigareta

Povezanost alkohola i pušenja sa nastankom malignih tumora kože znatno je manje jasna, što se odrazilo i na manji broj studija iz ove oblasti.

U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 59 575 postmenopauzalnih ispitanica svetle kože, Kubo et al su konstatovali statistički značajnu povezanost između konzumacije alkohonih pića i pojave MM i NMKK, gde su ispitanice koje su pile 7 i više alkohonih pića (alkohonih jedinica) nedeljno imale veći rizik nastanka ovih tumora, koji je za MM iznosio 1,64, a za NMKK 1,23 [72]. U metaanalizi 16 studija sa ukupno 6251 obolelih od kutanog melanoma relativan rizik nastanka MM kod osoba koje konzumiraju alkohol iznosio je 1,2 u odnosu na one koje ga ne konzumiraju ili ga veoma retko konzumiraju. Daljom analizom, kod onih koji

uzimaju do 1 alkoholne jedinice dnevno rizik je iznosio 1,1, a kod onih koji uzimaju više alkoholnih pića dnevno rizik je iznosio 1,18 [73].

U studiji koju su sprovedi Song et al. u poređenju sa nepušačima, kod pušača je konstatovan neznatno povećan relativan rizik (RR 1,06) nastanka BCK, nešto veći relativan rizik nastanka SCK (RR 1,19), ali i inverzna povezanost pušenja i melanoma regije glave i vrata sa relativnim rizikom 0,65 [74]. Metanaliza 25 studija na ovu temu utvrdila je da pušenje povećava relativan rizik nastanka SCK (RR 1,52), ali uticaj na nastanak BCK nije dokazan (RR 0,95) [75].

### **1.3.8 Imunosupresija**

U opštoj populaciji, pored UV zračenja i infekcije onkogenim virusima, imunosupresija spada u vodeće faktore rizika za nastanak maligniteta kože. Stanje imunosupresije može biti urođeno i stečeno, posledica samog osnovnog oboljenja pacijenta ili jatrogeno uzrokovano imunosupresivnom terapijom preduzetom radi lečenja osnovnog oboljenja. Među jatrogeno imunosuprimiranim pacijentima po dužini i intenzitetu imunosupresije izdvajaju se pacijenti kojima su transplantirani organi (primaoci organskog transplantata – POT), a po učestalosti u ovoj populaciji najzastupljenije su osobe kojima je presađen bubreg jer se radi o parnom organu koji se, prema tome, može obezbediti i od živog davaoca bez značajnog narušavanja njegovog zdravstvenog stanja.

## ***1.4 Transplantacija tkiva i organa***

### **1.4.1 Vrte graftova**

Transplantacija je hirurška terapijska metoda koja se preduzima radi zamene oštećenog ili nedostajućeg tkiva ili organa, a predstavlja premeštanje tkiva, matičnih ćelija ili organa kod iste osobe (autograft), ili sa tela jednog na telo drugog genetski identičnog pojedinca (izograft), ili češće sa tela jednog na telo drugog genetski različitog pojedinca (alograft). Alografti mogu biti porekla živog davaoca ili porekla kadavera, tj. osobe kod koje je konstatovana moždana smrt ili srčani zastoj (cirkulatorna smrt). Ksenograft predstavlja transplantaciju sa jedne vrste na drugu, danas je uglavnom od istorijskog značaja zbog tkivne inkompatibilije i rizika zoonoza, ali bilo je uspešnih primera, kao što je presađivanje srčanih zalistaka svinje [76, 77].

Tkiva koja mogu biti transplantirana su kosti, tetive, mišići, rožnjača, koža, srčani zalisci, nervi i vene. Organi koji mogu biti transplantirani su srce, bubrezi, jetra, pluća, pankreas, creva i timus. Autograft i izograft ne dovode do produkcije imunog odgovora na presađeno tkivo/organ. U svim ostalim slučajevima postoji mogućnost „odbacivanja“ presađenog organa zbog imunološkog odgovora domaćina, što se prevenira serotipizacijom i primenom jatrogene imunosupresije recipijenta.

Transplantacija bubrega preduzima se u terapiji finalnog stadijuma bubrežnog oboljenja. Prvu uspešnu transplantaciju bubrega izveli su Murray et al 1954. godine u Bostonu između identičnih blizanaca, a ovaj izograft je funkcionisao 8 godina nakon transplantacije. Transplantacijom se, i pored imunosupresije, više od dvostruko smanjuje mortalitet bubrežnih bolesnika u poređenju sa dijalizom. [76, 78]. Zbog sve većih potreba, a nedostatka organa, širom sveta raste trend transplantacije bubrega koje doniraju živi davaoci, uglavnom članovi porodice („living related“) [79].

### 1.4.2 Serotipizacija

Serotipizacija se u transplantacionoj medicini sprovodi od 60-tih godina 20. veka, a predstavlja utvrđivanje antigenski srodnih donora i recipijenata, da bi se sprečila imunološka reakcija koja može kao krajnju posledicu imati odbacivanje grafta. [76].

Od značaja su sledeći antigeni [80, 81, 82]:

- ABO sistem antigena koji označavaju antigene krvnih grupa
- HLA (humani leukocitni antigen) sistem antigena sadrži preko 200 gena glavnog kompleksa histokompatibilnosti, od kojih je oko 40 gena zaslužno za formiranje leukocitnih antigena na HLA-A, HLA-B i HLA-DR lokusima
- Glutation- S-Transferaza (GST), enzim jetre i bubrega uključen u metabolizam lekova, značajan je jer oko 20% populacije svetle kože nema T1 genotip ovog enzima i može razviti antitela protiv GSTT1 donora, te dovesti u pojedinim slučajevima do odbacivanja grafta
- Rh faktor je od minornog značaja za serotipizaciju, ali je primećeno da može uticati na dugoročno (višegodišnje) slabije preživljavanje grafta

### 1.4.3 Imunosupresivna terapija

Nakon saznanja da je za preživljavanje većine graftova neophodna imunosupresija, prvi pokušaji između 1958. i 1960. godine odnosili su se na zračenje čitavog tela pre

transplantacije bubrega, ali su rezultati bili poražavajući [76]. Ubrzo započinje era medikamentozne imunosupresije, sa postupnim razvojem velikog broja lekova (Tabela 1.)

**Tabela 1. Pregled imunosupresivnih medikamenata koji se danas koriste u transplantaciji [83]**

<b>Kortikosteroidi</b>
<b>Medikamenti malih molekula</b>
<i>Imunofilin-vezujuć</i>
Kalcineurinski inhibitori
Ciklofilin-vezujuć: ciklosporin
FKB12-vezujuć: takrolimus
mTOR inhibitori: sirolimus, everolimus
<i>Inhibitori sinteze nukleotida</i>
Inhibitori sinteze purina
Mikofenolat mofetil
Mikofenolat natrijum
Mizoribine
Inhibitori sinteze pirimidina
Leflunomid
FK778
Antimetaboliti: azatioprin
Antagonista sfingozin-1-fosfat-receptor: FTY720
<b>Proteinski medikamenti</b>
<i>Depletirajuća antitela</i>
Poliklonska antitela: konjski ili zečiji antitimidocitni globulin (ATG)
Mišije monoklonsko anti-CD3 antitelo (muromonab-CD3)
Humanizovano monoklonsko anti CD-52 antitelo (alemtuzumab)
Monoklonsko anti-CD-20 antitelo (rituximab)
<i>Nedepletirajuća antitela i fuzioni proteini</i>
Humanizovano ili himerno monoklonsko anti-CD25 antitelo (basiliximab)
Fuzioni protein sa prirodno vezujućim mogućnostima: CTLA4-Ig (Belatacept)
<b>Intravenski gamaglobulini</b>
<b>C5 inhibitor</b>
Eculizumab
<b>Proteaza inhibitor</b>
Bortezomib

Uopšteno, imunosupresivna terapija se sastoji od tri faze: indukcione terapije, terapije održavanja i, po potrebi, tretmana epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa.



U fazi indukcije, koja se započinje intraoperativno ili neposredno pre operacije, mogu se koristiti monoklonska antitela (basiliximab, muromonab-CD3, daclizumab, alemtuzumab), ili poliklonska antitela (konjski ili zečiji antitimidocitni globulin - ATG). Prema sposobnosti da snižavaju broj T ćelija, indukcionim agensima se dele na depletirajuće (alemtuzumab, ATG, muromonab-CD3) i nedepletirajuće proteine (basiliximab i daclizumab) [84]. Indukciona terapija poliklonskim antitelima sprovodila se u trajanju 21-28 dana do 80-tih godina 20. veka, a potom je njena primena skraćena na 5-10 dana od transplantacije. Od 1999. godine započinje primena monoklonskih antitela na IL2-receptor [85]. Basiliximab je monoklonsko antitelo usmereno na CD25 antigen na alfa lancu interleukin 2 (IL-2) receptora, koji je prisutan samo na aktiviranim T ćelijama. Prema tome, basiliximab utiče samo na aktivirane T ćelije koje su inače uključene u prepoznavanje aloantigena i inicijaciju imunog odgovora na presađeno tkivo/organ. Primena basiliximaba smanjuje incidencu odbacivanja, ali nije jasno da li utiče na dugoročno preživljavanje grafta [79].

Iako je imunosupresija neophodna sve dok graft funkcioniše, njen intenzitet nije konstantan. U neposrednom posttransplantacionom periodu pacijenti primaju visoke doze imunosupresiva da se spreči akutno odbacivanje alografta, ali se ove doze postupno snižavaju u periodu od narednih 3-6 meseci na doze održavanja radi sprečavanja hroničnog odbacivanja grafta [79, 86]. Imunosupresivnu terapiju održavanja čini kombinacija lekova sa različitim mehanizmima dejstva i različitim profilima neželjenih efekata, što omogućava snižavanje doza svakog od lekova: kombinuju se kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) sa antiproliferativnim agensima (azatioprin, mikofenolična kiselina) i kortikosteroidima. U transplantaciji bubrega danas se pretežno koristi CD25 monoklonsko antitelo, a potom kombinacija takrolimusa, mikofenolata i steroida [79].

Prvi uspesi u administraciji imunosupresiva postignuti su početkom 60-tih godina 20. veka kombinacijom prednizolona i azatioprina, koja je omogućavala da 50% transplantiranih alografta funkcioniše i nakon godinu dana od transplantacije. Ova dvojna kombinacija imunosupresiva bila je standard do 1984. godine. Tokom 70-tih godina u svrhe imunosupresije povremeno se koristila kombinacija prednizona, azatioprina i ciklofosfamida. Azatioprin je purinski analog, čiji mehanizam dejstva je inhibicija replikacije DNK i time blokada proliferacije limfocita. [79, 85]

Od 1979. godine počinje primena ciklosporina, koji sprečava aktivaciju, pa time i proliferaciju T ćelija putem inhibicije kalcineurina koji je važan deo mehanizma aktivacije. Od 1984. godine standard imunosupresivne terapije održavanja činila je kombinacija ciklosporina, azatioprina i prednizolona. Od 1996. godine počinje primena novijeg kalcineurinskog inhibitora, takrolimusa, koji ima drugačije efektorsko mesto u kaskadi [76, 79, 85, 86].

Mikofenolična kiselina počinje da zamenjuje azatioprin u imunosupresivnim protokolima od 1997. godine, jer selektivno blokira proliferaciju T i B limfocita putem blokade sinteze DNK, ne utičući na DNK sintezu drugih ćelija u organizmu. Aktivna je komponenta dva leka u prometu: mikofenolat mofetila i mikofenolat natrijuma [79, 85, 86].

Najnoviju grupu lekova u oblasti imunosupresije predstavljaju tzv. *Mammalian target of rapamycin inhibitors* – mTORi, čiji najpoznatiji predstavnik je sirolimus, najpre nazvan rapamicin. mTOR je serin/treonin protein kinaza uključena u regulaciju ćelijskog rasta i proliferacije. Nakon sirolimusa, razvijeni su napredniji analozi, everolimus i temsirolimus [79].

Imunosupresivna terapija kod transplantiranih pacijenata nosi niz neželjenih efekata, poput infekcija, povećanog rizika nastanka kardiovaskularnih oboljenja i malignih oboljenja. Prisutan je trend porasta životne dobi primaoca, ali i donora organskog transplantata, pa je sve izraženiji rizik nastanka *de novo* maligniteta i transmisije neprimećenih neoplazmi sa starijih donora [25].

### **1.5 Motivacija za izradu aktuelne studije**

Brojne studije su dokazale da osobe kojima su transplantirani organi imaju i do 4 puta povećan rizik pojave malignih oboljenja, među kojima maligni tumori kože čine 40% do 50% [44, 87, 88]. Prvo zapažanje povećanog rizika nastanka malignih tumora kože kod transplantiranih pacijenata objavili su Walder et al u Australiji, još 1971. godine [89]. Incidencija NMKK kod POT u SAD i zapadno-evropskim studijama povećana je za oko 5% dve godine nakon transplantacije, za 10-27% deset godina nakon transplantacije i za 40-60%, a u Australiji i do 80%, dvadeset godina nakon transplantacije [89, 90, 91].

Štaviše, izmenjen je i međusobni odnos učestalosti pojedinih maligniteta, tako da je SCK u grupi POT 40-250 puta češći nego u opštoj populaciji, a BCK 10 puta češći. U opštoj populaciji odnos BCK/SCK iznosi 4:1 do 5:1, a kod POT do 1: 2,3 [92, 93]. U strukturi mortaliteta kod transplantiranih pacijenata, u oko 5% uzročnici su maligna oboljenja kože, među kojima 60% čini SCK, 33% melanom, a oko 1% BCK [94].

Kod POT koji su imali NMKK često ubrzo dolazi do pojave novog tumora, u oko 25% slučajeva nakon godinu dana, a kod oko 50% u naredne 3-4 godine [5, 95, 96]. Zbog intenziteta imunosupresije, veći rizik za nastanak SCK prisutan je kod pacijenata kojima su transplantirani srce i pluća, nego kod onih kojima su transplantirani jetra i bubrezi [5]. Maligni tumori kože se u POT populaciji razvijaju ranije (prosečno u 45. godini života) u odnosu na opštu populaciju (prosečno u 65. godini života), a SCK pokazuje agresivnije ponašanje, daje lokalne recidive u 13,4% slučajeva i metastazira u 5–8% slučajeva. [85, 94, 97]

Kada se radi o melanomu, rezultati istraživanja su različiti. Pojedine studije nisu registrovale povećanu incidenciju [98], dok je u drugim uočena 3-5 puta povećana incidencija u odnosu na opštu populaciju [99, 100, 101], a primećena je i pojava eruptivnih nevusa kod POT koja se tumači nemogućnošću imunog sistema da inhibira proliferaciju melanocita [67, 102, 103].

Incidencija karcinoma kože proporcionalna je nivou imunosupresije, a kod transplantiranih pacijenata sa kutanim karcinomima značajno je niži broj CD4 u odnosu na transplantirane bez kutanih karcinoma. Pacijenti na istom imunosupresivnom režimu mogu imati različit nivo imunosupresije, kako zbog individualnih genetskih varijacija tako i zbog drugih uticaja [104]. Smatra se da je povećana učestalost malignih tumora kože kod POT uzrokovana interakcijom brojnih faktora: genetskih faktora poput polimorfizma humanog leukocitnog antigena (HLA), interleukina 10, gena za receptore D vitamina, glutation S transferaze, tiopurin metiltransferaze i drugih enzima važnih za metabolizam medikamenata, direktnih uticaja imunosupresije, infekcija onkogenim virusima i izloženosti UV zračenju. [44, 90, 104]

Retke forme maligniteta kože, kao što su angiosarkom, Kaposi sarkom, karcinom Merkelovih ćelija, sebacealni karcinom, takođe se češće javljaju u populaciji POT, a u pedijatrijskoj populaciji POT primećena je učestalija pojava limfoma [5, 67, 89, 104].

Među imunosupresivnim lekovima najviše su proučavani ciklosporin i azatioprin kojima se pripisuje uloga promocije karcinogeneze, dok se smatra da noviji lekovi iz grupe m-TORi

umanjuju rizik nastanka karcinoma kože [105]. Uloga drugih imunosupresiva nije jasno definisana, pre svega sada dominirajućih derivata mikofenolične kiseline i takrolimusa, a nije jasno definisana ni uloga indukciono terapije u nastanku tumora kože [44, 85, 86, 87, 106].

Dosadašnja istraživanja pokazala su korisnost intenzivne informisanosti i edukacije POT populacije [107, 108], što je dovelo do formiranja specijalizovanih službi ili klinika u pojedinim zdravstvenim sistemima, čiji je zadatak monitoring ovih pacijenata u smislu prevencije i ranog otkrivanja malignih oboljenja kože [109, 110].

U dostupnoj literaturi, istraživanje premalignih i malignih lezija kože u POT populaciji uglavnom se zasniva na retrospektivnoj analizi hospitalnih i nacionalnih registara koji sadrže ograničen broj podataka. Prema našim saznanjima, nema objavljenih radova iz oblasti analize histološkog fotooštećenja kože kod osoba na imunosupresivnoj terapiji.

U našoj zemlji do sada nisu sprovedena istraživanja rizika pojave maligniteta kože kod transplantiranih pacijenata, ne postoje podaci o njihovoj incidenciji i prevalenciji, o povezanosti pojave tumora kože ove populacije sa dužinom primene i vrstom imunosupresivne terapije, podaci o drugim potencijalnim faktorima rizika, niti preporuka o preventivnim merama zaštite kože prilikom uvođenja imunosupresivne terapije.

## **II CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

---

1. Utvrđivanje učestalosti, vrste i lokalizacije premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega
2. Utvrđivanje povezanosti dužine, vrste i režima primene imunosupresivne terapije i nastanka premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega
3. Utvrđivanje povezanosti pojave premalignih i malignih lezija sa histološki verifikovanim fotooštećenjem zahvaćene regije kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega

## III NAUČNE HIPOTEZE

---

1. Osobe nakon transplantacije bubrega imaju statistički značajno veći rizik nastanka premalignih i malignih lezija kože u odnosu na opštu populaciju
2. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine primene imunosupresivne terapije sa stepenom fotooštećenja i pojavom premalignih i malignih tumora kože
3. Kod osoba nakon transplantacije bubrega premaligne i maligne lezije kože se statistički značajno učestalije javljaju u histološki agresivnijim formama i u životnoj dobi do 50 godina, u odnosu na opštu populaciju

## IV MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

---

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka na Klinici za kožno-venerične bolesti, na grupi bolesnika sa transplantiranim bubregom koji se prate na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, uz korišćenje materijala Centra za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

Eksperimentalnu (POT) grupu činili su pacijenti kojima je transplantiran bubreg, uključivani u istraživanje po redosledu dolaska na pregled, nakon pružene informacije i potpisane saglasnosti za učešće u istraživanju (Prilog br.1).

Za svakog pacijenta popunjavao je pripremljeni upitnik na osnovu anamneze i postojeće ili dostupne medicinske dokumentacije (Prilog br.2).

Svakom ispitaniku bio je urađen klinički dermatološki i dermoskopski pregled kompletne kože, a promene na koži koje su imale kliničke i/ili dermoskopske karakteristike premalignih ili malignih lezija bile su fotodokumentovane.

Dermoskopski pregled obavljan je *in vivo* pomoću ručnog dermoskopa DermLite II PRO HR sa kontaktnim sočivom i milimetarskom skalom, koji uveličava 10x i omogućava preglede sa ili bez imerzione tečnosti, opremljen sa 32 LED diode koje proizvode polarizovanu svetlost. Fotodokumentacija je pravljen pomoću Nikon Coolpix P5100 12.1 MP Digital Camera i

DermLite II adaptera za povezivanje sa dermoskopom, potom je putem USB prenosnog kabla arhivirana u personalnom računaru (Prilog br.3).

Svaka lezija koja poseduje kliničke i dermoskopske karakteristike premaligne ili maligne promene na koži ispitanika POT grupe potom je bila bioptirana u lokalnoj infiltrativnoj anesteziji 1% lidokainom sa 1:200000 epinefrinom, jednom od tehnika biopsije („*punch*“, „*shave*“, incizionom ili ekcizionom biopsijom), u skladu sa važećim principima dijagnostike i lečenja tumora kože. „*Punch*“ biopsija predstavlja uzimanje cilindričnog isečka lezije oštrim šupljim cilindričnim nožem, sa zahvatanjem čitave debljine epidermisa i dermisa; „*shave*“ ili tangencijalna biopsija predstavlja uzimanje uzorka sečenjem skalpelom paralelno sa površinom kože; incizona biopsija predstavlja elipsasto isecanje reprezentativnog dela lezije; ekcizona biopsija je elipsasto isecanje lezije u celini i predstavlja istovremeno i kurativnu proceduru. Incizona, ekscizona i ponekad „*punch*“ biopsija zahtevaju postavljanje sutura, dok u ostalim slučajevima rana zarasta *per secundam* [111, 112].

Svaka bioptirana lezija je, nakon histološke obrade i bojenja hematoksilinom i eozinom, bila pregledana od strane istraživača i 2 patologa (*interobserver agreement*) u cilju postavljanja definitivne dijagnoze tipa lezije, kao i histološke analize fotooštećenja perilezionalne kože bazirane na skoru [53] (prilog br. 4). Kod pacijenata eksperimentalne grupe koji su u periodu od 5 prethodnih godina imali eksciziju premaligne ili maligne lezije, arhivirani bioptirani materijal je pregledan na isti način.

Nakon formiranja POT grupe ispitanika, formirana je i kontrolna grupa pacijenata opšte populacije po redosledu dolaska na pregled, ali na osnovu dela POT grupe kod koje je urađena biopsija. Kontrolnu grupu su činili pacijenti kojima je u periodu od prethodnih 5 godina urađena biopsija kože bez obzira na vrstu lezija, zbog neophodnosti komparacije perilezionalnog nalaza, slični po polu i starosti sa navedenim delom POT grupe, a bez imunosupresivnih oboljenja, imunosupresivne terapije i bez oboljenja bubrega. Za svaku leziju iz POT grupe obezbeđene su po 2 lezije kontrolne grupe, tako da je pojedinim ispitanicima POT grupe analizirano više lezija, dok je u kontrolnoj grupi 1 ispitanik – 1 lezija.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja: pacijenti koji nemaju validnu medicinsku dokumentaciju i pacijenti koji ne prihvataju da učestvuju u ispitivanju i da potpišu saglasnost.



Svi prikupljeni podaci potom su statistički obrađeni uz pomoć programskog paketa SPSS Statistics 17.0. Obrada podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja prikazana su putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina, medijana, modalna vrednost) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe podataka vršena je primenom Studentovog t-testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom  $\chi^2$  testa. Multivarijantna analiza vršena je primenom binarnog logističkog regresionog modela i generalnog linearnog regresionog modela. Statistički signifikantnim smatrane su vrednosti nivoa značajnosti p manje od 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Za analizu i izvođenje zaključaka korišćeni su zvanični populacioni statistički podaci Republičkog zavoda za statistiku Srbije [113] i podaci Zavoda za epidemiologiju Instituta za onkologiju Vojvodine [114].

# V REZULTATI ISTRAŽIVANJA

## 5.1 Analiza uzorka istraživanja (deskriptivna statistika)

U cilju davanja odgovora na konkretna istraživačka pitanja i ispitivanja postavljenih hipoteza neophodno je sprovesti preliminarnu analizu podataka dobijenih iz istraživanja. Preliminarna analiza podataka podrazumeva izračunavanje opisnih statističkih pokazatelja koji treba da potvrde verodostojnost, pouzdanost podataka, normalnost rasporeda, otkriju netipične tačke, što direktno utiče na konačan izbor i primenu statističkih metoda.

### 5.1.1 Distribucija ispitanika prema polu i životnoj dobi

U tabeli 2 prikazana je distribucija ispitanika prema polu, pri čemu se uočava da u uzorku ima 36 (54,5%) osoba muškog i 30 (45,5%) osoba ženskog pola, što ukupno čini 66 pacijenata kojima je transplantiran bubrež. Kontrolnu grupu činilo je takođe 66 pacijenata, 43 (65,2%) osobe muškog i 23 (34,8%) osobe ženskog pola.

U POT grupi odnos ispitanika muškog i ženskog pola činio je 1,2; a u kontrolnoj grupi odnos ispitanika muškog i ženskog pola činio je 1,9; odnosno posmatrajući sve ispitanike ukupno odnos muškaraca i žena iznosio je 1,5.

**Tabela 2. Distribucija ispitanika prema polu u POT<sup>1</sup> i kontrolnoj grupi**

		Pol		Ukupno
		Muški	Ženski	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	36	30	66
	Struktura (%)	54,5	45,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	43	23	66
	Struktura (%)	65,2	34,8	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	79	53	132
	Struktura (%)	59,8	40,2	100

<sup>1</sup> POT: primaoci organskog transplantata

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa pacijenata i kontrolna grupa slične prema polu. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 3). Da bi rezultat bio značajan, veličina signifikantnosti treba da je 0,05 ili manja. S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su prema proporciji muških i ženskih pacijenata ujednačene ( $\chi^2 = 1,545$ ;  $p = 0,214$ ;  $p > 0,05$ ). S obzirom da rezultat poređenja nije statistički značajan, nije neophodno utvrđivati veličinu uticaja pomoću dodatnih koeficijenata.

**Tabela 3. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantnosti
Pirsonov hi-kvadrat	1,545 <sup>a</sup>	2	,214
Procenat verovatnoće	1,548	2	,213
Dvostruka linearna veza	1,533	1	,216
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0.0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 26,50.

U tabeli 4 prikazana je distribucija ispitanika (pacijenata) prema životnoj dobi, pri čemu je prosečna starost ispitanika POT grupe 46,36 godina ( $SD^2 = 11,713$ , Mod 41, Medijana 45, raspon 22-69), a u kontrolnoj grupi 44,9 godina ( $SD = 13,353$ , Mod 45, Medijana 43, raspon 21-69). Poređenjem grupa po desetogodišnjim starosnim kategorijama konstatuje se da je najveća razlika u broju uključenih ispitanika životne dobi 20-29 godina, sa frekvencijom 4,5 % u POT i 15,1% u kontrolnoj grupi (razlika frekvencija 10,6%), kod ispitanika životne dobi 60-69 godina broj uključenih je identičan u svakoj od grupa sa frekvencijom 19,7% tako da je razlika frekvencija 0, a u ostalim kategorijama razlika frekvencija iznosi 4,6% (30-39 god); 1,6% (40-49 god.) i 4,4% (50-59 god). Najveći broj ispitanika u svakoj od grupa bio je u petoj

<sup>2</sup> SD: standardna devijacija

deceniji života, tj. životne dobi 40-49 godina (31,9% ispitanika POT grupe i 30,3% ispitanika kontrolne grupe).

**Tabela 4. Distribucija ispitanika prema životnoj dobi u POT i kontrolnoj grupi**

		Starosni interval										Ukupno
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	1	2	10	7	10	11	9	3	9	4	66
	Struktura (%)	1,5	3,0	15,2	10,6	15,2	16,7	13,6	4,5	13,6	6,1	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	3	7	5	9	11	9	4	5	7	6	66
	Struktura (%)	4,5	10,6	7,6	13,6	16,7	13,6	6,1	7,6	10,6	9,1	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	4	9	15	16	21	20	13	8	16	10	132
	Struktura (%)	3,0	6,8	11,4	12,1	15,9	15,2	9,9	6,0	12,1	7,6	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema životnoj dobi. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 5).

**Tabela 5. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	9,015 <sup>a</sup>	9	,436
Procenat verovatnoće	9,318	9	,408
Dvostruka linearna veza	0,446	1	,504
Ukupan broj opservacija	132		

a. 6 ćelija (30,0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 2,00.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene po životnoj dobi ispitanika ( $\chi^2 = 9,015$ ;  $p = 0,436$ ;  $p > 0,05$ ). S

obzirom da rezultat poređenja nije statistički značajan, nije neophodno utvrđivati veličinu uticaja pomoću dodatnih koeficijenata.

### 5.1.2 Analiza anamnestičkih podataka o faktorima rizika za nastanak malignih tumora kože

U narednim tabelama prikazani su rezultati analize anamnestičkih podataka o faktorima rizika za nastanak malignih tumora kože, kako u POT grupi, tako i u kontrolnoj grupi pacijenata.

#### 5.1.2.1 Fototip kože po Ficpatriku

U tabeli 6, prikazana je distribucija ispitanika prema Ficpatrikovom fototipu kože. U POT grupi nije bilo ispitanika sa fototipom I i VI, 25 (37,9%) ispitanika imalo je fototip II, 37 (56,1%) ispitanika fototip III, 3 (4,5%) ispitanika fototip IV, a 1 (1,5%) ispitanik fototip V. U kontrolnoj grupi nije bilo ispitanika sa fototipom V i VI, 3 (4,6%) ispitanika imala su fototip I, 21 (31,8%) ispitanik fototip II, 40 (60,6%) ispitanika fototip III, a 2 (3,0%) ispitanika fototip IV. Više od polovine ispitanika svake grupe ima fototip III, a oko trećine ispitanika fototip II.

**Tabela 6. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema Ficpatrikovom fototipu kože**

		Ficpatrikov fototip kože						Ukupno
		I	II	III	IV	V	VI	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	-	25	37	3	1	-	66
	Struktura (%)	-	37,9	56,1	4,5	1,5	-	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	3	21	40	2	-	-	66
	Struktura (%)	4,6	31,8	60,6	3,0	-	-	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	3	46	77	5	1	-	132
	Struktura (%)	2,3	34,8	58,3	3,8	0,8	-	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema Ficpatrikovom fototipu kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 7).

**Tabela 7. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	4,665 <sup>a</sup>	4	,323
Procenat verovatnoće	6,212	4	,184
Dvostruka linearna veza	0,480	1	,488
Ukupan broj opservacija	132		

a. 6 ćelija (60,0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 0,5.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene prema Ficpatrikovom fototipu kože ( $\chi^2 = 4,665$ ;  $p = 0,323$ ;  $p > 0,05$ ). S obzirom da rezultat poređenja nije statistički značajan, nije neophodno utvrđivati veličinu uticaja pomoću dodatnih koeficijenata.

### 5.1.2.2 Višegodišnja kontinuirana (profesionalna) izloženost UV zračenju

U tabeli 8, prikazana je distribucija ispitanika prema višegodišnjoj kontinuiranoj (profesionalnoj) izloženosti UV zračenju. U POT grupi 50 (75,8%) ispitanika nisu bili profesionalno eksponirani UV zračenju, 4 (6,1%) ispitanika bila su eksponirana do 5 godina, 7 (10,6%) ispitanika 5-10 godina, 2 (3,0%) ispitanika 10-20 godina, a 3 ispitanika (4,5%) duže od 20 godina. U kontrolnoj grupi 54 (81,8%) ispitanika nisu bila profesionalno eksponirana UV zračenju, 4 (6,1%) ispitanika bila su eksponirana 5-10 godina, 2 (3,0%) ispitanika 10-20 godina, a 6 (9,1%) ispitanika duže od 20 godina. Više od dve trećine ispitanika svake od grupa nikada nije bila profesionalno izložena UV zračenju.

**Tabela 8. Distribucija ispitanika (pacijenata) u POT i kontrolnoj grupi prema višegodišnjoj kontinuiranoj (profesionalnoj) izloženosti UV zračenju**

		Profesionalna UV ekspozicija					Ukupno
		Nikada	Do 5 godina	5-10 godina	10-20 godina	Više od 20 godina	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	50	4	7	2	3	66
	Struktura (%)	75,8	6,1	10,6	3,0	4,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	54	-	4	2	6	66
	Struktura (%)	81,8	-	6,1	3,0	9,1	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	104	4	11	4	9	132
	Struktura (%)	78,8	3,0	8,3	3,0	6,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema višegodišnjoj kontinuiranoj (profesionalnoj) izloženosti UV zračenju. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 9).

**Tabela 9. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	5,972 <sup>a</sup>	4	,201
Procenat verovatnoće	7,547	4	,110
Dvostruka linearna veza	0,021	1	,884
Ukupan broj opservacija	132		

a. 6 ćelija (60,0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 2,0.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene prema profesionalnoj UV ekspoziciji ( $\chi^2 = 5,972$ ;  $p = 0,201$ ;  $p > 0,05$ ).

### 5.1.2.3 Intenzivna intermitentna (rekreativna) izloženost sunčevom zračenju

U tabeli 10, prikazana je distribucija ispitanika prema intenzivnoj intermitentnoj (rekreativnoj) izloženosti sunčevom zračenju. U POT grupi 49 (74,2%) ispitanika nikada se nije rekreativno izlagalo sunčevom zračenju, 14 (21,2%) ispitanika činilo je to pre transplantacije, a 3 (4,5%) ispitanika zadržala su naviku rekreativnog izlaganja suncu. U kontrolnoj grupi 36 (54,5%) ispitanika nikada se nije rekreativno izlagalo sunčevom zračenju, 20 (30,3%) ispitanika činilo je to ranije, a 10 (15,2%) ispitanika zadržalo je naviku rekreativnog izlaganja suncu.

**Tabela 10. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema rekreativnoj izloženosti sunčevom zračenju**

		Rekreativna izloženost			Ukupno
		Nikada	Ranije	I dalje	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	49	14	3	66
	Struktura (%)	74,2	21,2	4,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	36	20	10	66
	Struktura (%)	54,5	30,3	15,2	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	85	34	13	132
	Struktura (%)	64,4	25,8	9,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema rekreativnoj izloženosti UV zračenju. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 11).

**Tabela 11. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	6,816 <sup>a</sup>	2	,033
Procenat verovatnoće	7,037	2	,030
Dvostruka linearna veza	6,760	1	,009
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 6,50.



S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema rekreativnoj UV ekspoziciji ( $\chi^2 = 6,816$ ;  $p = 0,033$ ;  $p < 0,05$ ). Pripadnici kontrolne grupe su se značajno više rekreativno izlagali UV zračenju.

#### 5.1.2.4 Izloženost veštačkim izvorima UV zračenja (UV lampe, solarijum)

U tabeli 12, prikazana je distribucija ispitanika prema izloženosti veštačkim izvorima UV zračenja. U POT grupi 62 (94%) ispitanika nisu nikada koristila solarijum, 4 (6%) ispitanika navode upotrebu solarijuma ranije, pre transplantacije, dok niko nije koristio solarijum nakon transplantacije. U kontrolnoj grupi 62 (94%) ispitanika nisu nikada koristila solarijum, 1 (1,5%) ispitanik navodi raniju upotrebu solarijuma, 2 (3%) koriste solarijum do 5 puta godišnje, a 1 (1,5%) ispitanik više od 5 puta godišnje. U svakoj od grupa samo 6% ispitanika je ikada koristila solarijum, i u svim slučajevima radilo se o osobama ženskog pola životne dobi 20 – 49 godina.

**Tabela 12. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema izloženosti veštačkim izvorima UV zračenja**

		Izloženost veštačkim izvorima UV zračenja				Ukupno
		Nikada	Ranije	< 5 puta godišnje	> 5 puta godišnje	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	62	4	-	-	66
	Struktura (%)	94	6	-	-	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	62	1	2	1	66
	Struktura (%)	94	1,5	3	1,5	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	124	5	2	1	132
	Struktura (%)	93,9	3,8	1,5	0,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema izloženosti veštačkim izvorima UV zračenja. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 13).

**Tabela 13. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	4,800 <sup>a</sup>	3	,187
Procenat verovatnoće	6,086	3	,107
Dvostruka linearna veza	0,759	1	,384
Ukupan broj opservacija	132		

a. 6 ćelija (75,0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 0,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene prema izloženosti veštačkim izvorima UV zračenja ( $\chi^2 = 4,800$ ;  $p = 0,187$ ;  $p > 0,05$ ).

#### 5.1.2.5 Solarne opekotine kože u detinjstvu

U tabeli 14, prikazana je distribucija ispitanika prema učestalosti solarnih opekotina kože u detinjstvu. U POT grupi 47 (71,2%) ispitanika negira opekotine od sunca do 18. godine, 18 (27,3%) navodi do pet epizoda opekotina, a 1 (1,5%) ispitanik imao je više od 5 epizoda. U kontrolnoj grupi 45 (68,2%) ispitanika negira opekotine od sunca do 18. godine, 17 (25,7%) navodi do pet epizoda opekotina, a 4 (6,1%) ispitanika imala su više od 5 epizoda. Više od 2/3 ispitanika svake od grupa negira solarne opekotine u detinjstvu, a oko 1/4 ispitanika svake od grupa navodi do 5 epizoda solarnih opekotina u detinjstvu.

**Tabela 14. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema učestalosti solarnih opekotina kože u detinjstvu**

		Učestalost solarnih opekotina u detinjstvu			Ukupno
		Nikada	Do 5	Više od 5	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	47	18	1	66
	Struktura (%)	71,2	27,3	1,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	45	17	4	66
	Struktura (%)	68,2	25,7	6,1	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	92	35	5	132
	Struktura (%)	69,7	26,5	3,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema učestalosti solarnih opekotina kože u detinjstvu. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 15).

**Tabela 15. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	1,872 <sup>a</sup>	2	,392
Procenat verovatnoće	2,000	2	,368
Dvostruka linearna veza	0,626	1	,429
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (33,3%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 2,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 nema statistički značajne razlike među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene po broju solarnih opekotina u detinjstvu ( $\chi^2 = 1,872$ ;  $p = 0,392$ ;  $p > 0,05$ ).

#### 5.1.2.6 Solarne opekotine kože nakon punoletstva

U tabeli 16 je prikazana distribucija ispitanika prema učestalosti solarnih opekotina kože nakon punoletstva. U POT grupi 54 (81,8%) ispitanika negira opekotine od sunca nakon 18. godine, a 12 (18,2%) ispitanika navodi do pet epizoda opekotina, dok niko nije imao više od 5 epizoda solarnih opekotina. U kontrolnoj grupi 46 (69,7%) ispitanika negira opekotine od sunca nakon 18. godine, 16 (24,2%) navodi do pet epizoda opekotina, a 4 (6,1%) ispitanika imala su više od 5 epizoda. Više od 2/3 ispitanika u svakoj od grupa negira solarne opekotine u punoletstvu.

**Tabela 16. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema učestalosti solarnih opekotina kože nakon punoletstva**

		Učestalost solarnih opekotina nakon punoletstva			Ukupno
		Nikada	Do 5	Više od 5	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	54	12	-	66
	Struktura (%)	81,8	18,2	-	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	46	16	4	66
	Struktura (%)	69,7	24,2	6,1	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	100	28	4	132
	Struktura (%)	75,8	21,2	3,0	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema učestalosti solarnih opekotina kože nakon punoletstva. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 17).

**Tabela 17. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	5,211 <sup>a</sup>	2	,074
Procenat verovatnoće	6,759	2	,034
Dvostruka linearna veza	4,181	1	,041
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (33,3%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 2,00.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 ali manja od 0,1 smatramo da je prisutna marginalna statistička razlika među grupama, tj. ispitanici kontrolne grupe imali su marginalno veći broj solarnih opekotina u punoletstvu ( $\chi^2 = 5,211$ ;  $p = 0,074$ ;  $p > 0,05$ ).

### 5.1.2.7 Upotreba sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja

U tabeli 18 je prikazana distribucija ispitanika prema učestalosti upotrebe sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja. U POT grupi 26 (39,4%) ispitanika ne koristi zaštitu od sunčevog zračenja, 23 (34,8%) navodi da je redovno koristi, a 17 (25,8%) zaštitu koristi ponekad. U kontrolnoj grupi 11 (16,7%) ispitanika ne koristi zaštitu od sunčevog zračenja, 25 (37,9%) navodi da je redovno koristi, a 30 (45,4%) zaštitu koristi ponekad.

**Tabela 18. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema učestalosti upotrebe sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja**

		Učestalost upotrebe sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja			Ukupno
		Nikada	Redovno	Ponekad	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	26	23	17	66
	Struktura (%)	39,4	34,8	25,8	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	11	25	30	66
	Struktura (%)	16,7	37,9	45,4	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	37	48	47	132
	Struktura (%)	28,0	36,4	35,6	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema učestalosti upotrebe sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 19).

**Tabela 19. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	9,760 <sup>a</sup>	2	,008
Procenat verovatnoće	9,986	2	,007
Dvostruka linearna veza	9,347	1	,002
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 18,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema učestalosti upotrebe sredstava za zaštitu od sunčevog zračenja ( $\chi^2 = 9,760$ ;  $p = 0,008$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da pripadnici kontrolne grupe više koriste sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja. Značajno veći broj pripadnika POT grupe nikada nije koristilo sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja ili ih ponekad koristi, dok je gotovo ujednačen broj onih pripadnika obe grupe koji redovno koriste zaštitna sredstva.

#### 5.1.2.8 Pozitivna porodična anamneza malignih tumora kože

U tabeli 20 je prikazana distribucija ispitanika prema porodičnoj anamnezi malignih tumora kože. U POT grupi 65 (98,5%) ispitanika negira maligne tumore kože kod bliskih srodnika, dok je samo kod 1 (1,5%) ispitanika porodična anamneza pozitivna. U kontrolnoj grupi 59 (89,4%) ispitanika negira maligne tumore kože kod bliskih srodnika, dok je kod 7 (10,6%) ispitanika porodična anamneza pozitivna.

**Tabela 20. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema porodičnoj anamnezi malignih tumora kože**

		Porodična anamneza malignih tumora kože		Ukupno
		Ne	Da	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	65	1	66
	Struktura (%)	98,5	1,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	59	7	66
	Struktura (%)	89,4	10,6	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	124	8	132
	Struktura (%)	93,9	6,1	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema porodičnoj anamnezi malignih tumora kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 21).

**Tabela 21. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	4,790 <sup>a</sup>	1	,029
Procenat verovatnoće	5,352	1	,021
Dvostruka linearna veza	4,754	1	,029
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (50%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 4,0.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema porodičnoj anamnezi malignih tumora kože  $\chi^2 = 4,790$ ;  $p = 0,029$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da su pripadnici kontrolne grupe značajno češće imali bliske srodnike sa malignim tumorima kože.

### 5.1.2.9 Pozitivna lična anamneza malignih tumora kože

U tabeli 22 je prikazana distribucija ispitanika prema ličnoj anamnezi malignih tumora kože. U POT grupi 62 (95,5%) ispitanika negiraju maligne tumore kože u ranijoj ličnoj anamnezi, dok su 4 (4,5%) ispitanika imala maligni tumor kože u prethodnih 5 godina, a nakon transplantacije, pa su PH preparati ovih tumora uključeni u dalje istraživanje. U kontrolnoj grupi 57 (86,4%) ispitanika negira maligne tumore kože u ličnoj anamnezi, dok je 9 (13,6%) ispitanika imalo maligni tumor kože pre uključivanja u grupu, ali PH preparati ovih tumora nisu obavezno bili predmet istraživanja već je dalje analizirana samo poslednja ekscidirana lezija bez obzira na vrstu.

**Tabela 22. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema ličnoj anamnezi malignih tumora kože**

		Lična anamneza malignih tumora kože		Ukupno
		Ne	Da	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	62	4	66
	Struktura (%)	95,5	4,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	57	9	66
	Struktura (%)	86,4	13,6	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	119	13	132
	Struktura (%)	90,2	9,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema ličnoj anamnezi malignih tumora kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 23).

**Tabela 23. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	2,133 <sup>a</sup>	1	,144
Procenat verovatnoće	2,184	1	,139
Dvostruka linearna veza	2,117	1	,146
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 6,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 smatramo da ne postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa su ujednačene prema ličnoj anamnezi malignih tumora kože ( $\chi^2 = 2,133$ ;  $p = 0,144$ ;  $p > 0,05$ ).

#### 5.1.2.10 Konzumiranje alkohola

U tabeli 24 je prikazana distribucija ispitanika prema učestalosti konzumiranja alkohola. U POT grupi 29 (43,9%) ispitanika nikada nije konzumiralo alkohol, 23 (34,9%) ispitanika je uzimalo alkohol do transplantacije, 14 (21,2%) ispitanika uzima do 7 alkoholnih jedinica nedeljno, dok niko ne uzima više od 7 alkoholnih jedinica nedeljno. U kontrolnoj grupi 26 (39,4%) ispitanika nikada nije konzumiralo alkohol, 8 (12,1%) je to činilo ranije, 30 (45,5%) uzima do 7 alkoholnih jedinica nedeljno, dok 2 (3,0%) ispitanika uzimaju više od 7 alkoholnih jedinica nedeljno.

**Tabela 24. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema učestalosti konzumiranja alkohola**

		Učestalost konzumiranja alkohola				Ukupno
		Nikada	Ranije	Do 7 nedeljno	Više od 7 nedeljno	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	29	23	14	-	66
	Struktura (%)	43,9	34,9	21,2	-	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	26	8	30	2	66
	Struktura (%)	39,4	12,1	45,5	3,0	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	55	31	44	2	132
	Struktura (%)	41,7	23,5	33,3	1,5	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema učestalosti konzumiranja alkohola. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 25).



**Tabela 25. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	15,240 <sup>a</sup>	3	,002
Procenat verovatnoće	16,462	3	,001
Dvostruka linearna veza	4,924	1	,026
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (25%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 1,00.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema učestalosti konzumiranja alkohola ( $\chi^2 = 15,240$ ;  $p = 0,002$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da pripadnici kontrolne grupe češće konzumiraju alkohol.

#### 5.1.2.11 Pušenje

U tabeli 26 je prikazana distribucija ispitanika prema konzumiranju cigareta. U POT grupi 33 (50,0%) ispitanika su nepušači, 21 (31,8%) su bivši pušači, a 12 (18,2%) su aktivni pušači. U kontrolnoj grupi 33 (50,0%) ispitanika su nepušači, 12 (18,2%) su bivši pušači, a 21 (31,8%) su aktivni pušači. Pripadnici kontrolne grupe su nešto češće aktivni pušači, dok je broj onih ispitanika koji nikada nisu pušili izjednačen i čini 50% u svakoj od grupa.

**Tabela 26. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema konzumiranju cigareta**

		Konzumiranje cigareta			Ukupno
		Nepušač	Bivši pušač	Aktivni pušač	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	33	21	12	66
	Struktura (%)	50,0	31,8	18,2	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	33	12	21	66
	Struktura (%)	50,0	18,2	31,8	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	66	33	33	132
	Struktura (%)	50,0	25,0	25,0	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema učestalosti konzumiranja cigareta. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 27).

**Tabela 27. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	4,909 <sup>a</sup>	2	,086
Procenat verovatnoće	4,972	2	,083
Dvostruka linearna veza	0,886	1	,347
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 16,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti veća od 0,05 ali manja od 0,1 smatramo da je prisutna marginalna statistička razlika među grupama, tj. ispitanici kontrolne grupe marginalno učestalije konzumiraju cigarete ( $\chi^2 = 4,909$ ;  $p = 0,086$ ;  $p > 0,05$ ).

#### 5.1.2.12 Pregled kompletne kože

U tabeli 28 je prikazana distribucija ispitanika prema ranije urađenom pregledu kompletne kože. U POT grupi pre uključivanja u istraživanje pregled kompletne kože imalo je samo 7 (10,6%) ispitanika, 4 tokom regrutacije radi služenja vojnog roka i 3 ispitanika nakon ekscizije malignog tumora. U kontrolnoj grupi pre uključivanja u istraživanje pregled kompletne kože imalo je 38 (57,6%) ispitanika.

**Tabela 28. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema ranije urađenom pregledu kompletne kože**

		Raniji pregled kompletne kože		Ukupno
		Ne	Da	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	59	7	66
	Struktura (%)	89,4	10,6	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	28	38	66
	Struktura (%)	42,4	57,6	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	87	45	132
	Struktura (%)	65,9	34,1	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema ranije urađenom pregledu kompletne kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 29).

**Tabela 29. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	32,501 <sup>a</sup>	2	,000
Procenat verovatnoće	35,118	2	,000
Dvostruka linearna veza	31,788	1	,000
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (33,3%) imaju očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 0,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema ranije urađenom pregledu kompletne kože ( $\chi^2 = 32,501$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da je više ispitanika kontrolne imalo pregled kompletne kože.

### 5.1.2.13 Informisanost o merama prevencije karcinoma kože

U tabeli 30 je prikazana distribucija ispitanika prema informisanosti o merama prevencije karcinoma kože. U POT grupi 40 (60,6%) ispitanika nisu nikada informisani o merama prevencije, 18 (27,3%) informisani su indirektno putem medija, a samo 8 (12,1%) direktno od strane lekara. U kontrolnoj grupi 21 (31,8%) ispitanika nisu nikada informisani o merama prevencije, 22 (33,3%) informisani su indirektno putem medija, a 23 (34,8%) direktno od strane lekara.

**Tabela 30. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema informisanosti o merama prevencije karcinoma kože**

		Informisanost o merama prevencije			Ukupno
		Ne	Indirektno	Od lekara	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	40	18	8	66
	Struktura (%)	60,6	27,3	12,1	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	21	22	23	66
	Struktura (%)	31,8	33,3	34,8	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	61	40	31	132
	Struktura (%)	46,2	30,3	23,5	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema informisanosti o merama prevencije karcinoma kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 31).

**Tabela 31. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	13,576 <sup>a</sup>	2	,001
Procenat verovatnoće	13,990	2	,001
Dvostruka linearna veza	13,468	1	,000
Ukupan broj opservacija	132		

a. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 15,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika među grupama, tj. POT i kontrolna grupa se razlikuju prema informisanosti o merama prevencije karcinoma kože ( $\chi^2 = 13,576$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da je više ispitanika kontrolne grupe informisano o merama prevencije, i to upravo od strane lekara.

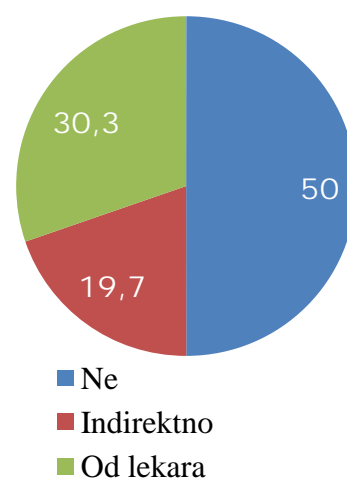
### 5.1.2.14 Informisanost o riziku nastanka malignih tumora kože

U tabeli 32 i na grafikonu 1 prikazana je distribucija ispitanika prema informisanosti o povećanom riziku nastanka malignih tumora kože. Ispitanici POT grupe posebno su pitani da li su informisani o tome da pripadaju grupi osoba sa povećanim rizikom nastanka karcinoma kože: 33 (50%) ispitanika nije imala informaciju o postojanju povećanog rizika, 13 (19,7%) ispitanika upoznata je indirektno, a 20 (30,3%) ispitanika dobilo je ovu informaciju od svog lekara.

**Tabela 32. Informisanost o povećanom riziku kod ispitanika POT grupe**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
Ne	33	50,0	50,0	50,0
Indirektno	13	19,7	19,7	69,7
Od lekara	20	30,3	30,3	100,0
Ukupno	66	100,0	100,0	

**Grafikon 1.**



## 5.1.3 Rezultati analize medicinske dokumentacije

### 5.1.3.1 Opšte napomene o ispitanicima POT grupe

Prema internoj evidenciji, na Klinici za nefrologiju i imunologiju Kliničkog Centra Vojvodine prve transplantacije bubrega izvršene su u maju 1986. godine. Do 2015. godine transplantirano je 230 pacijenata, od kojih je 71 (30,9%) do početka istraživanja preminulo. Od ostalih 159 transplantiranih pacijenata, 59 (37,1%) je uključeno u ovu studiju, uz još 7 pacijenata koji su transplantirani van Novog Sada, a redovno se kontrolišu u Kliničkom Centru Vojvodine.

### 5.1.3.2 Osnovno oboljenje bubrega ispitanika POT grupe

Osnovno oboljenje bubrega (tabela 33 i grafikon 2) od postavljanja dijagnoze do započinjanja dijalize kod ispitanika POT grupe prosečno je trajalo 7,67 godina (Mediana 5,5 god; SD = 7,034; raspon 0-31 god.), a pacijenti su do transplantacije

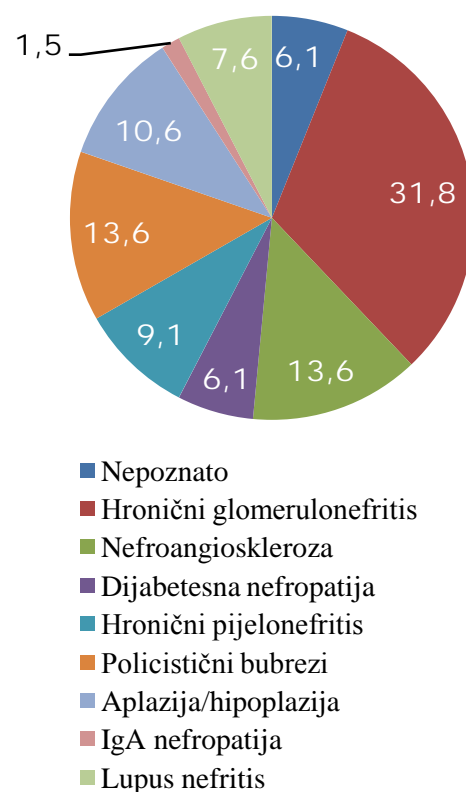
prosečno bili na dijalizi tokom 4,54 godine (Mediana 2,62, SD = 5,393; opseg 0-25 god).

Prosečna životna dob ispitanika u momentu transplantacije iznosila je 42,5 godina (Mediana 41,25; SD 10,74 godina; opseg 20 – 63 godine).

**Tabela 33. Osnovno oboljenje bubrega kod ispitanika POT grupe**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Nepoznato</b>	4	6,1	6,1	6,1
<b>Hronični glomerulonefritis</b>	21	31,8	31,8	37,9
<b>Nefroangioskleroza</b>	9	13,6	13,6	51,5
<b>Dijabetesna nefropatija</b>	4	6,1	6,1	57,6
<b>Hronični pijelonefritis</b>	6	9,1	9,1	66,7
<b>Policistični bubrezi</b>	9	13,6	13,6	80,3
<b>Aplazija/hipoplazija</b>	7	10,6	10,6	90,9
<b>IgA nefropatija</b>	1	1,5	1,5	92,4
<b>Lupus nefritis</b>	5	7,6	7,6	100,0
<b>Ukupno</b>	66	100,0	100,0	

**Grafikon 2.**



### 5.1.3.3 Poreklo transplantiranog bubrega

U tabeli 34 i na grafikonu 3 prikazana je distribucija ispitanika prema poreklu transplantiranog bubrega.

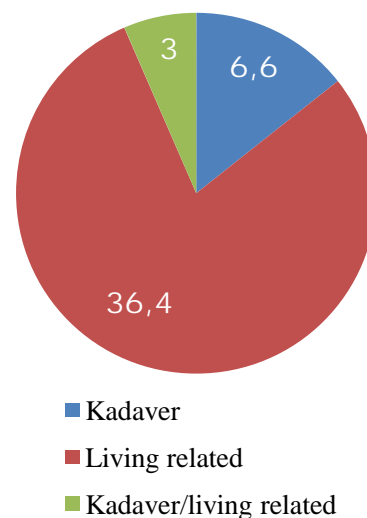
Ukupno 40 (60,6%) ispitanika POT grupe imalo je isključivo kadaveričnu transplantaciju bubrega, 24 (36,4%) ispitanika dobilo je bubrege od živog srodnika ("living related"), a 2 (3,0%) ispitanika imala su po dve transplantacije bubrega – kadaveričnu i „living related“. Jedan bolesnik dobio je najpre bubrege od oca, ali je zbog otkazivanja grafta nakon 25 godina urađena kadaverična transplantacija. Kod

drugog pacijenta došlo je do odbacivanja kadaveričnog bubrega, pa je sledeći donor bila majka.

**Tabela 34. Poreklo transplantiranog bubrega kod ispitanika POT grupe**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Kadaver</b>	40	60,6	60,6	60,6
<b>Living related</b>	24	36,4	36,4	97,0
<b>Kadaver/living related</b>	2	3,0	3,0	100,0
<b>Ukupno</b>	66	100,0	100,0	

**Grafikon 3.**



#### 5.1.3.4 Indukciona terapija u POT grupi

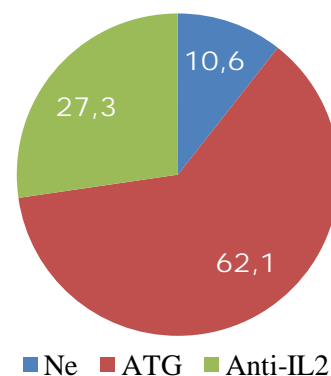
U tabeli 35 i na grafikonu 4 prikazana je distribucija ispitanika prema sprovođenju indukcione terapije.

Od 2003. godine na Klinici za nefrologiju i imunologiju Kliničkog Centra Vojvodine se perioperativno rutinski sprovodi indukciona terapija jednim od dva raspoloživa modaliteta: antitimocitni globulin (ATG) ili monoklonska antitela (anti-IL2).

**Tabela 35. Indukciona terapija kod ispitanika POT grupe**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Ne</b>	7	10,6	10,6	10,6
<b>ATG</b>	41	62,1	62,1	72,7
<b>Anti-IL2</b>	18	27,3	27,3	100,0
<b>Ukupno</b>	66	100,0	100,0	

**Grafikon 4**



### 5.1.3.5 Imunosupresivna terapija održavanja u POT grupi

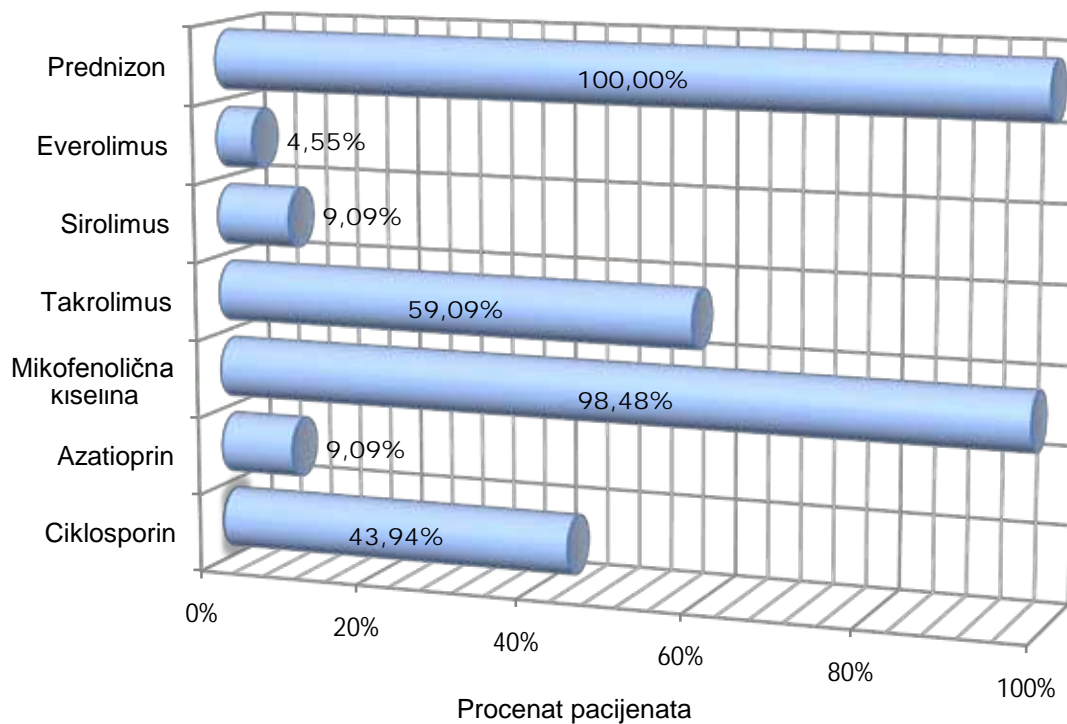
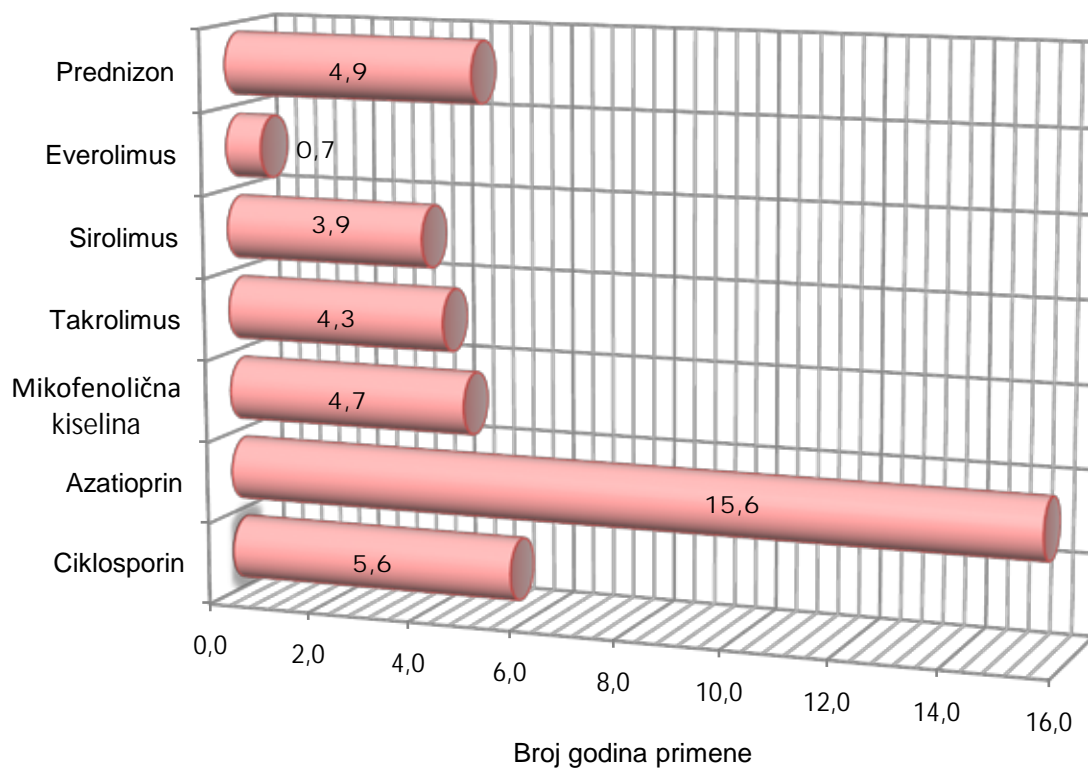
Od momenta transplantacije bubrega ispitanici POT grupe primali su kombinovanu imunosupresivnu terapiju prosečnog trajanja 58,62 meseca (Mediana 43,5; SD = 61,557; opseg 2-399 meseci) ili 4,89 god., (Mediana 3,63; SD = 5,13; opseg 0,8 – 33,25 god). Distribucija i prosečna dužina primene pojedinih imunosupresiva predstavljeni su u grafikonima 5 i 6.

Imunosupresivi su ordinirani u trojnim kombinacijama: ciklosporin ili takrolimus, u kombinaciji sa mikofenolat mofetilom ili mikofenolat natrijumom (retko azatioprinom), a treću komponentu činili su kortikosteroidni preparati, prednizon ili metilprednizolon. Mali broj pacijenata je, uglavnom nakon dijagnostikovanog tumora, poslednjih godina umesto ciklosporina i takrolimusa lečen sirolimusom ili everolimusom.

Ciklosporinom je lečeno 29 (43,9%) pacijenata, prosečnom kumulativnom dozom 363,66 grama, u prosečnom trajanju od 66,86 meseci (5,6 godina). Azatioprinom je lečeno 6 (9,1%) pacijenata, prosečnom kumulativnom dozom 346,5 gr u prosečnom trajanju od 186,67 meseci (15,6 godina). Samo mikofenolat mofetilom je lečeno 56 (84,8%) pacijenata, prosečnom kumulativnom dozom 2261,12 gr. Mikofenolat natrijumom su lečena 22 (33,3%) pacijenta, prosečnom kumulativnom dozom 901,62 gr, od čega 9 pacijenata samo mikofenolat natrijum, a 13 pacijenata i mikofenolat mofetilom i mikofenolat natrijumom. Ukupno je dakle 65 (98,5%) pacijenata lečeno mikofenoličnom kiselinom, prosečnom kumulativnom dozom 2.253,20 gr u prosečnom trajanju od 56,82 meseca (4,7 godina). Takrolimusom je lečeno 39 (59,1%) pacijenata, prosečnom kumulativnom dozom 4,52 gr u prosečnom trajanju od 51,87 meseci (4,3 godine). Sirolimusom je lečeno 6 (9,1%) pacijenata, prosečnom kumulativnom dozom 2,09 gr u prosečnom trajanju od 46,4 meseca (3,9 godina). Everolimusom su lečena 3 (4,5%) pacijenta, prosečnom kumulativnom dozom 0,36 gr u prosečnom trajanju od 8 meseci (0,7 godina).

Svi pacijenti POT grupe (66 pacijenata, tj. 100%) lečeni su prednizonom ili metilprednizonom (koji je preračunat u ekvivalent prednizona), pa je prosečna kumulativna doza prednizona iznosila 10,73 gr u prosečnom trajanju terapije od 58,62 meseca (4,9 godina).



**Grafikon 5. Distribucija primene imunosupresiva u POT grupi****Grafikon 6. Period primene imunosupresiva u POT grupi**

### 5.1.3.6 Pridružena oboljenja kod ispitanika obe grupe

U tabeli 36 prikazana je distribucija ispitanika prema vrsti kardiološkog oboljenja, dok je u tabeli 37 prikazana distribucija ispitanika prema tome da li boluju od diabetes mellitusa.

U POT grupi 9 (13,6%) ispitanika nije imalo pridružena kardiološka oboljenja, 44 (66,7%) ispitanika bolovalo je od arterijske hipertenzije, 1 (1,5%) ispitanik od aritmije, 11 (16,7%) od kombinacije arterijske hipertenzije i hiperlipoproteinemije, a 1 (1,5%) od kombinacije sva tri navedena oboljenja; 6 (9,1%) ispitanika bolovalo je od diabetes mellitusa, dok 60 (90,9%) ispitanika nije imalo dijabet.

U kontrolnoj grupi 52 (78,8%) ispitanika nisu imala pridružena kardiološka oboljenja, 10 (15,2%) ispitanika bolovalo je od arterijske hipertenzije, 2 (3,0%) ispitanika od hiperlipoproteinemije i 2 ispitanika (3,0%) od kombinacije arterijske hipertenzije i hiperlipoproteinemije; 5 (7,6%) ispitanika bolovalo je od diabetes mellitusa, dok 61 (92,4%) ispitanika nije imao dijabet.

**Tabela 36. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema vrsti kardioloških oboljenja**

		Kardiološka oboljenja						Ukupno
		Nema	HTA	HLP	Aritmija	HTA+HLP	HTA+HLP +aritm	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	9	44	-	1	11	1	66
	Struktura (%)	13,6	66,7	-	1,5	16,7	1,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	52	10	2	-	2	-	66
	Struktura (%)	78,8	15,2	3,0	-	3,0	-	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	61	54	2	1	13	1	132
	Struktura (%)	46,2	40,9	1,5	0,8	9,8	0,8	100

**Tabela 37. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema prisustvu diabetes mellitusa**

		Diabetes mellitus		Ukupno
		Nema	Ima	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	60	6	66
	Struktura (%)	90,9	9,1	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	61	5	66
	Struktura (%)	92,4	7,6	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	121	11	132
	Struktura (%)	91,7	8,3	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa pacijenata i kontrolna grupa povezane prema broju pridruženih kardioloških oboljenja i po broju obolelih od diabetes mellitusa. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 38).

**Tabela 38. Pirsonov hi-kvadrat test**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>Pridružena kardiološka oboljenja</b>	Pirsonov hi-kvadrat	61,950 <sup>a</sup>	5	,000
	Procenat verovatnoće	69,031	5	,000
	Dvostruka linearna veza	27,376	1	,000
	Ukupan broj opservacija	132		
<b>Diabetes mellitus</b>	Pirsonov hi-kvadrat	0,099 <sup>b</sup>	1	,753
	Procenat verovatnoće	0,099	1	,753
	Dvostruka linearna veza	0,098	1	,754
	Ukupan broj opservacija	132		

a. 6 ćelija (50%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 0,50.

b. 0 ćelija (0%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 5,50.

S obzirom da je u konkretnom slučaju veličina signifikantnosti manja od 0,05 smatramo da postoji statistički značajna razlika između grupa ( $\chi^2 = 61,950$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) u smislu da su pripadnici POT grupe izrazito značajno češće bolovali od pridruženih kardioloških oboljenja, dok su grupe ujednačene (između grupa ne postoji

statistički značajna razlika) po broju obolelih od dijabetesa ( $\chi^2 = 0,099$ ;  $p = 0,753$ ;  $p > 0,05$ ).

#### 5.1.4 Rezultati kliničkog dermatološkog i dermoskopskog pregleda

##### 5.1.4.1 Prisustvo virusnih oboljenja kože

U tabeli 39 prikazana je distribucija ispitanika prema prisustvu virusnih oboljenja kože.

**Tabela 39. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema prisustvu virusnih oboljenja kože**

		Virusna oboljenja kože					Ukupno
		Ne	Veruke (prilog 5)	Moluske (Prilog 6)	H.zoster	H.simplex	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	61	4	1	-	-	66
	Struktura (%)	92,4	6,1	1,5	-	-	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	63	-	-	1	2	66
	Struktura (%)	95,5	-	-	1,5	3,0	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	124	4	1	1	2	132
	Struktura (%)	93,9	3,0	0,8	0,8	1,5	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema prisustvu virusnih oboljenja kože. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 40).

**Tabela 40. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	0,532 <sup>a</sup>	1	,466
Procenat verovatnoće	0,538	1	,463
Dvostruka linearna veza	0,528	1	,467
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (50%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 4,0.

Iako je više od 90% ispitanika obe grupe bilo bez manifestacija virusnih dermatoza i nije uočena statistički značajna razlika u broju ispitanika sa virusnim oboljenjima kože ( $\chi^2 = 0,532$ ;  $p = 0,466$ ;  $p > 0,05$ ), uočava se razlika u etiologiji virusnih oboljenja. U POT grupi bilo je infekcija humanima papilloma virusima (Prilog 5) i poxvirusom (Prilog 6), a u kontrolnoj humanim herpes virusom i varicella zoster virusom.

#### 5.1.4.2 Prisustvo dermatomikoza

U tabeli 41 prikazana je distribucija ispitanika prema prisustvu dermatomikoza.

U POT grupi 59 (89,4%) ispitanika nije imalo klinički manifestne dermatomikoze, 3 (4,5%) ispitanika imala su interdigitalnu tineu, 2 (3,0%) ispitanika imalo je pityriasis versicolor (Prilog 7), a po 1 (1,5%) ispitanik imao je aksilarnu trihomikoza i submamarni kandidomicetični dermatitis. U kontrolnoj grupi niko od ispitanika nije imao klinički manifestne dermatomikoze.

**Tabela 41. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema prisustvu dermatomikoza**

		Prisustvo dermatomikoza					Ukupno
		Ne	Interdigitalna tineu	Pityriasis versicolor	Aksilarna trihomikoza	Submamarni kandidomicetični dermatitis	
<b>POT grupa</b>	Broj ispitanika	59	3	2	1	1	66
	Struktura (%)	89,4	4,5	3,0	1,5	1,5	100
<b>Kontrolna grupa</b>	Broj ispitanika	66	-	-	-	-	66
	Struktura (%)	100,0	-	-	-	-	100
<b>Ukupno</b>	Broj ispitanika	125	3	2	1	1	132
	Struktura (%)	94,6	2,3	1,5	0,8	0,8	100

Nakon dobijenih rezultata, potrebno je ispitati da li su dve grupe pacijenata: POT grupa i kontrolna grupa pacijenata ujednačene prema prisustvu dermatomikoza. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test (tabela 42).

**Tabela 42. Pirsonov hi-kvadrat test**

	Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
Pirsonov hi-kvadrat	7,392 <sup>a</sup>	1	,007
Procenat verovatnoće	10,096	1	,001
Dvostruka linearna veza	7,336	1	,007
Ukupan broj opservacija	132		

a. 2 ćelije (50%) ima očekivanu učestalost manju od 5. Minimum očekivana učestalost je 3,50.

Među grupama je prisutna statistički značajna razlika prisutva dermatomikoza ( $\chi^2 = 7,392$ ;  $p = 0,007$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 5.1.4.3 Prisustvo drugih oboljenja kože

U POT grupi 51 (77,4%) ispitanika nije imalo druga pridružena oboljenja kože, 5 (7,6%) ispitanika imalo je akne/folikulitis, 3 (4,5%) ispitanik seboroični dermatitis, 2 (3,0%) alopeciju, a po 1 (1,5%) ispitanik melazmu, atopijski dermatitis, pilarnu keratozu, vaskulitis i hiperhidrozu.

U kontrolnoj grupi 52 (79%) ispitanika nisu imala druga pridružena oboljenja kože, 2 (3,0%) ispitanika imala su ekcem, a po 1 (1,5%) ispitanik atopijski dermatitis, folikularnu keratozu, hronični eritemski lupus, vulgarni pemfigus, akne, limfomatoidnu papulozu, papulopustuloznu rosaceu, hroničnu lihenoidnu pitirijazu, facijalni granulom, pitiriasis rubra pilaris, psorijazu, Morbus von Recklinghausen.

#### 5.1.5 Analiza histopatološkog pregleda bioptiranih/ekscidiranih lezija

U tabeli 43 prikazana je distribucija ispitanika POT grupe prema rezultatima histopatološkog pregleda bioptiranih/ekscidiranih lezija.

**Tabela 43. Distribucija ispitanika u POT grupi prema rezultatima histopatološkog pregleda bioptiranih/ekscidiranih lezija**

	Broj ispitanika	Struktura (%)	
<b><i>Urađena biopsija</i></b>			
Ne	45	68,2	
Da	21	31,8	
Ukupno	66	100,0	
<b><i>Broj bioptiranih lezija</i></b>	Broj ispitanika	Broj lezija	Struktura (%)
Nijedna	45	-	68,2
1	10	10	15,2
2	10	20	15,2
3	1	3	1,5
Ukupno	66	33	100,0
<b><i>Prisustvo premalignih i malignih lezija</i></b>	Broj ispitanika	Struktura (%)	
Nema	54	81,8	
Ima	12	18,2	
Ukupno	66	100,0	
<b><i>Broj malignih lezija</i></b>	Broj ispitanika	Broj lezija	Struktura (%)
Nijedna	58	0	87,9
1	6	6	9,1
2	2	4	3,0
Ukupno	66	10	100,0

Kod 17 (25,7%) ispitanika POT grupe je tokom studije bioptirano/ekscidirano ukupno 28 lezija, dok je kod 4 (6,1%) ispitanika pre započinjanja studije bilo ekscidirano ukupno 5 lezija, a koje su uključene u ispitivanje jer pripadaju materijalu dostupnom za analizu (starosti do 5 godina). Prosečna životna dob u trenutku transplantacije u ovoj podgrupi POT populacije iznosi 38, 36 godina, a prosečno trajanje imunosupresije 87,06 meseci.

Ukupno je, dakle, u POT grupi kod 21 (31,8%) pacijenta urađena biopsija/ekscizija ukupno 33 lezije, od čega su kod 12 (18,2%) pacijenata ukupno 15 lezija (u momentu ispitivanja ili u prethodnih 5 godina, a nakon transplantacije) predstavljale histološki

potvrđene premaligne i maligne lezije. Kod 9 (13,6%) pacijenata bila je prisutna solitarna, a kod 3 (4,5%) pacijenta po 2 premaligne/maligne lezije (kod 1 pacijenta 2 DN, kod jedne pacijentkinje 2 SCK i kod 1 pacijenta 1 SCK i 1 BCK). Lokalizacija bioptiranih/ekscidiranih lezija prikazana je u tabeli 44.

**Tabela 44. Prikaz lokalizacije ekscidiranih lezija**

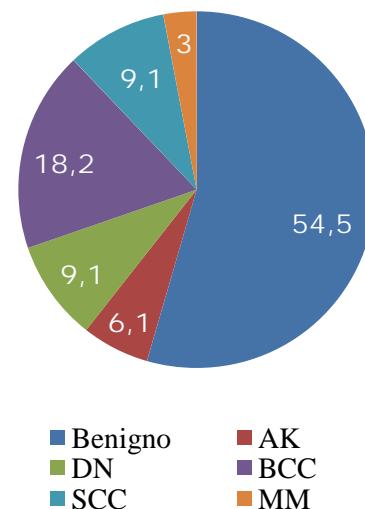
		<b>Benigno</b>	<b>AK</b>	<b>DN</b>	<b>BCC</b>	<b>SCC</b>	<b>MM</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Glava</b>	Broj lezija	7	2	0	3	1	1	14
	% unutar lokalizacije	50,0	14,3	0	21,4	7,1	7,1	100,0
	% unutar grupe lezija	38,9	100,0	0	50,0	33,3	100,0	<b>42,4</b>
<b>Trup</b>	Broj lezija	8	0	3	3	0	0	14
	% unutar lokalizacije	57,1	0	21,4	21,4	0	0	100,0
	% unutar grupe lezija	44,4	0	100,0	50,0	0	0	<b>42,4</b>
<b>Gornji ekstremiteti</b>	Broj lezija	2	0	0	0	0	0	2
	% unutar lokalizacije	100,0	0	0	0	0	0	100,0
	% unutar grupe lezija	11,1	0	0	0	0	0	<b>6,1</b>
<b>Donji ekstremiteti</b>	Broj lezija	1	0	0	0	2	0	3
	% unutar lokalizacije	33,3	0	0	0	66,7	0	100,0
	% unutar grupe lezija	5,6	0	0	0	66,7	0	<b>9,1</b>
<b>Ukupno</b>	Broj lezija	18	2	3	6	3	1	33
	% unutar lokalizacije	54,5	6,1	9,1	18,2	9,1	3,0	100,0
	% unutar grupe lezija	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>

U tabeli 45 i na grafikonu 7 prikazana je distribucija ispitanika prema broju registrovanih premalignih i malignih lezija kože, dok je u tabeli 46 i na grafikonu 8 prikazana distribucija isključivo malignih lezija kože.

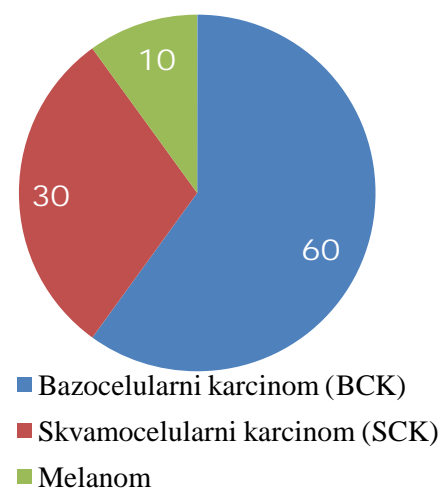


**Tabela 45. Distribucija ispitanika POT grupe prema broju premalignih i malignih lezija**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Benigno</b>	18	54,5	54,5	54,5
<b>AK</b>	2	6,1	6,1	60,6
<b>DN</b>	3	9,1	9,1	69,7
<b>BCC</b>	6	18,2	18,2	87,9
<b>SCC</b>	3	9,1	9,1	97,0
<b>MM</b>	1	3,0	3,0	100,0
<b>Ukupno</b>	33	100,0	100,0	

**Grafikon 7.****Tabela 46. Distribucija malignih lezija**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Bazocelularni karcinom (BCK)</b>	6	60,0	60,0	60,0
<b>Skvamocelularni karcinom (SCK)</b>	3	30,0	30,0	90,0
<b>Melanom</b>	1	10,0	10,0	100,0
<b>Ukupno</b>	10	100,0	100,0	

**Grafikon 8.**

Registrovano je 5 premalignih lezija (2 AK i 3 DN) i 10 malignih lezija, od čega: 1 (10%) MM, 3 SCK (30%) i 6 BCK (60%).

U POT grupi učestalost MM je 1,5% (1/66), učestalost SCK 4,5% (3/66), a učestalost BCK je 9,1% (6/66).

U nastavku je prikazana distribucija malignih tumora kože prema polu i životnoj dobi ispitanika u POT populaciji.

**Tabela 47. Distribucija malignih tumora kože u POT populaciji prema polu i životnoj dobi ispitanika**

	Muškarci			Žene			Ukupno
	20-39	40-59	>60	20-39	40-59	>60	
<b>MM</b>	1	0	0	0	0	0	1
<b>SCK</b>	0	0	1	0	2	0	3
<b>BCK</b>	0	3	3	0	0	0	6
<b>Ukupno</b>	1	3	4	0	2	0	10

Kod POT ispitanika životne dobi 20-39 godina 5% imalo je melanom, 0% skvamocelularni karcinom i 0% bazocelularni karcinom. Kod POT ispitanika životne dobi 40-59 godina učestalost melanoma je 0%, 3,03% ispitanika imalo je skvamocelularni karcinom, a 9,09% bazocelularni karcinom. Kod POT ispitanika životne dobi preko 60 godina učestalost melanoma je 0%, skvamocelularnog karcinoma 7,7%, a bazocelularnog karcinoma 23,1%.

U tabeli 48 prikazane su karakteristike podgrupe POT ispitanika sa premalignim i malignim lezijama kože u smislu anamnestičkih faktora rizika, uz napomenu da pozitivna lična anamneza u svakom od slučajeva označava maligni tumor nastao nakon transplantacije ali uključen u studiju jer je bio dostupan u arhivi, dok su u tabeli 49 prikazane karakteristike iste podgrupe POT ispitanika u smislu osnovnog oboljenja i preduzete terapije.

**Tabela 48. Karakteristike podgrupe POT ispitanika sa premalignim i malignim lezijama kože u smislu anamnestičkih faktora rizika**

Pacijent broj	Pol	Starost u trenutku ekscizije	PH lezije	Fototip kože	Profesionalna UV ekscpozicija	Rekreativna UV ekscpozicija	Ekscpozicija arteficialnim UV izvorima	Solarne opekotine u detinjstvu	Solarne opekotine u punoletstvu	Primena zaštitnih sredstava	Maligni tumori kože u porodici	Maligni tumori kože u ličnoj anamezi	Raniji pregled kompletne kože	Informisanost o merama prevencije	Informisanost o povećanom riziku	Pušenje	Konzumiranje alkohola
1	M	67	BCK	2	ne	nikada	nikada	ne	ne	ponekad	da	da	da	indirektno	indirektno	nepušač	do 7 jedin/ ned
2 Prilog br. 8	M	35	MM	3	ne	nikada	nikada	ne	ne	nikad	ne	da	da	indirektno	indirektno	nepušač	nikada
3	M	61	BCK	2	>20 god.	ranije	nikada	ne	ne	nikad	ne	ne	ne	ne	ne	bivši pušač	nikada
4 Prilog br. 9	M	48	BCK	2	ne	nikada	nikada	do 5	ne	nikad	ne	ne	ne	indirektno	direktno	bivši pušač	ranije
5 Prilog br. 10	M	57	AK	3	5-10 god.	nikada	nikada	ne	ne	ponekad	ne	ne	ne	ne	ne	nepušač	ranije
6 Prilog br. 7	M	33	DN	2	ne	nikada	nikada	do 5	do 5	uvek	ne	ne	ne	indirektno	ne	nepušač	ranije
7	Ž	28	DN	3	ne	nikada	nikada	ne	ne	uvek	ne	ne	ne	ne	ne	nepušač	ranije
7	Ž	28	DN	3	ne	nikada	nikada	ne	ne	uvek	ne	ne	ne	ne	ne	nepušač	ranije
8	Ž	44	SCK	3	ne	ranije	nikada	ne	ne	uvek	ne	da	da	indirektno	direktno	nepušač	do 7 jedin/ ned
8	Ž	44	SCK	3	ne	ranije	nikada	ne	ne	uvek	ne	da	da	indirektno	direktno	nepušač	do 7 jedin/ ned
9 Prilog br. 11	M	56	BCK	2	ne	nikada	nikada	do 5	ne	nikad	ne	ne	ne	indirektno	indirektno	bivši pušač	ranije
10 Prilog br. 12	Ž	51	AK	2	ne	nikada	nikada	ne	do 5	nikad	ne	ne	ne	ne	ne	bivši pušač	nikada
11 Prilog br. 13	M	52	BCK	2	>20 god.	nikada	nikada	do 5	ne	nikad	ne	da	ne	ne	ne	bivši pušač	ranije
12 Prilog br. 14	M	64	SCK	3	5-10 god.	ranije	nikada	ne	ne	nikad	ne	ne	ne	ne	ne	nepušač	ranije
12 Prilog br. 14	M	64	BCK	3	5-10 god.	ranije	nikada	ne	ne	nikad	ne	ne	ne	ne	ne	nepušač	ranije

**Tabela 49. Karakteristike podgrupe POT ispitanika sa premalignim i malignim lezijama kože u smislu osnovnog oboljenja i preduzete terapije**

Pacijent broj	Pol	Starost u trenutku ekscizije	PH lezije	Oboljenje bubrega	Trajanje bubrežnog oboljenja do dijalize (god)	Trajanje dijalize (god)	Poreklo organa	Indukciona terapija	Doza prednizona (gr)	Doza ciklosporina (gr)	Doza azatioprina (gr)	Doza mikofenolat mofetila (gr)	Doza mikofenolat natrijuma (gr)	Doza takrolimusa (gr)	Doza everolimusa (gr)	Doza sirolimusa (gr)	Dužina jatrogene imunosupresije (meseći)
1	M	67	BCK	glomer. chr.	24	3	kadaver	ATG	6,45	229,2	0	2160	0	0	0	0	36
2 Prilog br. 8	M	35	MM	glomer. chr	0	0	srodnik	ATG	23,7	693,6	0	5910	0	0	0	0,63	114
3	M	61	BCK	nefro-skleroza	2	4	kadaver	ATG	14,325	0	0	5895	0	7,31	0	0	108
4 Prilog br. 9	M	48	BCK	nefro-skleroza	12	0,8	srodnik	antiIL2	3,45	0	0	480	0	0,57	0	0	14
5 Prilog br. 10	M	57	AK	nepoznat	1	12	kadaver	ATG	2,775	88,8	0	1080	0	0	0	0	18
6 Prilog br. 7	M	33	DN	aplazija	10	1,1	srodnik	antiIL2	3,45	0	0	900	0	1,38	0	0	15
7	Ž	28	DN	policist. bubrezi	20	2,8	srodnik	ATG	11,06	0	0	3690	0	9,18	0	0	88
7	Ž	28	DN	policist. bubrezi	20	2,8	srodnik	ATG	11,06	0	0	3690	0	9,18	0	0	88
8	Ž	44	SCK	glomer. chr	10	2	srodnik	bez	72	1454,4	387	6480	259,2	0	0	0	240
8	Ž	44	SCK	glomer. chr	10	2	srodnik	bez	72	1454,4	387	6480	259,2	0	0	0	240
9 Prilog br. 11	M	56	BCK	lupus nefritis	20	10	kadaver	ATG	10,35	375,9	0	3150	0	0	0	0	70
10 Prilog br. 12	Ž	51	AK	glomer. chr	5	1,5	kadaver	ATG	4,575	0	0	2115	0	3,51	0	0	41
11 Prilog br. 13	M	52	BCK	nefro-skleroza	1	0,3	kadaver	ATG	8,175	84	0	1597,5	0	0	0,81	0,885	48
12 Prilog br. 14	M	64	SCK	aplazija	10	5	kad/srod	ATG	100	0	900	4620	0	9	0	0	399
12 Prilog br. 14	M	64	BCK	aplazija	10	5	kad/srod	ATG	100	0	900	4620	0	9	0	0	399

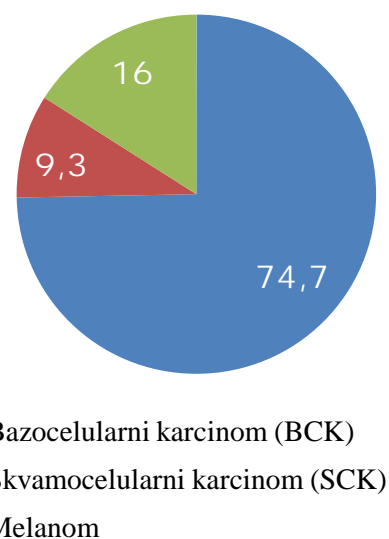
### 5.1.6 Analiza Registra malignih tumora kože na teritoriji Vojvodine i podataka Republičkog zavoda za statistiku Srbije

Prema podacima Zavoda za epidemiologiju Instituta za onkologiju Vojvodine, u periodu 2007-2011 godine bilo je prosečno registrovano 825 malignih tumora kože godišnje (tabela 50 i grafikon 9), od čega 132 (16%) melanoma i 693 nemelanomska karcinoma kože (NMKK) – 77 (9,3%) SCK i 616 (74,7%) BCK.

**Tabela 50. Maligni tumori u opštoj populaciji**

	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>Bazocelularni karcinom (BCK)</b>	617	74,7	74,7	74,7
<b>Skvamocelularni karcinom (SCK)</b>	77	9,3	9,3	84,0
<b>Melanom</b>	132	16,0	16,0	100,0
<b>Ukupno</b>	826	100,0	100,0	

**Grafikon 9.**



U populaciji Vojvodine incidencija MM je 0,007%, incidencija SCK 0,004%, a incidencija BCK 0,032%.

U tabeli 51 prikazana je distribucija malignih tumora kože u opštoj populaciji prema polu i životnoj dobi ispitanika.

**Tabela 51. Distribucija malignih tumora kože u opštoj populaciji prema polu i životnoj dobi ispitanika**

	Muškarci			Žene			Ukupno
	20-39	40-59	>60	20-39	40-59	>60	
<b>MM</b>	6	27	37	9	20	33	132
<b>SCK</b>	0	9	31	0	8	29	77
<b>BCK</b>	6	63	227	7	65	248	616
<b>Ukupno</b>	12	99	295	16	93	310	825

Od 132 prosečno registrovana melanoma u opštoj populaciji Vojvodine, kod osoba muškog pola prosečno je godišnje registrovano 70 (53%), a kod osoba ženskog pola prosečno 62 (47%). Od 77 prosečno registrovanih SCK u opštoj populaciji Vojvodine, kod osoba muškog pola prosečno je godišnje registrovano 40 (51,9%), a kod osoba ženskog pola prosečno 37 (48,1%). Od prosečno registrovanih 616 BCK u opštoj populaciji Vojvodine, kod osoba muškog pola je prosečno godišnje registrovano 296 (48%), a kod osoba ženskog pola prosečno 320 (52%).

**Tabela 52. Starosna i polna struktura stanovnika Vojvodine prema popisu iz 2011. godine**

	Broj stanovnika		
	Ukupno	Muškarci	Žene
<b>20-39 godina</b>	522.261	268.371	253.890
<b>40-59 godina</b>	567.849	280.578	287.271
<b>&gt; 60 godina</b>	453.286	191.097	262.189
<b>Ukupno</b>	1.543.396	740.046	803.350

Učestalost melanoma kod osoba muškog pola starosti 20-39 godina u opštoj populaciji Vojvodine bila je 0,002%, a kod oba pola istog uzrasta 0,003%. Učestalost SCK kod osoba ženskog pola starosti 40-59 godina u opštoj populaciji Vojvodine bila je 0,003 %, a kod oba pola istog uzrasta takođe 0,003%. Učestalost SCK kod osoba muškog pola starijih od 60 godina u opštoj populaciji Vojvodine bila je 0,02 %, a kod oba pola istog uzrasta 0,01%. Učestalost BCK kod osoba muškog pola starosti 40-59 godina u opštoj populaciji Vojvodine bila je 0,02%, a kod oba pola istog uzrasta takođe 0,02%. Učestalost BCK kod muškaraca starijih od 60 godina u opštoj populaciji Vojvodine bila je 0,12%, a kod oba pola istog uzrasta 0,10%.

### **5.1.7 Potencijalni uticaji različitih faktora na nastanak malignih lezija u POT grupi**

Hi kvadrat testom utvrđeno je da su osobe muškog pola statistički značajno češće imale maligni tumor kože ( $c2 = 3,988$ ;  $p = 0,046$ ;  $p < 0,05$ ), marginalan uticaj na nastanak

maligniteta kože imale su hronična profesionalna UV ekspozicija ( $\chi^2 = 9,449$ ;  $p = 0,051$ ;  $p < 0,1$ ) i primena zaštitnih sredstava ( $\chi^2 = 4,856$ ;  $p = 0,088$ ;  $p < 0,1$ ), dok nije bilo statistički značajnog uticaja životne dobi ispitanika ( $\chi^2 = 4,722$ ;  $p = 0,858$ ;  $p > 0,05$ ), fototipa kože ( $\chi^2 = 2,568$ ;  $p = 0,463$ ;  $p > 0,05$ ), rekreativne UV ekspozicije ( $\chi^2 = 1,721$ ;  $p = 0,423$ ;  $p > 0,05$ ), upotrebe solarijuma ( $\chi^2 = 0,587$ ;  $p = 0,443$ ;  $p > 0,05$ ), solarnih opekotina u detinjstvu ( $\chi^2 = 0,584$ ;  $p = 0,747$ ;  $p > 0,05$ ) i u odraslom dobu ( $\chi^2 = 2,023$ ;  $p = 0,155$ ;  $p > 0,05$ ), konzumiranja alkohola ( $\chi^2 = 1,404$ ;  $p = 0,495$ ;  $p > 0,05$ ) i pušenja ( $\chi^2 = 2,601$ ;  $p = 0,272$ ;  $p > 0,05$ ), niti vrste osnovnog bubrežnog oboljenja koje je dovelo do insuficijencije ( $\chi^2 = 7,527$ ;  $p = 0,481$ ;  $p > 0,05$ ) na pojavu malignih lezija kože.

Metodom logističke regresije nije utvrđen statistički značajan uticaj trajanja bubrežnog oboljenja do dijalize ( $B = 0,045$ ; Wald = 0,787;  $p = 0,375$ ;  $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,043$ ; PV 87,9%), trajanja dijalize ( $B = -0,074$ ; Wald = 0,529;  $p = 0,467$ ;  $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,043$ ; PV 87,9%), životne dobi u trenutku transplantacije ( $B = 0,016$ ; Wald = 0,248;  $p = 0,619$ ;  $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,007$ ; PV 87,9%), indukcionu terapiju ( $\chi^2 = 1,002$ ;  $p = 0,606$ ;  $p > 0,05$ ), niti porekla organa ( $\chi^2 = 2,866$ ;  $p = 0,239$ ;  $p > 0,05$ ) na pojavu malignih lezija kože.

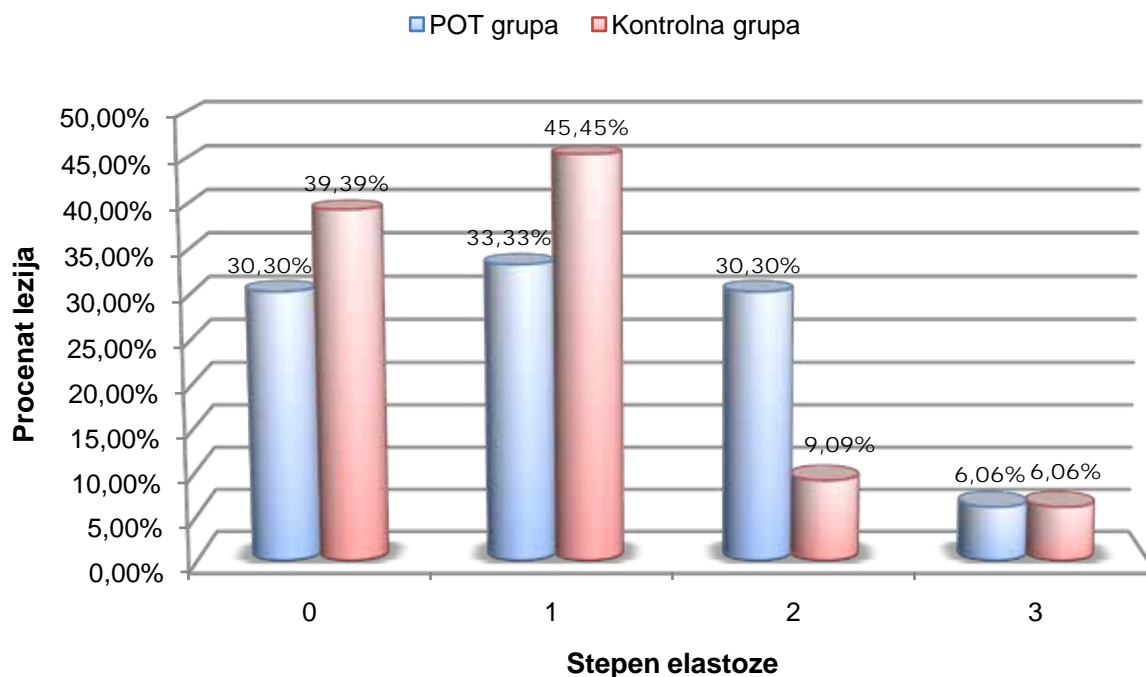
O uticaju dužine i vrste imunosupresiva biće reči u odeljku inferencijalne statistike.

## **5.1.8 Rezultati histopatološkog pregleda perilezionalne kože**

### **5.1.8.1 Histopatološki stepen fotooštećenja kože perilezionalno**

U tabeli 53 i na grafikonu 10 prikazana je distribucija ispitanika prema stepenu perilezionalne elastoze.

U POT grupi 10 (30,3%) lezija nije imalo znake elastoze, 11 (33,3%) je imalo elastožu stepena 1, 10 (30,3%) stepena 2, a 2 (6,1%) lezije elastožu stepena 3. U kontrolnoj grupi 26 (39,4%) ispitanika nije imalo znake elastoze, 30 (45,5%) je imalo elastožu stepena 1, 6 (9,1%) stepena 2, a 4 (6,1%) lezije elastožu stepena 3.

**Grafikon 10. Perilezionalna elastoza****Tabela 53. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema stepenu perilezionalne elastoze**

Tip grupe	Stepen perilezionalne elastoze	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>POT grupa</b>	0 = nema degeneracije	10	30,3	30,3	30,3
	1 = fokalne nakupine ili tanak sloj elastičnih vlakana ispod epidermisa	11	33,3	33,3	63,6
	2 = elastična vlakna dosežu do kožnih adneksa	10	30,3	30,3	93,9
	3= ekstenzivna nakupina elastičnih vlakana u čitavom dermisu	2	6,1	6,1	100,0
	Ukupno	33	100,00	100,00	
<b>Kontrolna grupa</b>	0 = nema infiltracije	26	39,4	39,4	39,4
	1 = manji broj grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	30	45,5	45,5	84,8
	2 = stotine grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	6	9,1	9,1	93,9
	3= ekstenzivna infiltracija brojnih kožnih adneksa	4	6,1	6,1	100,0
	Ukupno	66	100,0	100,0	

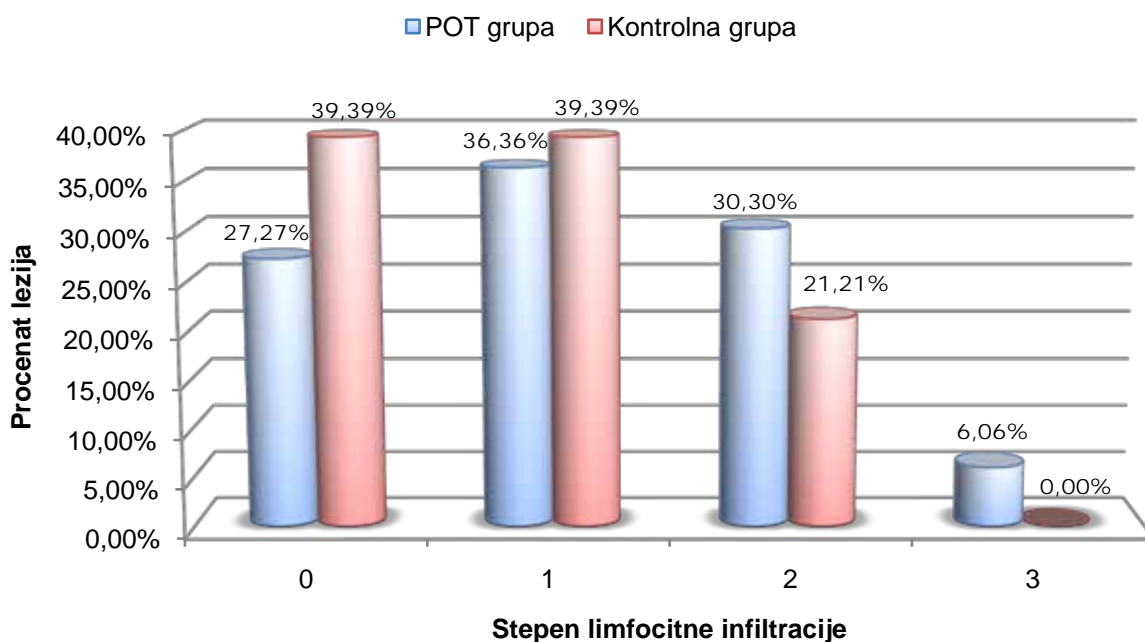


U tabeli 54 i na grafikonu 11 prikazana je distribucija ispitanika prema stepenu perilezionalne limfocitne infiltracije.

U POT grupi 9 (27,3%) lezija nije imalo znake limfocitne infiltracije, 12 (36,3%) je imalo limfocitnu infiltraciju stepena 1, a 10 (30,3%) stepena 2, a 2 (6,1%) lezije limfocitnu infiltraciju stepena 3. U kontrolnoj grupi 26 (39,4%) ispitanika nije imalo znake limfocitne infiltracije, 26 (39,4%) je imalo limfocitnu infiltraciju stepena 1, 14 (21,2%) lezija infiltraciju stepena 2, a nije registrovana perilezionalna limfocitna infiltracija stepena 3.

**Tabela 54. Distribucija ispitanika u POT i kontrolnoj grupi prema stepenu perilezionalne limfocitne infiltracije**

Tip grupe	Stepen perilezionalne limfocitne infiltracije	Učestalost	Struktura (%)	Validnost (%)	Kumulativ (%)
<b>POT grupa</b>	0 = nema infiltracije	9	27,3	27,3	27,3
	1 = manji broj grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	12	36,4	36,4	63,7
	2 = stotine grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	10	30,3	30,3	94,0
	3= ekstenzivna infiltracija brojnih kožnih adneksa	2	6,0	6,0	100,0
	Ukupno	33	100,0	100,0	
<b>Kontrolna grupa</b>	0 = nema infiltracije	26	39,4	39,4	39,4
	1 = manji broj grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	26	39,4	39,4	78,8
	2 = stotine grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa	14	21,2	21,2	100,0
	3= ekstenzivna infiltracija brojnih kožnih adneksa	-	-	-	
	Ukupno	66	100,0	100,0	

**Grafikon 11. Perilezionalna limfocitna infiltracija**

Upotrebom t-testa utvrdiće se da li postoji statistički značajna razlika između stepena elastoze i limfocitne infiltracije u POT i kontrolnoj grupi. Rezultate ispitivanja prikazuje tabela 55.

**Tabela 55. Test nezavisnih uzoraka**

	Leveneov test jednakosti varijanse		t-test za jednakost varijanse						
	F test	Značajnost	t	df	Značajnost (2-tailed)	Razlika varijanse	Standardna greška razlike	95% interval poverenja	
								Donja granica	Gornja granica
<b>Elastoza</b>	1,065	,305	1,635	97	,105	,303	,185	-,065	,671
<b>Limfocitna infiltracija</b>	1,004	,319	1,924	97	,057	,333	,173	-,011	,677

Poređenjem grupa T testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u stepenu elastoze ( $t = 1,635$ ;  $p = 0,105$ ;  $p > 0,05$ ), dok u stepenu limfocitne infiltracije postoji marginalno značajna razlika ( $t = 1,924$ ;  $p = 0,057$ ;  $p < 0,1$ ) u smislu da je limfocitna infiltracija bila izrazitija u POT grupi.

Pirsonovim testom utvrdili smo da elastoza i infiltracija međusobno pozitivno koreliraju kako u POT grupi ( $r = 0,536$ ,  $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ), tako i u kontrolnoj grupi ( $r = 0,524$ ,  $p$

= 0,000;  $p < 0,01$ ). Drugim rečima, veći stepen elastoze prati veći stepen limfocitne infiltracije, i obratno.

**Tabela 56. Karakteristike podgrupe POT ispitanika sa premalignim i malignim lezijama kože u smislu perilezionalnog nalaza**

Pacijent br	Pol	Starost u trenutku transplantacije	Starost u trenutku ekscizije	Lokalizacija	PH lezije	Perilezionalna elastoza	Perilezionalna limfocitna infiltracija
1	M	66,5	67	trup	BCK	2	2
2 Prilog br. 8	M	26,5	35	glava	MM	1	2
3	M	52,5	61	glava	BCK	2	1
4 Prilog br. 9	M	47	48	trup	BCK	0	2
5 Prilog br. 10	M	55,5	57	glava	AK	2	2
6 Prilog br. 7	M	32	33	trup	DN	0	1
7	Ž	20,5	28	trup	DN	1	0
7	Ž	20,5	28	trup	DN	1	0
8	Ž	24	44	donji ekstremiteti	SCK	1	3
8	Ž	24	44	donji ekstremiteti	SCK	1	2
9 Prilog br. 11	M	50,5	56	trup	BCK	2	2
10 Prilog br. 12	Ž	48	51	glava	AK	2	2
11 Prilog br. 13	M	51	52	glava	BCK	2	3
12 Prilog br. 14	M	26	64	glava	SCK	3	2
12 Prilog br. 14	M	26	64	glava	BCK	3	2

Kod pacijenta POT grupe sa klinički najizraženijim znacima elastoze perilezionalno na mestu ekscizije histološki stepen elastoze iznosio je 2 a ekscidirana lezija, iako klinički i dermoskopski suspektna, histološki nije pokazivala alteraciju (Prilog br.15).

### 5.1.9 Potencijalni uticaji različitih faktora na perilezionalni nalaz u obe grupe ispitanika

T testom smo ispitivali razlike u stepenu elastoze i limfocitne infiltracije u odnosu na pol ispitanika između dve grupe: među ispitanicima kontrolne i POT grupe muškog pola nema statistički značajne razlike u stepenu elastoze ( $t = -0,814$ ;  $p = 0,419$ ;  $p > 0,05$ ), niti u stepenu limfocitne infiltracije ( $t = -1,509$ ;  $p = 0,136$ ;  $p > 0,05$ ), ali je kod žena POT grupe prisutan statistički značajno veći stepen elastoze ( $t = -2,154$ ;  $p = 0,039$ ;  $p < 0,05$ ), dok u stepenu limfocitne infiltracije nema značajne razlike ( $t = -1,258$ ;  $p = 0,217$ ;  $p > 0,05$ ).

Među faktorima rizika za nastanak malignih tumora kože primenom GLM (general linear modelling) regresione analize u obe grupe na stepen elastoze statistički značajno su uticali: profesionalna UV ekspozicija u POT ( $F = 10,213$ ;  $p = 0,008$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,964$ ) i u kontrolnoj grupi ( $F = 5,066$ ;  $p = 0,005$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,826$ ), primena zaštitnih sredstava u POT ( $F = 20,617$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,964$ ) i u kontrolnoj grupi ( $F = 3,751$ ;  $p = 0,033$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,826$ ), starost ispitanika u POT ( $F = 32,000$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,964$ ) i u kontrolnoj grupi ( $F = 8,814$ ;  $p = 0,005$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,826$ ), pušenje u POT grupi ( $F = 20,093$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,964$ ), dok je uticaj pušenja na elastožu u kontrolnoj grupi bio marginalan ( $F = 2,767$ ;  $p = 0,077$ ;  $R^2 = 0,826$ ).

Uticaj ispitivanih prediktora na stepen limfocitne infiltracije nije bio statistički značajan ni u jednoj od grupa.

## 5.2 Inferencijalna statistika

### 5.2.1. Utvrđivanje učestalosti, vrste i lokalizacije premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega

Jedan od ciljeva ovog istraživanja jeste utvrđivanje učestalosti, vrste i lokalizacije premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega (POT grupa). Ovaj cilj je ostvaren i opisan u odeljku 5.1.5

Predložena je sledeća hipoteza:

*H<sub>1</sub>: Osobe nakon transplantacije bubrega imaju statistički značajno veći rizik nastanka premalignih i malignih lezija kože u odnosu na opštu populaciju.*

Za testiranje predložene hipoteze upotrebiće se analiza relativnog rizika (engl. relative risk analysis). Upotrebom analize relativnog rizika ispitaće se da li je relativan rizik pojave premalignih i malignih lezija (melanoma, bazocelularnog karcinoma i skvamocelularnog karcinoma) veći kod pacijenata nakon transplantacije bubrega u odnosu na opštu populaciju. Rezultate ispitivanja prikazuju tabele 57 i 58.

**Tabela 57. Distribucija incidencije MM, BCK i SCK u POT grupi i opštoj populaciji**

		Izvršena transplantacija		Ukupno
		Da	Ne	
<b>Melanom (MM)</b>	Ima	1	131	132
	Nema	65	1.932.748	1.932.813
	Ukupno	66	1.932.879	1.932.945
<b>Bazocelularni karcinom (BCK)</b>	Ima	6	610	616
	Nema	60	1.932.268	1.932.328
	Ukupno	66	1.932.879	1.932.945
<b>Skvamocelularni karcinom (SCK)</b>	Ima	2	64	66
	Nema	75	1.932.804	1.932.879
	Ukupno	77	1.932.868	1.932.945

**Tabela 58. Procena relativnog rizika pojave MM, BCK i SCK**

		95% Interval poverenja		Vrednost
		Niži	Viši	
<b>Melanom (MM)</b>	Odds ratio (ima/nema)	31,264	1647,909	226,982
	Za grupu Izvršena transplantacija = Da	31,491	1611,465	225,270
	Za grupu Izvršena transplantacija = Ne	,978	1,007	,992
	Broj validnih slučajeva			1.932.945
<b>Bazocelularni karcinom (BCK)</b>	Odds ratio (ima/nema)	136,126	734,704	316,247
	Za grupu Izvršena transplantacija = Da	135,815	722,176	313,181
	Za grupu Izvršena transplantacija = Ne	,983	,998	,990
	Broj validnih slučajeva			1.932.945
<b>Svamocelularni karcinom (SCK)</b>	Odds ratio (ima/nema)	193,598	3350,053	805,335
	Za grupu Izvršena transplantacija = Da	195,810	3114,757	780,961
	Za grupu Izvršena transplantacija = Ne	,929	1,012	,970
	Broj validnih slučajeva			1.932.945

Relativan rizik pojave melanoma u POT populaciji je 227 puta veći nego u opštoj populaciji. (Odds ratio (OR) = 226,98;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave melanoma u POT populaciji starosti 20-39 godina je 1.963 puta veći nego u opštoj populaciji iste životne dobi. (OR = 1963,26;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave melanoma u POT populaciji kod muškaraca starosti 20-39 godina je 6.079 puta veći nego kod muškaraca iste životne dobi u opštoj populaciji. (OR = 6708,92;  $p < 0,0001$ ).

Relativan rizik pojave BCK u POT populaciji je veći 316 puta nego u opštoj populaciji (OR = 316,76;  $p < 0,0001$ ), uz napomenu da ne postoji zakonska obaveza prijavljivanja

BCK. Relativan rizik pojave BCK u POT populaciji starosti 40-59 godina je 454 puta veći nego u opštoj populaciji iste životne dobi. (OR = 454,15;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave BCK u POT populaciji kod muškaraca starosti 40-59 godina je 935 puta veći nego kod muškaraca iste životne dobi u opštoj populaciji. (OR = 935,00;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave BCK u POT populaciji starosti preko 60 godina je 288 puta veći nego u opštoj populaciji iste životne dobi. (OR = 287,8;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave BCK u POT populaciji kod muškaraca starosti preko 60 godina je 426 puta veći nego kod muškaraca iste životne dobi u opštoj populaciji. (OR = 426,03;  $p < 0,0001$ ).

Relativan rizik pojave SCK u POT populaciji je 805 puta veći nego u opštoj populaciji (OR = 805,33;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave SCK u POT populaciji starosti 40-59 godina je 1109 puta veći nego u opštoj populaciji iste životne dobi. (OR = 1108,98;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave SCK u POT populaciji kod žena starosti 40-59 godina je 2931 put veći nego kod žena iste životne dobi u opštoj populaciji. (OR = 2931,11;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave SCK u POT populaciji starosti preko 60 godina je 640 puta veći nego u opštoj populaciji iste životne dobi. (OR = 640,13;  $p < 0,0001$ ). Relativan rizik pojave SCK u POT populaciji kod muškaraca starijih od 60 godina je 1092 puta veći nego muškaraca iste životne dobi u opštoj populaciji. (OR = 1092,29;  $p < 0,0001$ ).

Relativan rizik nastanka premalignih lezija (tj. AK i DN u ovom slučaju) nije mogao biti izračunat zbog nedostatka njihove zvanične registracije u opštoj populaciji.

Imajući u vidu da je veličina značajnosti kod svake od vrsta malignih lezija kože koje su se javile u POT grupi (MM, BCK i SCK) manja od 0,001 u smislu prisustva većeg relativnog rizika kod POT populacije u odnosu na opštu populaciju, može se zaključiti da *osobe nakon transplantacije bubrega imaju statistički značajno veći rizik nastanka malignih lezija kože u odnosu na opštu populaciju, tj. prihvata se hipoteza  $H_1$ .*

### 5.2.2. Utvrđivanje povezanosti dužine, vrste i režima primene imunosupresivne terapije i nastanka premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega

Jedan od ciljeva ovog istraživanja jeste ispitivanje da li postoji veza između dužine, vrste i režima primene imunosupresivne terapije i nastanka premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega, kao i određivanje doprinosa dužine, vrste i režima primene imunosupresivne terapije predviđanju nastanka premalignih i malignih lezija kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega. Za iniciranje daljeg istraživanja, postavljena je naredna hipoteza:

**H<sub>2</sub>: Postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine primene imunosupresivne terapije sa stepenom fotooštećenja i pojavom premalignih i malignih tumora kože.**

Upotrebom logističke regresije ispitaće se kako primena imunosupresivnih lekova i dužina imunosupresivne terapije predviđa ili objašnjava rezultate u području nastanka premalignih i malignih lezija kože. Na osnovu izvršene statističke obrade podataka, dobijen je pokazatelj adekvatnosti modela (skupa prediktorskih promenljivih), tj. ocena kvaliteta predviđanja rezultata (tabela 59) i analiza kako primena imunosupresivnih lekova i dužina imunosupresivne terapije determiniše očekivane rezultate u području nastanka premalignih i malignih lezija kože (tabela 60).

**Tabela 59. Omnibus test koeficijenata modela**

		Hi- kvadrat	Broj stepeni slobode	Značajnost	Cox&Snell R kvadrat	Nagelkerke r kvadrat	Tačnost klasifikacije slučajeva
Step 1	Step	27,621	9	,001			
	Block	27,621	9	,001	,342	,558	90,9
	Model	27,621	9	,001			



**Tabela 60. Predviđanje verovatnoće da se postižu očekivani rezultati u području nastanka premalignih i malignih lezija kože**

	B	Standardna greška	Wald	Stepeni slobode	Značajnost	Količnik verovatnoće
<b>Dužina imunosupresivne terapije</b>	,125	,077	2,615	1	,106	1,133
<b>Doza ciklosporina (gr)</b>	-,015	,008	3,899	1	,048	,985
<b>Doza azatioprina (gr)</b>	-,089	,036	6,036	1	,014	,915
<b>Doza mikofen.mofetila (gr)</b>	-,002	,001	2,959	1	,085	,998
<b>Doza mikofenol.kis. (gr)</b>	-,016	,013	1,582	1	,209	,984
<b>Doza takrolimusa (gr)</b>	-,930	,482	3,723	1	,054	,395
<b>Doza sirolimusa (gr)</b>	-4,662	2,218	4,417	1	,036	,009
<b>Doza everolimusa (gr)</b>	6,736	21,581	,097	1	,755	842,495
<b>Doza prednizona (gr)</b>	,684	,279	6,007	1	,014	1,981
<b>Konstanta</b>	-2,423	,831	8,497	1	,004	,089

Logističkom regresijom utvrdili smo da među imunosupresivnim lekovima statistički značajan prediktivni uticaj na nastanak premalignih i malignih lezija objedinjeno imaju kumulativna doza azatioprina ( $B = -0,089$ ; Wald = 6,04;  $p = 0,014$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%), prednizona ( $B = 0,684$ ; Wald = 6,007;  $p = 0,014$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%), i ciklosporina ( $B = -0,015$ ; Wald = 3,899;  $p = 0,048$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%), a marginalan uticaj doza takrolimusa ( $B = -0,930$ ; Wald = 3,723;  $p = 0,054$ ;  $p < 0,1$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%) i mikofenolat mofetila ( $B = -0,002$ ; Wald = 2,959;  $p = 0,085$ ;  $p < 0,1$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%), dok dužina imunosupresije nije statistički značajno uticala ( $B = 0,125$ ; Wald = 2,615;  $p = 0,106$ ;  $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,558$ ; PV 90,9%) na nastanak premalignih i malignih lezija ukupno.

Statistička značajnost udruženosti kumulativne doze sirolimusa sa pojavom malignih tumora kože posledica je njegovog uvođenja u terapiju kod pacijenata nakon dijagnoze

maligniteta, koji su ga potom uzimali godinama do uključivanja u studiju, pa ovaj statistički rezultat nije dalje uzet u obzir.

Ukoliko se posmatra prediktivni uticaj imunosupresivne terapije na nastanak isključivo malignih lezija, statistički je značajan uticaj kumulativne doze azatioprina ( $B = -0,159$ ; Wald = 4,398;  $p = 0,036$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,762$ ; PV 97,0%), potom ciklosporina ( $B = -0,033$ ; Wald = 4,068;  $p = 0,044$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,762$ ; PV 97,0%), i takrolimusa ( $B = -2,258$ ; Wald = 3,916;  $p = 0,048$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,762$ ; PV 97,0%), a marginalno značajan uticaj prednizona ( $B = 1,484$ ; Wald = 3,097;  $p = 0,078$ ;  $p < 0,1$ ;  $R^2 = 0,762$ ; PV 97,0%), dok dužina imunosupresije nije statistički značajno uticala ( $B = 0,156$ ; Wald = 1,530;  $p = 0,216$ ;  $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,762$ ; PV 97,0%) na nastanak malignih lezija. Kombinovanjem dobijenih rezultata u oba regresiona modela zaključuje se da najbolju predikciju nastanka malignih promena na koži daju ciklosporin i azatioprin.

Veza između dužine imunosupresivne terapije i stepena fotooštećenja kože (stepen elastoze i limfocitne infiltracije) istražena je pomoću koeficijenta Pirsonove linearne korelacije (tabela 61).

**Tabela 61. Korelacija dužine imunosupresivne terapije i stepena fotooštećenja kože**

		Perilezionalna elastoza	Perilezionalna limfocitna infiltracija
<b>Dužina imunosupresivne terapije</b>	Pirsonova korelacija	0,459	0,298
	Značajnost	0,004	0,046

Između *dužine imunosupresivne terapije* i *stepena fotooštećenja kože*, merenog pomoću perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije izračunata je relativno slaba pozitivna korelacija, ( $r=0,459$ ,  $r=0,298$ )  $n=33$ ,  $p<0,005$ , pri čemu se zaključuje da kratka primena imunosupresivne terapije prati niske nivoe stepena elastoze i limfocitne infiltracije.

Da bi se izvršilo vrednovanje modela utvrđen je korigovan koeficijent determinacije, koji objašnjava: 18,6% varijanse perilezionalne elastoze i 5,9% varijanse perilezionalne limfocitne infiltracije.

**Tabela 62. Opis modela<sup>b</sup>**

	Koeficijent Pirsonove korelacije (r)	Koeficijent determinacije (r <sup>2</sup> )	Korigovani koeficijent determinacije (korigovano r <sup>2</sup> )	Standardna greška
<b>Perilezionalna elastoza</b>	,459 <sup>a</sup>	,211	,186	,837
<b>Perilezionalna limfocitna infiltracija</b>	,298 <sup>a</sup>	,089	,059	,878

a. Prediktori: dužina imunosupresivne terapije

b. Zavisne varijable: perilezionalna elastoza, perilezionalna limfocitna infiltracija

Ocenu statističke značajnosti korigovanog koeficijenta determinacije prikazuje jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) u tabeli 63. Postavlja se nulta hipoteza da je r<sup>2</sup> u populaciji jednako 0. S obzirom da je izračunata vrednost signifikantnosti (Sig. = ,000), manja od 0,05 u slučaju perilezionalne elastoze, dok se u slučaju perilezionalne limfocitne infiltracije ostvaruje marginalna značajnost, nulta hipoteza se odbacuje, pri čemu se zaključuje da model u ovom istraživanju dostiže statističku značajnost. Dužina imunosupresije je statistički značajno uticala na stepen elastoze (F = 8,292; p = 0,007; p < 0,05; R<sup>2</sup> = 0,211), ali je imala marginalan značaj za stepen infiltracije (F = 3,017; p = 0,092; p < 0,1; R<sup>2</sup> = 0,089).

**Tabela 63. ANOVA<sup>a</sup>**

Model		Suma kvadrata odstupanja	Broj stepeni slobode	Ocena varijanse	Odnos varijansi (F)	Značajnost
<b>Perilezionalna elastoza</b>	Regresija	5,806	1	5,806	8,292	,007 <sup>a</sup>
	Rezidual	21,709	31	,700		
	Ukupno	27,515	32			
<b>Perilezionalna limfocitna infiltracija</b>	Regresija	2,327	1	2,327	3,017	,092 <sup>a</sup>
	Rezidual	23,915	31	,771		
	Ukupno	26,242	32			

a. Zavisna varijabla: perilezionalna elastoza, perilezionalna limfocitna infiltracija

b. Prediktori: dužina imunosupresivne terapije

Nakon vrednovanja modela, potrebno je izvršiti i vrednovanje nezavisne promenljive, kako bi se utvrdilo koliko je promenljiva (dužina imunosupresivne terapije) u modelu doprinela predikciji zavisne promenljive perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije. Doprinos dužine imunosupresivne terapije predviđanju perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije prikazuje naredna tabela.

**Tabela 64. Doprinos dužine imunosupresivne terapije predviđanju stepena fotooštećenja kože**

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t-test	Značajnost	95.0% interval poverenja za B		Koeficijenti korelacije			Statistika kolinearnosti		
	B	Standardna greška	Beta			Donja granica	Gornja granica	Korelacija nultog razreda	Parcijalna korelacija	Semiparcijalna korelacija	Neobjašnjen deo varijanse (1-r <sup>2</sup> )	Faktor povećanja varijanse	
Perilezionalna elastoza	Konstanta	,756	,193		3,916	,000	,362	1,150					
	Dužina imunosup. terapije	,004	,001	,459	2,880	,007	,001	,007	,459	,459	,459	1,000	1,000
Perilezionalna limfocitna infiltracija	Konstanta	,920	,203		4,541	,000	,507	1,334	,507	1,334			
	Dužina imunosup. terapije	,003	,002	,298	1,737	,092	,000	,006	,000	,006	,298	,298	,298

Modelom je ocenjen jedan regresioni parametar i konstanta. Za formiranje modela stepena fotooštećenja kože iskazanog pomoću perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije primenjuju se standardizovani koeficijenti, koji čine sledeće regresione jednačine:

$$\begin{aligned} \text{Stepen fotooštećenja kože} &= \text{Konstanta} + \text{Dužina imunosupresivne terapije} \\ \text{Perilezionalna elastoza} &= \mathbf{0,756} + \mathbf{0,004} \\ \text{Perilezionalna limfocitna infiltracija} &= \mathbf{0,920} + \mathbf{0,003} \end{aligned}$$

Konstanta iznosi (0,756, 0,920). Kada bi parametar dužina imunosupresivne terapije imao vrednost nula, perilezionalna elastoza bi iznosila 0,756, a perilezionalna limfocitna infiltracija bi iznosila 0,920. Kada se dužina imunosupresivne terapije poveća za 1

mesec, u proseku se povećava perilezionalna elastoza za 0,004, a perilezionalna limfocitna infiltracija za 0,003.

U modelu, poludelimični koeficijent korelacije za varijablu dužina imunosupresivne terapije iznosi 0,459 i 0,298 što podignuto na kvadrat daje 0,21 i 0,09, i ukazuje na jedinstven doprinos od 21 procenta u objašnjavanju varijanse elastoze i 9 procenta u objašnjavanju varijanse limfocitne infiltracije.

Kao prvi deo postavljene hipoteze ispitivana je statistička značajnost veze i doprinosa dužine imunosupresivne terapije sa pojavom premalignih i malignih tumora kože. Logističkom regresijom utvrdili smo da dužina imunosupresivne terapije nije statistički značajno uticala na nastanak premalignih i malignih lezija ukupno, kao ni na nastanak malignih lezija. Što se tiče primene imunosupresivnih lekova zaključuje se da najbolju predikciju nastanka malignih promena na koži daju kumulativna doza azatioprina i ciklosporina.

Kao drugi deo postavljene hipoteze ispitivana je statistička značajnost veze i doprinosa dužine imunosupresivne terapije sa stepenom fotooštećenja kože. Dužina imunosupresivne terapije je statistički značajno uticala na stepen elastoze, ali je imala marginalan značaj za stepen infiltracije. Dužina imunosupresivne terapije ukazuje na jedinstven doprinos od 21 procenta u objašnjavanju varijanse elastoze i 9 procenta u objašnjavanju varijanse limfocitne infiltracije.

Stoga, može se zaključiti da se postavljena hipoteza  $H_2$ : **postoji statistički značajna pozitivna korelacija (veza i doprinos) dužine primene imunosupresivne terapije sa stepenom fotooštećenja i pojavom premalignih i malignih tumora kože, delimično može prihvatiti.**

### **5.2.3. Utvrđivanje povezanosti pojave premalignih i malignih lezija sa histološki verifikovanim fotooštećenjem zahvaćene regije kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega**

Jedan od ciljeva ovog istraživanja jeste ispitivanje da li postoji veza između pojave premalignih i malignih lezija sa histološki verifikovanim fotooštećenjem zahvaćene regije kože kod pacijenata nakon transplantacije bubrega, a poslednja u nizu postavljenih hipoteza  $H_3$  glasi: **Kod osoba nakon transplantacije bubrega premaligne i maligne lezije kože se statistički značajno učestalije javljaju u**

**histološki agresivnijim formama i u životnoj dobi do 50 godina, u odnosu na opštu populaciju.**

Upotrebom hi kvadrat testa ispitana je povezanost životne dobi, lokalizacije ekscidirane lezije i pojave premalignih i malignih lezija sa stepenom histološkog fotooštećenja kože (stepen elastoze i limfocitne infiltracije) kod ispitanika POT grupe i kontrolne grupe.

U tabelama 65 i 66 predstavljena je povezanost životne dobi ispitanika obe grupe sa stepenom perilezionalne elastoze i limfocitne infiltracije. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test.

**Tabela 65. Pirsonov hi-kvadrat test (životna dob/stepen elastoze)**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>POT grupa</b>	Pirsonov hi-kvadrat	57,615	27	,001
	Procenat verovatnoće	58,048	27	,000
	Dvostruka linearna veza	16,600	1	,000
	Ukupan broj opservacija	33		
<b>Kontrolna grupa</b>	Pirsonov hi-kvadrat	73,118	27	,000
	Procenat verovatnoće	74,734	27	,000
	Dvostruka linearna veza	34,687	1	,000
	Ukupan broj opservacija	66		

**Tabela 66. Pirsonov hi-kvadrat test (životna dob/stepen limfocitne infiltracije)**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>POT grupa</b>	Pirsonov hi-kvadrat	36,045	27	,114
	Procenat verovatnoće	39,076	27	,062
	Dvostruka linearna veza	12,048	1	,001
	Ukupan broj opservacija	33		
<b>Kontrolna grupa</b>	Pirsonov hi-kvadrat	22,530	18	,209
	Procenat verovatnoće	27,518	18	,070
	Dvostruka linearna veza	11,936	1	,001
	Ukupan broj opservacija	66		

Hi kvadrat testom utvrđen je statistički značajan uticaj životne dobi ispitanika kako POT grupe ( $\chi^2 = 57,615$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,05$ ), tako i kontrolne grupe ( $\chi^2 = 73,118$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) na stepen perilezionalne elastoze.

Hi kvadrat testom nije utvrđen statistički značajan uticaj životne dobi ispitanika kako POT grupe ( $\chi^2 = 36,045$ ;  $p = 0,114$ ;  $p > 0,05$ ), tako ni kontrolne grupe ( $\chi^2 = 22,530$ ;  $p = 0,209$ ;  $p > 0,05$ ) na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije.

Kada je reč o distribuciji ispitanika POT grupe prema stepenu elastoze (tabela 67), uočeno je da 10 ispitanika starosti do 50 godina nema degeneraciju (0 stepen elastoze), 10 ispitanika starosti do 50 godina ima I stepen elastoze, 1 ispitanik do 50 godina ima II stepen elastoze, dok nijedan ispitanik do 50 godina nema III stepen elastoze.

**Tabela 67. Unakrsno tabeliranje starosnog intervala ispitanika sa stepenom perilezionalne elastoze – POT grupa**

Starosni interval	Perilezionalna elastoza				Ukupno
	Nema degeneracije	Fokalne nakupine ili tanak sloj elasticnih vlakana ispod epidermisa	Elasticna vlakna dosežu do kožnih adneksa	Ekstenzivna nakupina elasticnih vlakana u citavom dermisu	
20-29	2	3	-	-	5
30-39	5	1	-	-	6
40-49	3	6	1	-	10
50-59	-	-	5	-	5
60-69	-	1	4	2	7
<b>Ukupno</b>	10	11	10	2	33

Kada je reč o distribuciji ispitanika POT grupe prema stepenu limfocitne infiltracije (tabela 68), uočeno je da 9 ispitanika starosti do 50 godina nema limfocitnu infiltraciju (0 stepen limfocitne infiltracije), 8 ispitanika starosti do 50 godina ima I stepen limfocitne infiltracije, 3 ispitanika do 50 godina ima II stepen limfocitne infiltracije, dok jedan ispitanik do 50 godina ima III stepen limfocitne infiltracije.

**Tabela 68. Unakrsno tabeliranje starosnog intervala ispitanika sa stepenom perilezionalne limfocitne infiltracije**

Starosni interval	Perilezionalna limfocitna infiltracija				Ukupno
	Nema infiltracije	Manji broj grupisanih celija oko pojedinačnih kožnih adneksa	Stotine grupisanih celija oko pojedinačnih kožnih adneksa	Ekstenzivna infiltracija brojnih kožnih adneksa	
20-29	5	-	-	-	5
30-39	3	2	1	-	6
40-49	1	6	2	1	10
50-59	-	1	3	1	5
60-69	-	3	4	-	7
<b>Ukupno</b>	9	12	10	2	33

U tabeli 69 je prikazan Pirsonov test za utvrđivanja smera i jačine veze životne dobi, perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije u POT grupi i kontrolnoj grupi.

**Tabela 69. Korelacija životne dobi i stepena fotoštećenja kože**

		Perilezionalna elastoza	Perilezionalna limfocitna infiltracija
		<b>Životna dob ispitanika POT grupe</b>	Pirsonova korelacija
	Značajnost	0,000	0,000
<b>Životna dob ispitanika kontrolne grupe</b>	Pirsonova korelacija	0,726	0,433
	Značajnost	0,000	0,000

Pirsonov test pokazuje srednje jaku pozitivnu korelaciju životne dobi, perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije u POT grupi (elastoza:  $r = 0,729$ ,  $p = 0,000$ ;  $p < 0,01$ ; infiltracija:  $r = 0,621$ ,  $p = 0,000$ ;  $p < 0,01$ ), dok je u kontrolnoj grupi utvrđena srednje jaka pozitivna korelacije životne dobi i perilezionalne elastoze, a pozitivna relativno slaba korelacija životne dobi i perilezionalne limfocitne infiltracije (elastoza:  $r = 0,726$ ,  $p = 0,000$ ;  $p < 0,01$ ; infiltracija:  $r = 0,433$ ,  $p = 0,000$ ;  $p < 0,01$ ).



Drugim rečima, što su ispitanici stariji to će biti prisutan veći stepen elastoze i limfocitne infiltracije.

U tabelama 70 i 71 ispitaće se povezanost lokalizacije lezije sa stepenom perilezionalne elastoze i limfocitne infiltracije kod ispitanika POT i kontrolne grupe. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test.

**Tabela 70. Pirsonov hi-kvadrat test (lokalizacija lezije/stepen elastoze i limfocitne infiltracije)- POT grupa**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>Elastoza</b>	Pirsonov hi-kvadrat	17,936	9	,036
	Procenat verovatnoće	23,029	9	,000
	Dvostruka linearna veza	12,136	1	,000
	Ukupan broj opservacija	33		
<b>Limfocitna infiltracija</b>	Pirsonov hi-kvadrat	17,665	9	,039
	Procenat verovatnoće	17,835	9	,037
	Dvostruka linearna veza	0,520	1	,471
	Ukupan broj opservacija	33		

**Tabela 71. Pirsonov hi-kvadrat test (lokalizacija lezije/stepen elastoze i limfocitne infiltracije)- kontrolna grupa**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>Elastoza</b>	Pirsonov hi-kvadrat	35,962	12	,000
	Procenat verovatnoće	41,111	12	,000
	Dvostruka linearna veza	17,115	1	,000
	Ukupan broj opservacija	66		
<b>Limfocitna infiltracija</b>	Pirsonov hi-kvadrat	18,345	8	,019
	Procenat verovatnoće	21,623	8	,006
	Dvostruka linearna veza	11,402	1	,001
	Ukupan broj opservacija	66		

Lokalizacija ekscidirane lezije statistički je značajno uticala na stepen perilezionalne elastoze ( $\chi^2 = 17,936$ ;  $p = 0,036$ ;  $p < 0,05$ ) i na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije ( $\chi^2 = 17,665$ ;  $p = 0,039$ ;  $p < 0,05$ ) u POT grupi. U POT grupi je 100% lezija sa elastoza stepena 3, 80,0% lezija sa elastoza stepena 2 i 36,4% lezija sa elastoza stepena 1, kao i 50,0% lezija sa infiltracijom stepena 3, 60,0% lezija sa infiltracijom stepena 2 i 50,0% lezija sa infiltracijom stepena 1 bilo lokalizovano u predelu glave.

Lokalizacija ekscidirane lezije statistički je značajno uticala na stepen perilezionalne elastoze ( $\chi^2 = 35,962$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) i na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije ( $\chi^2 = 18,345$ ;  $p = 0,019$ ;  $p < 0,05$ ) u kontrolnoj grupi ispitanika. U kontrolnoj grupi je 100% lezija sa elastoza stepena 3, 83,3% lezija sa elastoza stepena 2 i 36,7% lezija sa elastoza stepena 1, kao i 57,1% lezija sa infiltracijom stepena 2 i 46,2% lezija sa infiltracijom stepena 1 bilo lokalizovano u predelu glave.

U tabelama 72 i 73 ispitaće se povezanost pojave premalignih i malignih promena sa stepenom perilezionalne elastoze i limfocitne infiltracije kod ispitanika POT i kontrolne grupe. Za određivanje značajnosti rezultata koristi se Pirsonov hi-kvadrat test.

**Tabela 72. Pirsonov hi-kvadrat test (premaligna i maligna promena/stepen elastoze i limfocitne infiltracije)- POT grupa**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>Elastoza</b>	Pirsonov hi-kvadrat	23,967	15	,066
	Procenat verovatnoće	26,900	15	,030
	Dvostruka linearna veza	4,331	1	,037
	Ukupan broj opservacija	33		
<b>Limfocitna infiltracija</b>	Pirsonov hi-kvadrat	30,056	15	,012
	Procenat verovatnoće	33,950	15	,003
	Dvostruka linearna veza	13,337	1	,000
	Ukupan broj opservacija	33		

**Tabela 73. Pirsonov hi-kvadrat test (premaligna i maligna promena/stepen elastoze i limfocitne infiltracije)- kontrolna grupa**

		Vrednost	Broj stepeni slobode	Veličina signifikantosti
<b>Elastoza</b>	Pirsonov hi-kvadrat	38,460	9	,000
	Procenat verovatnoće	39,898	9	,000
	Dvostruka linearna veza	4,606	1	,000
	Ukupan broj opservacija	66		
<b>Limfocitna infiltracija</b>	Pirsonov hi-kvadrat	12,858	6	,045
	Procenat verovatnoće	13,179	6	,040
	Dvostruka linearna veza	5,580	1	,018
	Ukupan broj opservacija	66		

Hi kvadrat test pokazuje statistički značajnu povezanost prisustva premaligne/maligne lezije kože i stepena perilezionalne limfocitne infiltracije u POT grupi ( $\chi^2 = 30,056$ ;  $p = 0,012$ ;  $p < 0,05$ ), ali marginalno statistički značajnu povezanost prisustva premaligne/maligne lezije kože i stepena perilezionalne elastoze u POT grupi ( $\chi^2 = 23,967$ ;  $p = 0,066$ ;  $p < 0,1$ ). Perilezionalna infiltracija stepena 2 i 3 bila je prisutna kod obe AK (100% lezija – stepen 2), melanoma (100% lezija – stepen 2), sva 3 SCK (66,7% lezija – stepen 2, 33,3% lezija stepen 3), i kod 5 od 6 potvrđenih BCK (66,7% lezija stepen 2 i 16,7% lezija stepen 3), a perilezionalna elastoza stepena 2 i 3 bila je prisutna kod obe AK (100% lezija - stepen 2), jednog SCK (33,3% lezija – stepen 3) i 5 od 6 potvrđenih BCK (66,7% lezija stepen 2 i 16,7% lezija stepen 3).

U kontrolnoj grupi postoji statistički značajna povezanost prisustva premaligne/maligne lezije kože kako sa stepenom perilezionalne elastoze: ( $\chi^2 = 38,460$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ), tako i sa stepenom perilezionalne limfocitne infiltracije ( $\chi^2 = 12,858$ ;  $p = 0,045$ ;  $p < 0,05$ ). Perilezionalna elastoza stepena 2 i 3 bila je prisutna kod 7 od 11 potvrđenih BCK (36,4% lezija - stepen 2; 27,3% lezija - stepen 3), a perilezionalna infiltracija stepena 2 bila je prisutna kod 6 od 11 potvrđenih BCK (54,5% lezija), i kod jednog od dva potvrđena melanoma (50% lezija).

Posmatrajući obe grupe objedinjeno (tabela 74), prisustvo histološki potvrđene maligne lezije kože je bilo praćeno statistički značajno većim stepenom perilezionalne elastoze (t

= -2.674,  $p = 0,009$ ;  $p < 0,05$ ) i perilezionalne limfocitne infiltracije ( $t = -4.309$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tabela 74. t-test nezavisnih uzoraka: POT i kontrolna grupa**

	t	df	Značajnost (2-tailed)
<b>Elastoza</b>	-2.674	97	.009
<b>Limfocitna infiltracija</b>	-4.309	97	.000

Posmatrajući pojedinačno POT grupu (tabela 75), postoji statistički značajna razlika kako infiltracije ( $t = -5.478$ ;  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ), tako i elastoze ( $t = -2,562$ ;  $p = 0,016$ ;  $p < 0,05$ ) kod onih koji su imali maligni tumor kože u odnosu na one koji nisu.

**Tabela 75. t-test nezavisnih uzoraka: POT grupa**

	t	df	Značajnost (2-tailed)
<b>Elastoza</b>	-2.562	31	.016
<b>Limfocitna infiltracija</b>	-5.478	31	.000

Posmatrajući pojedinačno kontrolnu grupu (tabela 76), postoji statistički značajna razlika perilezionalne limfocitne infiltracije kod onih koji su imali maligni tumor kože u odnosu na one koji nisu ( $t = -2.151$ ;  $p = 0,035$ ;  $p < 0,05$ ), dok u slučaju elastoze nije bilo statistički značajne razlike ( $t = -1,614$ ;  $p = 0,111$ ;  $p > 0,05$ ) kod ispitanika sa i bez malignog tumora.

**Tabela 76. t-test nezavisnih uzoraka: POT grupa**

	t	df	Značajnost (2-tailed)
<b>Elastoza</b>	-1.614	64	.111
<b>Limfocitna infiltracija</b>	-2.151	64	.035

Upotrebom hi kvadrat testa, ispitivana je povezanost životne dobi, lokalizacije ekscidirane lezije i pojave premalignih i malignih lezija sa stepenom histološkog fotooštećenja kože (stepen elastoze i limfocitne infiltracije) kod ispitanika POT grupe (osobe nakon transplantacije bubrega) i kontrolne grupe.

Na osnovu unakrsnog tabeliranja životne dobi ispitanika i stepena fotooštećenja kože, može se zaključiti da se elastoza i limfocitna infiltracija I stepena najčešće javljaju kod ispitanika do 50 godina starosti, dok je elastoza i limfocitna infiltracija II i III stepena učestalija kod ispitanika nakon pedesete godine života.

Između životne dobi ispitanika i stepena perilezionalne elastoze, utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost, dok između životne dobi ispitanika i stepena perilezionalne limfocitne infiltracije nije utvrđena statistički značajna povezanost.

Između lokalizacije ekscidirane lezije i stepena fotooštećenja kože utvrđena je statistički značajna povezanost. Takođe, između pojave premalignih i malignih promena i stepena fotooštećenja kože utvrđena je statistički značajna povezanost.

Između životne dobi ispitanika i stepena perilezionalne limfocitne infiltracije nije utvrđena statistički značajna povezanost, ali je između ostalih ispitivanih varijabli utvrđena statistički značajna povezanost, te se može zaključiti da je prisustvo histološki potvrđene maligne lezije kože bilo praćeno statistički značajno većim stepenom perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije, tj. verifikovanim fotooštećenjem, dok je u slučaju objedinjenog pristupa premaligna/maligna lezija kože utvrđena statistički značajna povezanost pojave sa stepenom perilezionalne limfocitne infiltracije ali marginalno statistički značajna povezanost sa stepenom perilezionalne elastoze u POT grupi.

Zbog izostanka zvaničnog registrovanja histoloških karakteristika malignih tumora kože u opštoj populaciji, nije bilo moguće poređenje POT grupe sa opštom populacijom u odnosu na nivo histološke agresivnosti malignog tumora, a zbog specifičnosti zvaničnog registrovanja broja stanovnika u dvadesetogodišnjim opsezima bilo je onemogućeno statistički značajno utvrđivanje učestalosti pojave malignih tumora u životnoj dobi do 50 godina, pa **H3 nije potvrđena.**

## VI DISKUSIJA

---

Sprovedeno istraživanje predstavlja unicentričnu studiju preseka karakteristika uzorka pacijenata Klinike za nefrologiju i imunologiju KC Vojvodine kojima je transplantiran bubreg, sa težištem na prisustvo rizika za nastanak premalignih i malignih tumora kože. Obuhvaćeno je više od trećine ukupne raspoložive populacije transplantiranih pacijenata naše ustanove. Zbog obima planiranog ispitivanja bilo je neophodno formiranje kontrolne grupe pacijenata opšte populacije, koja se u našoj studiji od ogledne grupe nije statistički značajno razlikovala po polu i životnoj dobi, što je bio osnovni uslov za njihovo dalje poređenje.

Objavljena istraživanja iz ove oblasti obično obuhvataju veliki broj ispitanika, ali se uglavnom radi o retrospektivnim, često multicentričnim analizama medicinske dokumentacije i registara, ili o metaanalizama objavljenih radova, bez potrebe davanja neposredne saglasnosti i aktivnog učešća od strane pacijenata, što je u našem slučaju u velikoj meri ograničilo broj uključenih ispitanika koji je iznosio 66 u svakoj od grupa.

### ***6.1. Distribucija ispitanika prema polu i životnoj dobi***

Među ispitanicima prevalirale su osobe muškog pola, i to u odnosu 1,2 u POT, 1,9 u kontrolnoj grupi, i 1,5 u celom uzorku.

Prosečna starost ispitanika POT grupe iznosila je 46,36 god (raspon 22-69), a u kontrolnoj grupi 44,9 god. (raspon 21-69). Najveći broj ispitanika u svakoj od grupa bio je u petoj deceniji života, tj. životne dobi 40-49 godina (31,9% ispitanika POT grupe i 30,3% ispitanika kontrolne grupe).

Studije pacijenata kojima je transplantiran bubreg pretežno su konstatovale prevalenciju osoba muškog pola, među kojima su po obuvatu najveće retrospektivne američke studije

sa 89 786 [99] i 46 355 ispitanika [115], i švedska studija sa 4.712 ispitanika [98]. Prosečna životna dob u trenutku istraživanja od manjeg je značaja u odnosu na životnu dob u trenutku transplantacije ili u trenutku nastanka malignog tumora, pa se zato često i ne navodi u istraživanjima.

## **6.2. Anamnestički faktori rizika za nastanak malignih tumora kože**

### **6.2.1. Fototip kože**

Grupe ispitanika bile su ujednačene po fototipu kože, sa prevalencijom fototipa III u više od polovine ispitanika (56,1% u POT i 60,6% u kontrolnoj grupi), dok je fototip II bio zastupljen kod oko trećine ispitanika svake grupe (37,9 % u POT i 31,8% u kontrolnoj grupi). Da li dobijeni podaci reflektuju strukturu fototipova kože u Vojvodini i šire nismo bili u mogućnosti da utvrdimo, jer u regionu nema publikovanih radova o ovoj temi.

### **6.2.2. Izloženost UV zračenju**

Utvrđivanje nivoa solarne ekspozicije predstavlja poseban izazov obzirom da se objavljene studije iz ove oblasti baziraju na anamnezi koja obuhvata podatke iz prošlosti, da se studije značajno metodološki razlikuju, koriste različite definicije, upitnike i metode merenja ukupne, intermitentne i hronične solarne ekspozicije. [45, 80]. Karagas et al su pokušali da objektiviziraju podatke dobijene upitnikom poredeći ih sa histološkim pokazateljima aktiničnog oštećenja kože ispitanika, i došli su do zaključka da podaci o profesionalnoj fotoekspoziciji značajno pozitivno koreliraju sa stepenom fotooštećenja. [116]

U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike među grupama ispitanika kada je u pitanju profesionalna izloženost UV zračenju. Više od dve trećine ispitanika svake grupe nikada nije bila profesionalno izložena UV zračenju (75,8 % u POT i 81,8% u kontrolnoj grupi).

Rekreativno izlaganje UV zračenju bilo je statistički značajno učestalije u kontrolnoj grupi ( $p = 0,033$ ).

Upotreba solarijuma bila je statistički podjednako retko zastupljena u obe grupe. U svakoj od grupa samo 6% ispitanika je ikada koristilo solarijum, a radilo se o osobama

ženskog pola životne dobi 20 – 49 godina. Niko od ispitanika POT grupe nije se izlagao solarijumu nakon transplantacije, a u kontrolnoj grupi aktuelnu upotrebu solarijuma navode 3 ispitanice: 2 (3,0%) do 5 puta godišnje, dok samo 1 (1,5%) koristi solarijum više od 5 puta godišnje.

Nije bilo statistički značajne razlike u broju solarnih opekotina u detinjstvu. Više od 2/3 ispitanika svake od grupa negira solarne opekotine u detinjstvu, a oko 1/4 ispitanika svake od grupa navodi do 5 epizoda solarnih opekotina u detinjstvu.

Pripadnici kontrolne grupe su marginalno češće ( $p = 0,074$ ) imali solarne opekotine u punoletstvu, ali više od 2/3 ispitanika u svakoj od grupa negira solarne opekotine u punoletstvu.

U uporednoj američkoj studiji POT ispitanika i ispitanika opšte populacije, oko 35% anketiranih u svakoj od grupa navodi solarne opekotine tokom prethodnog leta [117].

Ispitanici kontrolne grupe su mnogo učestalije ( $p = 0,008$ ) koristili sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja. Značajno veći broj ispitanika POT grupe u odnosu na kontrolnu grupu nikada nije primenjivalo sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja (39,4% u POT grupi, 16,7% u kontrolnoj grupi), dok je gotovo ujednačen broj onih pripadnika obe grupe koji redovno koriste zaštitna sredstva (34,8% ispitanika POT i 37,9% ispitanika kontrolne grupe), kako preparate za fotoprotekciju tako i zaštitnu odeću.

U studiji koju su sproveli Donovan et al, 29.9% POT negira primenu lokalnih preparata za zaštitu od sunčevog zračenja. Od preostalih 70.1% manje od 5% je ovu zaštitu koristilo svakodnevno čitave godine. Većina pacijenata štitila se šeširima, odećom i zaštitnim naočarima, ali je i ove fizičke mere zaštite koristilo manje od polovine pacijenata [118].

Na osnovu podataka dobijenih upitnikom, a bez mogućnosti objektivizacije odgovora ispitanika, možemo reći da je ukupna UV ekspozicija u POT grupi bila manja nego u kontrolnoj grupi izuzev kada se radi o primeni zaštitnih sredstava prilikom boravka u prirodi. U POT grupi su na pitanje o fotoprotekciji ispitanici često odgovarali: „Ne izlazim na sunce“, iako ovo nije bio jedan od ponuđenih odgovora u upitniku, pa su kategorisani kao da ne koriste fotoprotekciju. Kod ispitanika koji su na pitanje o fotoprotekciji odgovarali pozitivno nije ispitivan kvalitet, to jest način primene zaštitnih sredstava, što bi mogla biti tema budućih istraživanja.



### 6.2.3. Maligni tumori kože u ličnoj i porodičnoj anamnezi

Ispitanici kontrolne grupe su značajno češće ( $p = 0,029$ ) imali bliske srodnike sa malignim tumorima kože (1,5% ispitanika POT i 10,6% ispitanika kontrolne grupe).

Grupe ispitanika su bile ujednačene po broju malignih tumora kože u ranijoj ličnoj anamnezi, uz napomenu da su svi maligni tumori kože u POT populaciji dijagnostikovani nakon transplantacije. Naša je pretpostavka da se u svakom od ovih slučajeva radilo o *de novo* neoplazmama, što ne možemo tvrditi jer pacijenti nisu imali detaljan dermatološki pregled pre transplantacije.

Utvrđeno je da lična anamneza NMKK u POT populaciji trostruko povećava rizik nastanka MM, a kod onih koji su oboljevali od MM čak i 10 godina pre transplantacije prisutan je porast rizika od 20% [67]

U odabiru kandidata za transplantaciju važan problem je prethodno oboljevanje od malignog tumora. Odluka o odlaganju transplantacije zavisi od vrste i stadijuma lečenog malignog tumora: ukoliko se radi o BCK ili bilo kojem karcinomu *in situ*, smatra se da nema razloga za odlaganje transplantacije, dok u ostalim slučajevima odlaganje uglavnom iznosi 2-5 godina, retko i do 10 godina. Ovakav stav zasnovan je na retrospektivnim analizama recidiva maligniteta, gde je utvrđeno da se 54% recidiva dešava u prve 2 godine nakon transplantacije, 33% u periodu 2 do 5 godina, a 13% nakon 5 godina od transplantacije. Kao rizični tumori sa visokim procentom recidiva navode se melanom, karcinom dojke, kolorektalni karcinomi, karcinom Merkelovih ćelija, karcinom mokraćne bešike, sarkomi i multipli mijelom [25, 41, 119, 120, 121].

Iako retko, opisan je transfer metastatskog melanoma sa graftom donora na recipijenta pa se, kada god je to moguće, preporučuje i pregled kompletne kože donora pre odluke o transplantaciji [101].

### 6.2.4. Konzumiranje alkohola i pušenje

Pripadnici kontrolne grupe znatno su češće ( $p = 0,002$ ) konzumirali alkohol, a marginalno učestalije ( $p = 0,086$ ) bili aktivni pušači. Ovi rezultati nas navode na zaključak da su ispitanici POT grupe skloniji izbegavanju odavno poznatih opštih štetnosti zbog brige o svom ukupnom zdravstvenom stanju i straha da ne ugroze transplantirani organ.

### 6.2.5. Rizik neinformisanosti i neadekvatnog tretmana u zdravstvenom sistemu

Ispitanici kontrolne grupe značajno su češće ( $p = 0,000$ ) makar jedanput imali pregled kompletne kože. U POT grupi pre uključivanja u istraživanje pregled kompletne kože imalo je samo 7 (10,6%) ispitanika, 4 tokom regrutacije radi služenja vojnog roka i 3 ispitanika nakon ekscizije malignog tumora. Jedan od pacijenata iz POT grupe kompletno je pregledan tek nakon uključivanja u studiju, iako mu je 3 godine ranije urađena amputacija aurikule zbog BCK. U kontrolnoj grupi pre uključivanja u istraživanje pregled kompletne kože imalo je 38 (57,6%) ispitanika.

Pripadnici kontrolne grupe značajno su češće bili informisani o merama prevencije malignih tumora kože ( $p = 0,001$ ), i to upravo od strane lekara. Nepoznavanje mera prevencije navodi 31,8% ispitanika kontrolne, i čak 60,6% ispitanika POT grupe.

Ovakvu značajnu razliku u tretmanu objašnjavamo činjenicom da se veliki broj uključenih ispitanika kontrolne grupe od ranije kontrolisao i lečio na Klinici za kožno-venerične bolesti, gde se pregled kompletne kože i informisanje pacijenata o merama prevencije tumora kože uglavnom rutinski sprovode.

U jednoj od zdravstvenih ustanova u Teksasu, SAD, sprovedeno je istraživanje među lekarima zaduženim za praćenje transplantiranih pacijenata: iako je 81% ispitanika smatralo da je pregled radi otkrivanja karcinoma kože važan, samo 8% uključenih lekara je rutinski upućivalo pacijente na dermatološki pregled pre transplantacije, a ukupno 14% nakon transplantacije [122]

Preporučeni standard je sprovođenje dermatoloških pregleda kompletne kože POT pacijenata prema dinamici zavisnoj od prisutnog nivoa rizika: nisko-rizični pacijenti bez tumora i kancerizacije polja kontrolišu se jedanput godišnje, pacijenti srednjeg rizika sa kancerizacijom polja ili anamnezom jednog NMKK kontrolišu se u periodima 3-6 meseci, visoko rizični pacijenti sa multiplim NMKK na 3 meseca, a veoma visokorizični pacijenti sa metastatskom bolešću u intervalima 1-3 meseca [39, 123].

Opisani su različiti uspešni modaliteti uključivanja dermatologa u tim za praćenje transplantiranih pacijenata: u okviru multidisciplinarnih klinika za transplantaciju, subspecijalizovanih dermatoloških klinika ili integracija dermatologa iz postojećih opštih dermatoloških klinika [110].

Polovina (50%) ispitanika POT grupe nije imala saznanje da pripada populaciji osoba sa povećanim rizikom nastanka malignih tumora kože, nešto manje od trećine (30,3%) dobilo je ovu informaciju od svog lekara dok su ostali (19,7%) naveli da su se informisali putem različitih medija.

Pre skoro 2 decenije jedno od istraživanja u Velikoj Britaniji konstatovalo je da je 54% transplantiranih ispitanika dobilo savet za prevenciju maligniteta kože, a samo 30% ispitanika je znalo da je pod povećanim rizikom nastanka maligniteta zbog imunosupresivne terapije. Detaljnijom analizom primene fotoprotekcije u ovoj grupi uočeno je da 57% koristi antisolarne preparate, ali uglavnom nepravilno: preparate niskog zaštitnog faktora, nedovoljnu količinu preparata, pretežno samo tokom leta i često ne obnavlja nanošenje preparata tokom dana [107]. U kasnijoj studiji sprovedenoj u specijalizovanoj klinici za tretman POT pacijenata u Velikoj Britaniji rezultati su bili mnogo bolji: 96% ispitanika dobilo je savet o fotoprotekciji, 68% je znalo da je pod povećanim rizikom nastanka tumora kože, a popravili su se i pokazatelji kvaliteta i kvantiteta fotoprotekcije koju su ispitanici sprovodili [109].

U studiji koju su sproveli Cowen et al oko 67% POT ispitanika redovno je koristilo sredstva za UV zaštitu po preporuci lekara kada očekuju da će duže biti izloženi sunčevom zračenju, što predstavlja značajan napredak u odnosu na to da se pre transplantacije na ovaj način štitilo tek 26% istih ispitanika. Međutim, samo 59% istih ispitanika znalo je da su pod povećanim rizikom nastanka karcinoma kože zbog terapije koju uzimaju [124]

Promena navika i ponašanja pacijenata često nije jednostavna, čak ni u visoko-rizičnim grupama. Interesantni su rezultati do kojih su došli Clowers Webb et al, istražujući informisanost transplantiranih pacijenata. Formirali su dve grupe ispitanika: grupu koja je informisana o riziku u skladu sa dotadašnjom rutinom na klinici, i grupu koja je češće i intenzivnije edukovana. Evaluirajući rezultate, istraživači nisu uočili razliku u kvalitetu informisanosti među grupama. Na početku istraživanja u prvoj grupi je 27% ispitanika, a u drugoj grupi 26% ispitanika tvrdilo da nije obavешteno da je pod povećanim rizikom. Nakon 3 meseca ovi procenti su iznosili 21% i 16%, a nakon 10 meseci 10% i 11%, iako su svi ispitanici prošli minimum standardnu proceduru edukacije [108].

Robinson et al. su, nakon randomiziranog istraživanja uz spektrofotometrijsku kontrolu fotoekspozicije na koži pacijenata posle sprovedene edukacije, zaključili da se poruke lekara bolje usvajaju kada se edukacija vrši tokom prvih sunčanih meseci u godini,

najmanje 2 meseca nakon transplantacije, jer su se pacijenti tada već oporavili i relativno adaptirali na novu terapiju [125].

Edukacija je bila efikasnija kod onih pacijenata koji su dobili specijalizovani ilustrovani edukativni materijal, sa podsetnikom na znake tumora i uputstvom za samopregled kože [123, 125].

Uz usmenu informaciju o faktorima rizika i značaju zaštite i samopregleda kože, tokom sprovođenja našeg istraživanja pacijenti obe grupe su dobijali liflete (Prilog br. 16), originalno namenjene edukaciji opšte populacije u cilju prevencije i ranog otkrivanja kutanih maligniteta.

### 6.3. Karakteristike nefrološkog statusa i transplantacije

Osnovno oboljenje bubrega od postavljanja dijagnoze do započinjanja dijalize kod ispitanika POT grupe u našem istraživanju prosečno je trajalo 7,67 godina.

Najčešći uzrok bubrežne disfunkcije bio je hronični glomerulonefritis kod 31,8% ispitanika. Policistični bubrezi i nefroangioskleroza bili su uzrok insuficijencije u po 13,6% ispitanika, aplazija u 10,6%, pijelonefritis u 9,1%, lupus nefritis u 7,6%, dijabetesna nefropatija u 6,1% slučajeva, a ostali uzroci u 7,6%.

Ova struktura oboljevanja, izuzev u slučaju dijabetesne nefropatije, u velikoj meri se poklapa sa podacima objavljenim u Velikoj Britaniji, gde je takođe dominirao hronični glomerulonefritis sa 36% (20% nebiopiranih i 16% biopsijom potvrđenih slučajeva GN), potom slede dijabetesna nefropatija sa 14%, pijelonefritis sa 12%, policistični bubrezi i nefroangioskleroza sa po 10%, a 18% čine ostali neprecizirani uzroci [79]

Naši pacijenti su do transplantacije prosečno bili na dijalizi tokom 4,54 godine, a prosečna životna dob ispitanika u momentu transplantacije iznosila je 42,5 godina.

Više od polovine ispitanika POT grupe (60,6%) imalo je isključivo kadaveričnu transplantaciju bubrega, dok je u nešto više od trećine slučajeva (36,4%) jedina transplantacija bila porekla živog srodnog davaoca (*living related*). Jedan bolesnik dobio je najpre bubrežni organ od oca, ali je zbog otkazivanja grafta nakon 25 godina urađena kadaverična transplantacija. Kod drugog pacijenta došlo je do odbacivanja kadaveričnog bubrega, pa je sledeći donator bila majka.

Možemo zaključiti da se prosečna životna dob transplantiranih pacijenata uključenih u našu studiju ne razlikuje mnogo od one objavljene u većini drugih istraživanja, dok je

prosečna dužina imunosupresije znatno kraća. Kada se radi o kadaveričnim donorima rezultati naše studije govore o zadovoljavajućem procentu, mada je univerzalna tendencija da se udeo transplantacija kadaveričnih bubrega u budućnosti uvećava. Radi ilustracije, u studiji sa Novog Zelanda procenat kadaveričnih graftova je preko 70%, u velikoj američkoj studiji sa preko 100 000 uključenih ispitanika kadaverični graftovi čine 63,6%, a u brazilskim studijama oko 30% [[96](#), [126](#), [127](#), [128](#)].

#### **6.4. Indukciona terapija i imunosupresivna terapija održavanja**

Indukciona terapija primenjena je kod 89,4% ispitanika, u 62,1% ispitanika antitimocitnim globulinom, a kod 27,3% monoklonskim antitelima.

Od momenta transplantacije bubrega ispitanici POT grupe primali su kombinovanu imunosupresivnu terapiju održavanja prosečnog trajanja 58,62 meseci ili 4,89 godina.

Izuzev steroida koji su bili sastavni deo protokola kod svih pacijenata, 98,5% ispitanika je u nekom trenutku uzimalo mikofenoličnu kiselinu, 59,09% takrolimus, 43,9% ciklosporin, dok su ostali imunosupresivi bili u terapiji kod manje od 10% ispitanika.

Kada se radi o prosečnom trajanju terapije pojedinim imunosupresivima, azatioprin je sa 15,6 godina daleko ispred ciklosporina, čija primena u grupi naših ispitanika prosečno trajala 5,6 godina. Svi ostali imunosupresivi prosečno su kraće primenjivani.

Analizom protokola imunosupresivne terapije primenjene u našoj ispitivanoj grupi zaključuje se da prate savremene preporuke i trendove [[78](#), [79](#), [129](#), [130](#)].

#### **6.5. Pridružena oboljenja**

Ispitanici POT grupe su značajno češće ( $p = 0,000$ ) bolovali od pridruženih kardioloških oboljenja (86,4% u POT grupi i 21,2% u kontrolnoj grupi). U strukturi kardioloških oboljenja dominirala je arterijska hipertenzija, koja je čest pratilac hroničnih bubrežnih oboljenja, a prema opštim procenama 50–90% pacijenata kojima je transplantiran bubreg boluju od arterijske hipertenzije [[78](#)].

Diabetes mellitus je takođe čest pratilac ove populacije, bilo kao uzrok insuficijencije ili posledica terapije [[78](#)], ali u našem istraživanju POT i kontrolna grupa su bile ujednačene po broju obolelih od dijabetesa koji nije prelazio 10% ispitanika.

Iako ne postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika sa kutanim virozama (7,6% u POT i 4,5% u kontrolnoj grupi), uočava se razlika u etiologiji virusnih oboljenja među

grupama. Ispitanici POT grupe nisu imali manifestacije infekcije HHV ili virusom varicellae, što se tumači antivirusnom terapijom koju se rutinski ordinira u peritransplantacionom periodu. U POT grupi uočene su manifestne infekcije HPV i poxvirusom.

S obzirom da se HPV tipizacija ne sprovodi rutinski i da nije bila deo planirane metodologije, procenjeno je da kod multiplih klinički jasnih virusnih veruka histopatološki nalaz ne bi imao dodatne koristi. Zbog toga virusne veruke kod naših pacijenata (Prilog br. 5), iako potencijalni prekursori SCK, nisu bioprirane već su lečene po važećim preporukama kriohirurškim tretmanom i 5-fluorouracil kremom [131]. Moluska je međutim, kao solitarna lezija, ekscidirana zbog sumnje na keratoakantom (Prilog br. 6)

Za razliku od ispitanika kontrolne grupe kod kojih nisu registrovane manifestne dermatomikoze, kod 10,5% ispitanika POT grupe uočene su kutane manifestacije oportunističkih kvasnica i dermatofita.

Poznato je da su transplantirani pacijenti podložni brojnim i učestalim infekcijama. Infekcije kandidom su učestalije tokom prve godine nakon transplantacije, a dermatomikoze nakon ovog perioda. Rizik infekcije kože proporcionalan je intenzitetu imunosupresije. Pityriasis versicolor javlja se u više od 30%, a kondilomi i druge virusne bradavice i u do 85% transplantiranih pacijenata nakon 5 godina [132].

U oko ¼ ispitanika svake od grupa konstatovano je prisutvo drugih oboljenja kože ali njihova priroda i frekvencija ne dovode se u vezu sa razlikama u imunološkom statusu.

## **6.6. Premaligne lezije kože**

U POT grupi od ukupno 33 bioprirane lezije registrovano je 5 histološki verifikovanih premalignih lezija kože - 2 (6,1%) AK i 3 (9,1%) DN.

Prosečna životna dob pacijenata sa AK iznosila je 54 godine, odnos muškaraca i žena bio je 1:1, u oba slučaja radilo se o pigmentnim AK (Prilozi br. 10 i 12).

Prosečna životna dob pacijenata sa DN iznosila je 30,5 godina, odnos polova je takođe bio ujednačen – kod jedne pacijentkinje uklonjena su 2 DN. Ekscidirani displastični nevusi bili su srednjeg do visokog stepena histološke displazije. Jedan od DN razvio se tokom višemesečnog praćenja pacijenta, iako pri pregledu nisu uočeni znaci perifernog rasta (Prilog br. 7).

Prvobitna zamisao da uz maligne, kompariramo i frekvenciju premalignih lezija sa opštom populacijom nije bila izvodljiva zbog izostanka zvanične i sistematične registracije ovih lezija. Zvanična registracija AK i DN ne sprovodi se ni u drugim državama, što onemogućava procenu njihove zastupljenosti u pojedinim grupama pacijenata.

Istraživanja su pokazala da se u opštoj populaciji SAD aktinične keratoze nalaze u oko ¼ stanovnika, a u populaciji transplantiranih konstatovane su u oko polovine u seriji od 580 ispitanika [5].

U studiji koja je poredila histološki nalaz AK transplantiranih i AK imunokompetentnih pacijenata konstatovana je veća mitotska aktivnost, kao i znaci HPV infekcije u grupi transplantiranih osoba. AK su bile češće kod osoba muškog pola, a prosečna životna dob transplantiranih pacijenata sa AK bila je značajno niža od prosečne životne dobi kontrolne grupe (54,8 god. u odnosu na 70,0 god.) [133].

Iako su pojedine studije pokazale da imunosupresivna terapija dovodi do nastanka povećanog broja nevusa uglavnom kod adolescenata i mlađih odraslih osoba, u grupi naših ispitanika ovaj fenomen nije uočen, čak ni kod ispitanika mlađih od 30 godina. Eruptivni nevusi opisuju se kao nagla pojava velikog broja, ponekad i preko 100 nevusa, uglavnom nakon 4 do 12 meseci od početka imunosupresivne terapije. Dermoskopski nalaz najčešće pokazuje periferne globule kao znak aktivnog rasta, ali nije primećena povezanost njihove pojave sa fototipom kože, solarnim opekotinama, porodičnom anamnezom familijarnog sindroma displastičnog nevusa ili melanoma. Nastanak eruptivnih nevusa kod POT tumači se izostankom normalnog imunološkog nadzora koji inače inhibiše proliferaciju melanocitnih lezija. Smatra se da je specifičnom kompozicijom koža pojedinih delova tela (poput dlanova i tabana, gde je ova pojava češće registrovana) osetljivija na dejstvo melanocitnih faktora rasta. Indukcija pojave nevusa verovatno nije posledica dejstva specifičnog medikamenta, već posledica same sistemske imunosupresije. Pojava eruptivnih nevusa opisana je i kod primene tzv. biološke ili ciljane terapije, kod obolelih od AIDS-a, hronične mijelocitne leukemije i hemioterapije karcinoma, a opisana je i regresija nevusa nakon obustavljanja imunosupresivne terapije. Jedan od dokaza melanocitne reaktivnosti na stanja imunosupresije je uspeh u lečenju vitiliga primenom terapijskih modaliteta koji sistemski ili lokalno snižavaju imunitet [102, 103, 134].

U većim serijama transplantiranih pacijenata, porokeratoza je bila prisutna u oko 8-10% slučajeva [5], ali u našoj studiji nije bilo slučajeva porokeratoze. Iako je virusna

moluska zbog kliničkog i dermoskopskog nalaza bila suspektna na KA, ove premaligne lezije takođe nisu registrovane u našoj grupi ispitanika.

Relativno nisku frekvenciju i uočenu strukturu premalignih lezija u našoj studiji tumačimo mlađom životnom dobi većine ispitanika i relativno kratkim prosečnim periodom imunosupresije. Nije isključeno da su kod pojedinih POT ispitanika, naročito starijih od 50 godina, bili prisutni histološki znaci “kancerizacije polja” ali tako nešto nije bilo klinički vidljivo. U kliničkom nalazu jednog od pacijenata sa 2 NMKK (Prilog br. 14) dominirale su pigmentne seboroične keratoze, koje se ne smatraju prekancerozama.

### **6.7. Maligne lezije kože**

U POT grupi registrovali smo 10 malignih lezija kože, od čega 1 (10%) MM, 3 (30%) SCK i 6 (60%) BCK. Maligni tumori su bili prisutni kod ukupno 8 (12,1%) ispitanika POT grupe, kod 6 (75%) po jedna, a kod 2 (25%) ispitanika po dve maligne lezije. Kod ispitanika sa po dva tumora nije bilo latencije, to jest oba tumora su bivala primećena od strane dermatologa tokom jednog detaljnog pregleda.

U odnosu na ukupan broj POT ispitanika učestalost MM bila je 1,5%, SCK 4,5%, a učestalost BCK 9,1%. Odnos BCK/SCK iznosio je 2:1.

Prosečna životna dob pacijenata sa SCK iznosila je 54 godine, odnos polova je bio ujednačen – kod jedne pacijentkinje uklonjena su 2 SCK *in situ*. Prosečna životna dob pacijenata sa BCK iznosila je 58 godina, a svi oboleli bili su muškog pola. U studiji je registrovan 1 MM kod muškarca, starosti 35 godina u trenutku ekscizije tumora.

U našoj studiji utvrđeni relativan rizik pojave MM u POT populaciji bio je 227 puta veći, pojave SCK 805 puta veći, a pojave BCK 316 puta veći nego u opštoj populaciji. Obzirom da prijavljivanje BCK nije zakonski obavezno, očekuje se da je realna incidencija u opštoj populaciji veća pa bi tada relativan rizik nastanka BCK u POT grupi bio manji od utvrđenog u ovoj studiji.

Podjednak broj BCK (50%) bio je registrovan na glavi i na trupu, 66,6% SCK na donjim ekstremitetima i 33,3% na glavi, dok je jedini MM bio lokalizovan na glavi. Od ukupnog broja malignih tumora, dakle, 5 (50%) bilo je lokalizovano na glavi, 3 (30%) na trupu, a 2 (20%) na donjim ekstremitetima.

Prosečna životna dob u trenutku transplantacije u podgrupi pacijenata sa dijagnozom BCK bila je 49 godina, u podgrupi sa SCK 25 godina, a pacijent sa MM imao je takođe 25 godina.



Prosečna dužina imunosupresije do dijagnoze malignog tumora u podgrupi pacijenata sa dijagnozom BCK bila je 9,4 godina, u podgrupi sa SCK 26,6 godina, a kod pacijenta sa MM 9,5 godina.

U jedinoj studiji domaćih autora, retrospektivnoj, na Klinici za urologiju KC Srbije u Beogradu u uzorku od 411 pacijenata nakon transplantacije bubrega nađena su samo 3 BCK [135]. U retrospektivnoj studiji iz centra za transplantaciju u Rijeci, u uzorku od 555 pacijenata nakon transplantacije 7 je imalo NMKK, 2 osobe melanom i 2 Kaposi sarkom [136]. U retrospektivnoj studiji iz centra za transplantaciju u Zagrebu, u uzorku od 1232 pacijenta nakon transplantacije bubrega konstatovano je 16 BCK, 1 SCK i 1 karcinom Merkelovih ćelija [137]. U retrospektivnoj studiji iz centra za transplantaciju u Skoplju, u uzorku od 185 pacijenta nakon transplantacije bubrega konstatovano je 2 BCK, 8 SCK i 3 pacijenta sa Kaposi sarkomom [138]. Relativno mali broj malignih lezija u pojedinim od navedenih istraživanja u regionu mogao bi se objasniti izostankom detaljnog dermatološkog pregleda kod ispitanika, koji neretko omogućava otkrivanje malignih lezija u veoma ranom stadijumu kada mogu ostati neprimećene.

Po dizajnu je slična našoj studiji iz centra za transplantaciju u Budimpešti, gde je u uzorku od 116 pacijenta (70 muškaraca i 46 žena, prosečne životne dobi 49,3 godine, sa prosečnom dužinom imunosupresije od 4,1 godine) nakon transplantacije bubrega, kod njih 11 konstatovano 13 BCK i 3 SCK, sa dominantnom lokalizacijom u predelu glave i vrata. Pacijenti su popunjavali upitnik i bivali kompletno dermatološki pregledani. Autori su primetili da 80% uključenih ispitanika nije imalo dermatološki skrining pregled nakon transplantacije [139].

Kumulativna incidencija tumora kože značajno se razlikuje u zavisnosti od geografskog položaja: nakon godinu dana imunosupresije kumulativna incidencija NMKK u Australiji iznosila je 7% a u Holandiji 0,2%, a nakon 20 godina imunosupresije 70% prema 41%. U poređenju sa Holandijom relativan rizik nastanka maligniteta kože u Australiji bio je 4,3. [93] U prospektivnoj australijskoj studiji tokom sedmogodišnjeg praćenja pacijenata nakon transplantacije bubrega uočena je godišnja incidencija NMKK od 3,27% kod onih koji su transplantirani pre manje od 5 godina, 5,86% kod ispitanika od čije transplantacije je prošlo 5-10 godina, i 11,1% za ispitanike transplantirane pre više od 10 godina. Uočena je predilekcija pojave obe vrste NMKK u predelu glave i vrata [88]

Bordea et al. su u Velikoj Britaniji retrospektivno analizirali populaciju od 980 pacijenata nakon transplantacije bubrega, sa prevalencijom ispitanika muškog pola (70,1%), a prosečna dob u momentu transplantacije bila je 43 godine. Maligni tumori kože javili su se kod 19, 1% ispitanika: 73,8% činili su SCK, 15,9% BCK, 6,6% KA, 0,4% MM i 3,4% drugi maligni tumori kože. Dve trećine pacijenata imalo je multiple tumore (i do 50), a latencija do pojave prvog tumora prosečno je iznosila 8 godina. Među obolelima od tumora dominirali su muškarci [89].

U studiji sprovedenoj u Irskoj odnos BCK/SCK bio je 3:1, sa vrhom incidencije 5 godina nakon transplantacije kod pacijenata starijih od 50 godina, i 8-10 godina nakon transplantacije kod mlađih pacijenata [91].

Poljski autori su retrospektivnom analizom podataka o grupi od 836 pacijenata sa renalnim graftom konstatovali tumore kod samo 1,9% ispitanika: SCK 50,0%, BCK 37,5%, a MM 12,5%. Prosečna životna dob pri transplantaciji iznosila je 49,86 godina, a 87,5% svih tumora bilo je lokalizovano u predelu glave [140].

Fuente et al su u seriji POT pacijenata sa NMKK u Španiji konstatovali da je prosečno vreme od transplantacije do pojave tumora bilo 39,5 meseci, u 76% slučajeva NMKK su bili lokalizovani u predelu glave, 41% pacijenata imalo je 1 tumor, a 59% više od jedan NMKK, odnos BCK/SCK bio je 1,4 : 1. [92].

U dečijoj populaciji transplantiranih nisu opisani maligni tumori kože, ali su ove osobe pod rizikom da u mlađem odraslom životnom dobu razviju multiple NMKK, kao što je konstatovano kod dva 32-godišnja pacijenta sa pridruženim faktorima rizika vezanim za prekomernu UV ekspoziciju [141].

U studiji iz Velike Britanije koja je poredila histološki nalaz BCK kod POT pacijenata sa BCK imunokompetentnih osoba uočeno je da su BCK kod POT češće superficijalnog histološkog tipa, sa manje inflamatornog infiltrata, češće su pokazivali skvamoznu diferencijaciju i elemente HPV infekcije, multifokalnost, pacijenti su često bili mlađi i muškog pola u odnosu na kontrolnu grupu, ali nije utvrđena povećana sklonost nastanka metastaza. prosečno vreme od transplantacije do pojave BCK u ispitivanoj POT populaciji iznosilo je 10.5 godina [142].

U oko 20% kutanih SCK kod transplantiranih pacijenata prisutna je komponenta vretenastih ćelija koja ukazuje na mezenhimalnu tranziciju epitelijalnog tumora. Vretenasto-ćelijski tip SCK je izuzetno redak u opštoj populaciji (39).

Uočeno je da su in-tranzit metastaze kutanih SCK češće kod POT u odnosu na obolele pacijente opšte populacije, javljale su se uglavnom kod SCK lokalizovanih na čelu i kapilicijumu i češće su bile udružene sa nodalnim i udaljenim metastazama nego u opštoj populaciji [143].

U jednoj od najvećih studija koja je obuhvatila 89786 transplantiranih pacijenata rizik pojave melanoma bio je 3,6 puta veći od rizika u opštoj populaciji, sa prevalencijom osoba muškog pola (77,6%) među obolelima [99]. Analizirajući još veći uzorak od preko 130 000 transplantiranih ispitanika, od kojih su oko 50,5% bili pacijenti kojima je transplantiran bubreg, Robbins et al su ustanovili da je rizik nastanka melanoma 2,2 puta veći, a mortalitet od melanoma 3 puta veći nego u opštoj populaciji [144].

Istraživači centra za transplantaciju u Londonu konstatovali su 7,8 puta povećan rizik nastanka melanoma kod POT u odnosu na opštu populaciju i kod jednog od pacijenata pojavu metastaza lentigo maligna melanoma Breslow debljine samo 0,4 mm [145].

U švedskoj studiji melanomi su se češće javljali na trupu, iz postojećih nevusa (u 73%), sa trostruko većim mortalitetom u odnosu na opštu populaciju. Pacijenti su uglavnom bili muškog pola (71%) i imali transplantaciju bubrega (84%), a prosečno su bili imunosuprimirani tokom 10,4 godine [146].

U multicentričnoj studiji 89 slučajeva melanoma nakon transplantacije, MM se razvijao nakon prosečno 8.7 godina imunosupresije, pretežno kod muškaraca, u 38% slučajeva iz postojećeg nevusa (za razliku od opšte populacije gde je procena da samo oko 25% melanoma nastaje iz nevusa) [147].

U seriji od 31 POT pacijenata sa melanomom nastalim nakon transplantacije uočeno je sledeće: MM se javljao prosečno 4.7 godina nakon transplantacije, a prosečna životna dob u trenutku dijagnoze iznosila je 54.6 godina, konstatovana je povezanost sa ličnom anamnezom NMKK, porodičnom anamnezom MM, velikim brojem nevusa, prisustvom atipičnih nevusa, upotrebom solarijuma i solarnim opekotinama [148]. Pojava MM nakon prosečno 5 godina od transplantacije uočena je u još jednoj studiji (104).

Imajući u vidu da je u dosadašnjim studijama često konstatovano agresivnije biološko ponašanje i povećan rizik nastanka malignih tumora kože u mlađoj odrasloj populaciji do 50. godine života [85, 94, 97], naša namera je bila da istražimo ove navode, što nije bilo moguće zbog nedostataka u sadržaju zvaničnih zdravstvenih i populacionih registara.

Relativni rizici nastanka NMKK i MM u POT grupi naše studije veoma su visoki, što je svakako posledica malog uzorka, a uticaj su verovatno imali i primenjeni elementi

retrospektivnosti to jest uključivanje malignih tumora ekscidiranih u periodu od prethodnih 5 godina u ispitivanoj populaciji.

### **6.8. Uticaj faktora rizika na nastanak malignih lezija**

Maligni tumori kože u našoj POT grupi bili su statistički značajno češći kod ispitanika muškog pola ( $p = 0,046$ ), a među faktorima rizika marginalan uticaj na nastanak maligniteta kože imale su hronična profesionalna UV ekspozicija ( $p = 0,051$ ) i primena zaštitnih sredstava ( $p = 0,088$ ).

Nije bilo statistički značajnog uticaja životne dobi ispitanika, fototipa kože, rekreativne UV ekspozicije, upotrebe solarijuma, solarnih opekotina, konzumiranja alkohola i pušenja, vrste osnovnog bubrežnog oboljenja koje je dovelo do insuficijencije, trajanja bubrežnog oboljenja i trajanja dijalize, životne dobi u trenutku transplantacije, indukcione terapije, niti porekla organa na pojavu malignih lezija kože.

Dužina imunosupresije u našoj grupi POT ispitanika nije statistički značajno uticala na nastanak premalignih i malignih lezija. Multivarijantnom analizom imunosupresiva na nastanak premalignih i malignih lezija ukupno, statistički je bio značajan prediktivni uticaj kumulativne doze azatioprina ( $p = 0,014$ ) i ciklosporina ( $p = 0,048$ ). Na nastanak isključivo malignih lezija takođe su statistički značajno uticale kumulativna doza azatioprina ( $p = 0,036$ ) i ciklosporina ( $p = 0,044$ ).

U kontrolisanoj studiji, 120 POT pacijenata međusobno sličnih karakteristika bilo je randomizirano u dve jednake grupe koje su najpre edukovane o potrebi UV zaštite, a potom je jednoj od grupa obezbeđena dvogodišnja zaliha preparata visokog faktora zaštite za fotoprotekciju od širokog UV spektra zračenja koji je trebalo da nanose u dovoljnoj količini čitave godine na otkrivene delove tela. Nakon 2 godine u ovoj grupi je bilo statistički značajno manje novih AK i NMKK [149].

U publikovanim istraživanjima faktora rizika koji utiču na nastanak malignih tumora kod transplantiranih pacijenata, a pretežno na nastanak NMKK, rezultati su različiti. Ipak, analizom rezultata velikog broja radova, često se izdvaja značajan uticaj višegodišnje profesionalne fotoekspozicije [139], svetle kože, kose i očiju [85], 2 ili više bolnih solarnih opekotina, naročito u detinjstvu [93, 139].

U studiji Mackenzie et al. životna dob u trenutku transplantacije imala je značajan prediktivni uticaj na rizik nastanka NMKK: stariji pacijenti ranije su razvijali tumore, a za svakih 10 godina života rizik se uvećavao za 60% [96].

Oni transplantirani pacijenti koji su ikada pušili imali su veći rizik nastanka SCK, ali ne i BCK, u odnosu na nepušače. Poređenje rizika bivših i sadašnjih pušača i broja popušanih cigareta, međutim, nije pokazalo razlike u nivou rizika nastanka NMKK [150].

Na osnovu studije preko 46000 ispitanika zaključeno je da u strukturi osnovnih oboljenja koja su dovela do bubrežne insuficijencije dijabetesna nefropatija nosi najmanji, a policistični bubrezi najveći rizik nastanka malignih tumora kože, u odnosu na druge uzroke oboljevanja bubrega. Jedno od mogućih objašnjenja je da dijabetes snižava apsorpciju imunosupresivnih lekova zbog gastropareze i autonomne neuropatije [151].

Pojedina istraživanja ukazuju na to da je period na dijalizi duži od 3 godine udružen sa značajno povećanim rizikom nastanka neoplazmi. Primena depletirajućih antitela takođe se povezuje sa porastom incidencije maligniteta, uglavnom zbog virusnih infekcija onkogenim vrstama koje su tada učestalije [152].

U četverostruko većem uzorku od našeg, švajcarski istraživači su uočili statistički značajan doprinos trajanja imunosupresivne terapije na razvoj AK i SCK, međutim ni jedan od imunosupresivnih medikamenata nije imao značajan uticaj na nastanak tumora [153].

Rizik nastanka tumora kod onih koji su imunosuprimirani tokom 10 godina bio je 10 puta veći od rizika kod onih imunosuprimiranih do 5 godina, i povećan kod primaoca kadaveričnog grafta [89].

Ranije se smatralo da na pojavu maligniteta uticaj ima isključivo stanje imunosupresije, ali je kasnije dokazano da i sami imunosupresivi mogu imati direktan prokancerogeni efekat. Tako azatioprin povećava osetljivost DNK na UVA zračenje čime promoviše karcinogenezu, a ciklosporin stimuliše rast i invazivnost tumora putem stimulacije angiogeneze, ali ima i inhibitorni efekat na reparaciju DNK. (39)

Univarijantnim ispitivanjem uticaja imunosupresiva u jednoj od studija azatioprin je povećavao relativan rizik nastanka SCK (RR 2,4), a ciklosporin relativan rizik nastanka BCK (RR 4,1) [150].

Multicentrična studija [93] sa 224 transplantirana pacijenta obolela od SCK nije pokazala povećan rizik nastanka ovog tumora kod pacijenata na terapiji azatioprinom, u odnosu na one koji ovaj lek nisu uzimali.

Kod pacijenata sa transplantiranim bubregom na terapiji prednizolonom, azatioprinom i ciklosporinom rizik nastanka SCK bio je tri puta veći od rizika kod onih koji su uzimali samo prednizolon i azatioprin [154].

Petogodišnja prospektivna randomizirana studija pokazala je da je administracija režima sa niskim dozama ciklosporina bila udružena sa nižom incidencom pojave tumora u odnosu na standardnu terapiju. Zbog većih doza imunosupresivne terapije, rizik nastanka malignih tumora kod pacijenata sa transplantiranim srcem tri puta je veći od rizika kod onih kojima je transplantiran bubreg, dok su doze imunosupresiva kao i rizik nastanka neoplazije najmanji kod pacijenata nakon transplantacije jetre. Pacijenti na istom imunosupresivnom režimu mogu imati različit nivo imunosupresije zbog individualnih genetskih varijacija i drugih faktora. [104].

U slučajevima metastatskog karcinoma potrebno je značajno snižavanje doza imunosupresiva, a kada je moguće preživljavanje pacijenta i bez grafta kao što je slučaj sa bubregom, razmatra se potpuno ukidanje terapije. Otley et al. su u seriji od 6 pacijenata kojima je iz različitih razloga obustavljena imunosupresivna terapija uočili značajno poboljšanje statusa kože, sa usporavanjem ili prestankom razvoja novih kutanih neoplazmi, iako su pojedini od ovih pacijenata tokom uzimanja imunosupresiva razvili i preko 40 NMKK [155]. Nakon ukidanja azatioprina kod pacijenta obolelog od karcinoma Merkelovih ćelija, kojem je transplantirana jetra, došlo je do parcijalne regresije tumora [41].

Mikofenolična kiselina je u predkliničkim ispitivanjima pokazala pozitivne antitumorske efekte: inhibiciju ćelijske proliferacije i adhezije, inhibiciju angiogeneze i indukciju ćelijske diferencijacije [156], a u kliničkoj praksi analizom velikih registara u SAD, pojedinim evropskim državama i Kanadi, kod pacijenata lečenih mikofenolat mofetilom bio je prisutan statistički značajno manji rizik nastanka limfoma i drugih maligniteta [157].

mTOR inhibitori imaju antikancerogena svojstva, delujući nepovoljno na ćelijsko preživljavanje, proliferaciju, angiogenezu i sklonost metastaziranju [158]. U komparativnim studijama incidencija NMKK kod pacijenata na terapiji sirolimusom bila je za 51% niža nego kod pacijenata na terapiji inhibitorima kalcineurina, a SCK koji kod ovih pacijenata nastajali u znatno manjem broju imali su sniženu vaskularizaciju

i debljinu [159]. Uvođenje everolimusa i sirolimusa u terapiju grupe POT pacijenata sa NMKK u jednoj studiji, dovelo je do remisije tumora kod 37 od 53 ispitanika [160]. mTOR inhibitori su izuzetno efikasni u lečenju i prevenciji Kaposi sarkoma i karcinoma bubrega [106, 159]. Postoje eksperimentalni i klinički dokazi da mTORi inhibiraju replikaciju pojedinih herpes virusa i citomegalovirusa [130, 132]. Ostaje nejasan uticaj mTOR inhibitora na karcinom prostate, čija je incidencija bila povećana među pacijentima na terapiji sirolimusom [159].

Najnoviji lek u grupi imunosupresiva, Belatacept, trenutno se nalazi u fazi III kliničkog ispitivanja i za sada pokazuje bolje rezultate kada se radi o očuvanju grafta u poređenju sa kalcineurinskim inhibitorima koji se danas najčešće koriste u prvim mesecima i godinama nakon transplantacije [129, 161]. Očuvanje grafta je najvažnija briga transplantacione medicine, a kakav će hroničan efekat Belatacept pokazati na karcinogenezu ostaje da se vidi.

## 6.9. Perilezionalni histopatološki nalaz

Među grupama ispitivanim u našoj studiji nije postojala statistički značajna razlika u prosečnom stepenu elastoze, dok je limfocitna infiltracija bila marginalno izrazitija u POT grupi ( $p = 0,057$ ), bez obzira na vrstu lezije

U svakoj od grupa elastoza i limfocitna infiltracija su pozitivno korelirale, to jest veći stepen elastoze pratio je veći stepen limfocitne infiltracije.

Posmatrajući obe grupe objedinjeno, prisustvo histološki potvrđene maligne lezije kože je bilo praćeno statistički značajno većim stepenom perilezionalne elastoze i perilezionalne limfocitne infiltracije.

Na stepen elastoze statistički značajan uticaj imali su životna dob ispitanika u POT ( $p = 0,000$ ) i u kontrolnoj grupi ( $p = 0,005$ ), profesionalna UV ekspozicija u POT ( $p = 0,008$ ) i u kontrolnoj grupi ( $p = 0,005$ ), primena zaštitnih sredstava u POT ( $p = 0,001$ ) i u kontrolnoj grupi ( $p = 0,033$ ), pušenje u POT grupi ( $p = 0,001$ ), dok je uticaj pušenja na elastoze u kontrolnoj grupi bio marginalan ( $p = 0,077$ ). Nije bilo statistički značajnog uticaja na stepen limfocitne infiltracije.

Pušenje je nezavisan faktor rizika nastanka elastoze u dermisu fotoneekponirane kože, a u fotoeksponiranim regijama njegov uticaj sumira se sa uticajem UV zračenja [162].



Lokalizacija ekscidirane lezije statistički je značajno uticala na stepen perilezionalne elastoze ( $p = 0,036$ ) i na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije ( $p = 0,039$ ) u POT grupi, ali i na stepen perilezionalne elastoze ( $p = 0,000$ ) i limfocitne infiltracije ( $p = 0,019$ ) u kontrolnoj grupi ispitanika.

Posmatrajući pojedinačno POT grupu, postoji statistički značajna razlika kako infiltracije ( $p = 0,000$ ), tako i elastoze ( $p = 0,016$ ) kod onih koji su imali maligni tumor kože u odnosu na one koji nisu.

Posmatrajući pojedinačno kontrolnu grupu, postoji statistički značajna razlika perilezionalne limfocitne infiltracije kod onih koji su imali maligni tumor kože u odnosu na one koji nisu ( $p = 0,035$ ), dok u slučaju elastoze nije bilo statistički značajne razlike kod ispitanika sa i bez malignog tumora.

Dužina imunosupresije je statistički značajno uticala na stepen elastoze ( $p = 0,007$ ), ali je imala marginalan značaj za stepen infiltracije ( $p = 0,092$ ).

U dostupnoj literaturi najveći broj radova iz oblasti fotooštećenja i solarno uslovljenog starenja kože bavi se estetskim aspektima i efektima različitih vidova *anti-aging* terapije. Metodologija istraživanja često je zasnovana na neinvazivnim dijagnostičkim tehnikama, poput spektrofotometrije.

Jedan od retkih radova koji ima metodoloških sličnosti sa našom studijom u delu koji se odnosi na perilezionalni nalaz, objavili su Karagas et al. Ovi autori ispitivali su perilezionalni nalaz fotooštećenja u histološkim preparatima NMKK opšte populacije i nalaze korelirali sa podacima iz upitnika koji su ispitanici naknadno popunjavali. Analizirano je perilezionalno prisustvo atipičnih keratinocita i solarne elastoze kod 443 BCK i 482 SCK. Visok nivo solarne elastoze bio je učestaliji u koži uz SCK (85%) u odnosu na BCK (71 %) i učestaliji u uzorcima kože glave i vrata u odnosu na druge lokalizacije. Na stepen elastoze značajan uticaj imali su životna dob i profesionalna UV ekspozicija ispitanika [116].

Prema našem saznanju, nema objavljenih radova na temu histološke analize fotoštećenja kože kod imunosuprimiranih pacijenata, čime smo ostvarili originalan naučni doprinos. Značaj većeg stepena peritumorske elastoze imunosuprimiranih u odnosu na imunokompetentne osobe treba razjasniti u budućim istraživanjima.



## 6.10. Završna razmatranja

U studiji su ostvarena sva tri postavljena cilja, potvrđena je prva hipoteza, druga hipoteza je delimično potvrđena, dok treća hipoteza nije mogla biti testirana zbog objektivnih nedostataka koji se odnose kako na registraciju premalignih i malignih lezija, tako i na iskazivanje rezultata populacione statistike. Iako je u kreiranju kontrolne grupe bila prisutna randomizacija, ovako mali broj ispitanika se ne može smatrati reprezentom opšte populacije, pa u istraživanju nisu poređeni rizici nastanka maligniteta kože kontrolne sa POT grupom.

Tokom istraživanja i nakon analize rezultata uočeni su određeni nedostaci studije: značajan uticaj na rezultate svakako ima relativno mali broj uključenih ispitanika kao i činjenica da se pretežno radi o nedavno transplantiranim pacijentima; u metodološkom smislu nedostatak je izostanak biopsije kože kod svih ispitanika POT grupe bez obzira na vrstu lezije.

Na osnovu rezultata istraživanja, možemo dati sledeće preporuke:

Svaki kandidat za transplantaciju u sklopu preoperativne pripreme morao bi da obavi i pregled kompletne kože od strane dermatologa, a sve prisutne suspektne maligne ili prekancerozne lezije treba lečiti pre uključivanja imunosupresivne terapije.

Osobe sa transplantiranim alograftom trebale bi da budu periodično pregledane od strane dermatologa u zavisnosti od uočenog nivoa rizika oboljevanja od premalignih i malignih lezija kože, i to: ukoliko ne postoje pridruženi faktori rizika jedanput godišnje, u slučaju postojanja faktora rizika svakih 3-6 meseci, a neposredno nakon dijagnoze malignog tumora kontrolne dermatološke preglede treba zakazivati i u razmacima kraćim od 3 meseca.

Potrebno je podizanje svesti o značaju zaštite kože kod POT populacije, kako kod samih pacijenata, tako i kod zdravstvenih radnika. Pored naglašavanja povišenog rizika razvoja kutanih maligniteta, nije za potcenjivanje ni ukazivanje na rizik ubrzanog starenja kože prilikom izlaganja UV zračenju jer pojedinci neretko obraćaju više pažnje na estetske nego na zdravstvene posledice. UV ekspozicija jedan je od retkih, a veoma uticajnih faktora rizika, na čiju se redukciju može uticati. Edukacija o merama zaštite i redovnom mesečnom samopregledu kože, koja je započeta tokom sprovođenja ove studije, sastavni je deo pravilnog tretmana pacijenata pod povećanim rizikom nastanka malignih neoplazmi kože.

Potrebno je formiranje nacionalnog registra transplantiranih pacijenata, sa naglaskom na registraciju karakteristika i ishoda malignih tumora. Nameće se i potreba formiranja novih i unapređenja postojećih registara demografskih i zdravstvenih pokazatelja u opštoj populaciji, sa razvojem softverske tehnologije koja bi olakšala prikupljanje i unos podataka.

U oblasti transplantacione medicine treba očekivati razvoj novih imunosupresivnih agenasa i novih terapijskih protokola sa manje neželjenih posledica, ali intenzivno se radi i na razvoju graftova 3D bioprinter tehnologijom koji ne bi imali imunogeni potencijal, čime bi imunosupresija postala suvišna [163].

Pored humanih aspekata transplantacije, u interesu šire društvene zajednice treba da budu i materijalne i nematerijalne dobrobiti koje proizilaze iz prepoznavanja, ranog otkrivanja i blagovremenog lečenja oboljenja uzrokovanih dugogodišnjom jatrogenom imunosupresijom, naročito ukoliko se radi o radno sposobnim pojedincima i funkcionalnim transplantiranim graftovima.

## VII ZAKLJUČAK

---

1. Osobe kojima je transplantiran bubreg imaju statistički značajno veći rizik ( $p < 0,001$ ) nastanka malignih lezija kože u odnosu na opštu populaciju. Utvrđeni relativan rizik pojave MM u populaciji transplantiranih ispitanika je 227 puta veći, BCK 316 puta veći, a SCK 805 puta veći nego u opštoj populaciji. U grupi transplantiranih ispitanika učestalost MM bila je 1,5%, učestalost SCK 4,5%, a učestalost BCK 9,1%, sa najčešćom lokalizacijom ovih tumora u predelu glave

2. Dužina primene imunosupresivne terapije nije statistički značajno uticala na pojavu premalignih i malignih tumora kože, ali je konstatovan statistički značajan uticaj kumulativne doze pojedinih imunosupresiva poput azatioprina ( $p = 0,014$ ) i ciklosporina ( $p = 0,048$ ) na pojavu premalignih i malignih lezija kože

3. U grupi pacijenata kojima je transplantiran bubreg utvrđena je statistički značajna povezanost prisustva malignog tumora sa većim stepenom perilezionalne limfocitne infiltracije ( $p = 0,000$ ) i elastoze ( $p = 0,016$ ). U kontrolnoj grupi imunokompetentnih ispitanika utvrđena je statistički značajna povezanost prisustva malignog tumora sa većim stepenom limfocitne infiltracije ( $p = 0,035$ ), dok nije bilo statistički značajne razlike u stepenu perilezionalne elastoze

4. Dužina imunosupresije je statistički značajno uticala na stepen elastoze ( $p = 0,007$ ), ali je imala marginalan uticaj na stepen perilezionalne limfocitne infiltracije ( $p = 0,092$ )

5. Među grupama nije postojala statistički značajna razlika u prosečnom stepenu elastoze, dok je limfocitna infiltracija bila marginalno izrazitija u POT grupi ( $p = 0,057$ ), bez obzira na vrstu lezije

6. Nije utvrđen rizik nastanka premalignih lezija kod osoba nakon transplantacije bubrega, niti da li se premaligne i maligne lezije kože u ovoj populaciji statistički značajno učestalije javljaju u histološki agresivnijim formama i u životnoj dobi do 50 godina u odnosu na opštu populaciju

7. Pacijenti kojima je transplantiran bubreg u našem zdravstvenom sistemu nemaju adekvatan tretman kada se radi o prevenciji i ranoj detekciji premalignih i malignih tumora kože, čime se kao potreba nameće uključivanje dermatologa u proces edukacije i redovnog praćenja transplantiranih pacijenata

## VIII PRILOZI

---

## 8.1 Prilog br. 1

### INFORMACIJA ZA ISPITANIKA

Poštovani,

Na Klinici za kožno-venerične bolesti i Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju KC Vojvodine u toku je istraživanje pojave premalignih i malignih promena na koži kod pacijenata nakon transplantacije bubrega.

Različite studije na svetskom nivou su pokazale da je kod osoba nakon transplantacije povećan rizik za nastanak raka kože u odnosu na osobe kojima nisu presađivani organi, što se tumači višegodišnjom primenom imunosupresivnih lekova u sadejstvu sa drugim faktorima. Ipak, rezultati su varijabilni zavisno od studije, a do sada se slično ispitivanje nije sprovedilo na teritoriji Srbije.

Tokom ispitivanja planira se popunjavanje upitnika koji se odnosi na osnovne podatke o pacijentu, kao i podatke iz medicinske dokumentacije. Potom se planira klinički pregled kompletne kože, i dermoskopski pregled pojedinih predela kože i sumnjivih promena. Dermoskopija predstavlja neinvazivnu, neškodljivu i bezbolnu metodu pregleda i podrazumeva kontaktno posmatranje površine kože optičkim uređajem koji uveličava 10 x. Ukoliko se tokom pregleda uoče sumnjive promene na koži, planira se pravljenje fotodokumentacije, potom uzimanje biopsije ili njihovo kompletno hirurško uklanjanje sa pregledom tkiva pod mikroskopom.

Svi podaci dobijeni tokom ispitivanja su poverljivi, što znači da je garantovana njihova tajnost.

Od ovog ispitivanja ne treba da očekujete materijalnu ili kakvu drugu ličnu korist. Vaše učešće u ispitivanju je dobrovoljno.

Slobodni ste da o ovom istraživanju postavite pitanja i dobijete dodatne informacije i razjašnjenja od Dr Tatjane Roš, u direktnom kontaktu ili putem telefona: 021 484 3292.

Vaš nepristanak na učešće ili odustajanje od učešća u istraživanju neće uticati na dalji tok Vašeg lečenja i odnos lekara prema Vama.

Ukoliko prihvatate da učestvujete u istraživanju, molim Vas da potpišete ponuđeni obrazac.

Sa poštovanjem,

Dr Tatjana Roš

Klinika za kožno-venerične bolesti, KC Vojvodine

### SAGLASNOST INFORMISANOG ISPITANIKA

Ja, \_\_\_\_\_ (ime i prezime ispitanika)

pročitao/la sam i razumeo/la tekst Informacije za ispitanika koji se odnosi na istraživanje premalignih i malignih promena na koži, a koje se sprovodi na Klinici za kožno-venerične bolesti i Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju KC Vojvodine u Novom Sadu.

Na sva eventualna dodatna pitanja u vezi sa navedenim istraživanjem mogao/la sam dobiti odgovor od istraživača, Dr Tatjane Roš.

Upoznat/a sam da moj nepristanak na istraživanje ili odustajanje od istraživanja neće uticati na dalji tok mog lečenja. Garantuje mi se tajnost ličnih podataka. Od ovog istraživanja ne očekujem nikakvu ličnu korist.

Svesno i dobrovoljno pristajem da učestvujem u ispitivanju, na način i pod uslovima opisanim u Informaciji za ispitanika.

Potpis ispitanika \_\_\_\_\_

Potpis lekara \_\_\_\_\_

## 8.2 Prilog br. 2

Ime i prezime	
Datum i mesto rođenja	
Pol	
Adresa, kontakt telefon	
Zanimanje i hobi, ukoliko je vezan za boravak na otvorenom, broj godina angažmana	Zanimanje godina Hobi godina
Fototip kože po Fitzpatricku (I - VI)	
Opekotine od sunca do 18. g odine života	Da Ne Koliko puta
Opekotine od sunca posle 18. godine života	Da Ne Koliko puta
Aktivno sunčanje, nudizam	Da Ne Da Ne
Upotreba solarijuma ili UV zraka u svrhe lečenja	Da Ne Da Ne Koliko puta
Upotreba zaštitnih fizičkih i hemijskih sredstava protiv UV zračenja	Da Ne Kojih
Maligni tumori kože u porodičnoj anamnezi	Da Ne Koji
Maligni tumori kože u ličnoj anamnezi – PH dijagnoza i datum ekscizije, lokalizacija	Da Ne Koji
Virusna oboljenja kože	Da Ne Koja
Druga oboljenja i infekcije kože	Da Ne Koja
Osnovno oboljenje bubrega – dijagnoza i trajanje	
Vreme na hemodijalizi	
Datum transplantacije	
Postojanje i vrsta indukciono terapije Imunosupresivni lekovi, doze Ukupna godišnja doza steroida ili preračunato u dnevni ekvivalent prednisolona	Indukcija da ATG anti IL-2 ne
Oboljenja drugih organa	dijagnoze trajanje
Drugi lekovi koje uzimate	
Da li konzumirate alkohol i koliko?	Nikada nisam Nekada, sada više ne Da, ( broj alk. jed. nedeljno)
Da li pušite, koliko godina, koliko cigareta?	Ne pušač Bivši pušač Pušač ( godina, cigareta dnevno)
Da li ste do sada imali kompletan pregled kože, koliko puta i gde?	Da Ne Koliko puta Ustanova
Da li ste do sada od strane lekara dobili informaciju o merama prevencije karcinoma kože?	Da Ne
Da li ste od strane lekara dobili informaciju o povećanom riziku nastanka karcinoma kože?	Da Ne

Datum ispitivanja:

### 8.3 Prilog br. 3



Slika 1. i 2. Ručni dermoskop DermLite II PRO HR sa kontaktnim sočivom i milimetarskom skalom, koji uveličava 10x i omogućava preglede sa ili bez imerzione tečnosti, opremljen sa 32 LED diode koje proizvode polarizovanu svetlost, Nikon Coolpix P5100 12.1 MP digitalna kamera i DermLite II adapter za povezivanje sa dermoskopom



---

### **8.4 Prilog br. 4**

#### SKALA ZA HISTOLOŠKU PROCENU FOTOŠTEĆENJA KOŽE

##### **Stepen elastoze:**

0 = nema degeneracije

1 = fokalne nakupine ili tanak sloj elastičnih vlakana ispod epidermisa

2 = elastična vlakna dosežu do kožnih adneksa

3= ekstenzivna nakupina elastičnih vlakana u čitavom dermisu

##### **Stepen limfocitne infiltracije:**

0 = nema infiltracije

1 = manji broj grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa

2 = stotine grupisanih ćelija oko pojedinačnih kožnih adneksa

3= ekstenzivna infiltracija brojnih kožnih adneksa

**8.5 Prilog br. 5**

Slika 3. Diseminovane virusne veruke u regiji brade kod pacijenta starog 46 godina nakon 4 godine imunosupresivne terapije



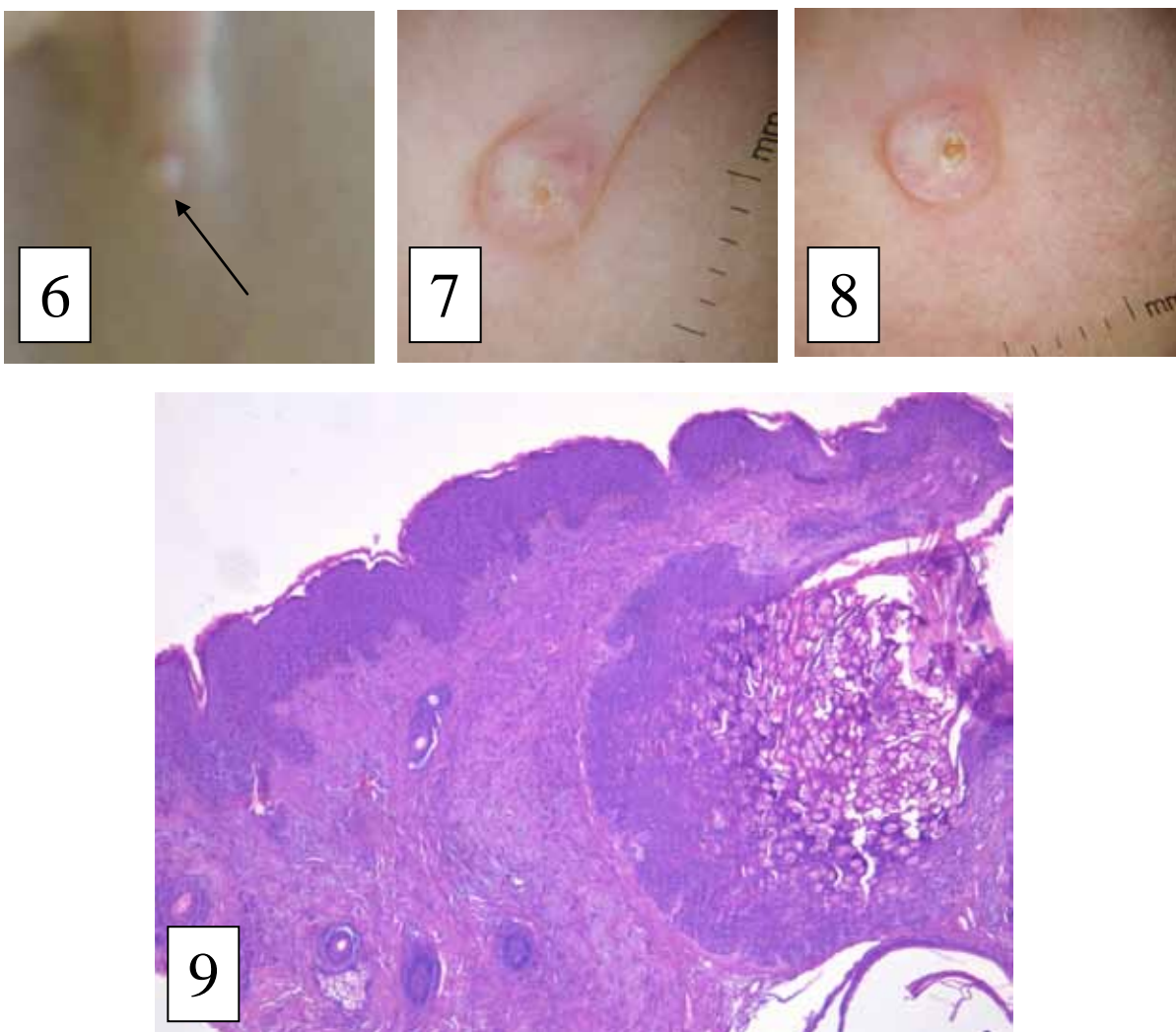
Slika 4. i 5. Diseminovane virusne veruke na šakama kod pacijentkinje stare 48 godina nakon godinu dana imunosupresivne terapije

### 8.6 Prilog br. 6

Slika 6. Lezija na koži resice desne aurikule kod pacijentkinje stare 28 godina, nakon 7 godina imunosupresivne terapije

Slika 7. i 8. Dermoskopski nalaz: centralni keratinski čep sa bledim polimorfnim krvnim sudovima periferno. Indikovana je ekscizija radi isključivanja keratoakantoma.

Slika 9. Histopatološki nalaz: molluscum contagiosum, perilezionalno elastoza 1, limfocitna infiltracija 0

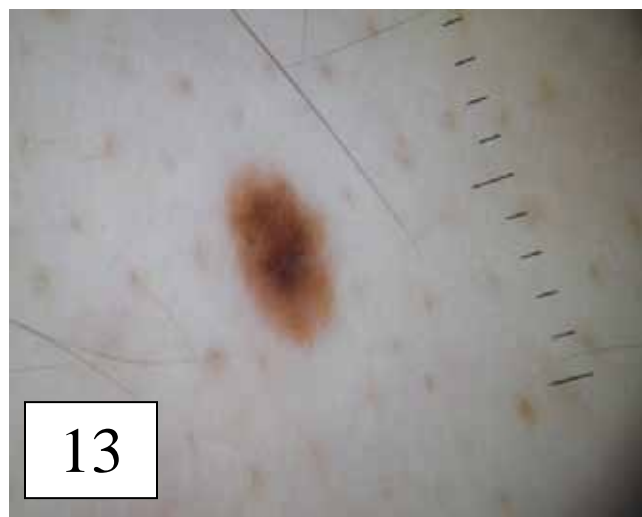
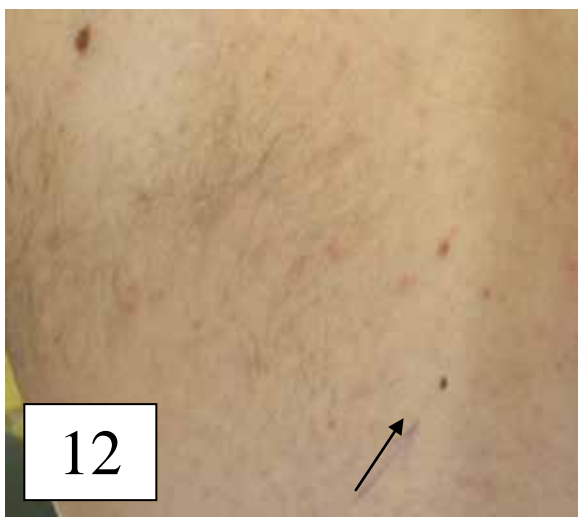


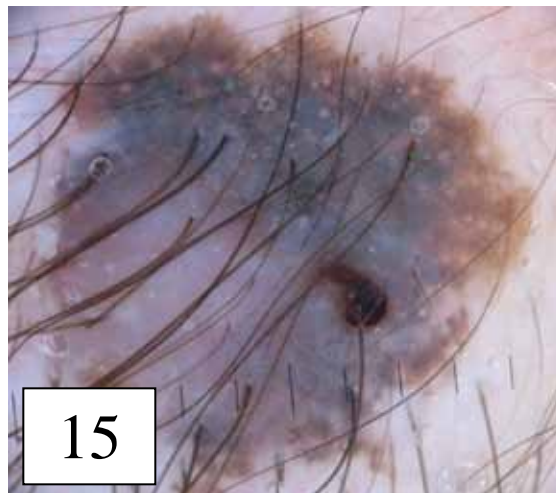
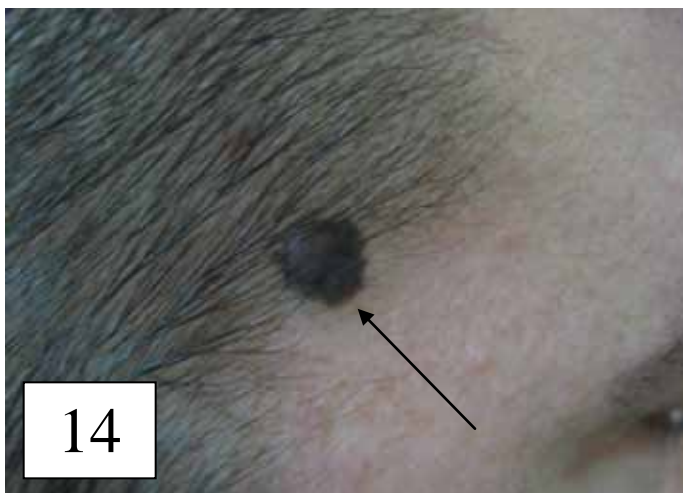
**8.7 Prilog br. 7**

Slika 10. Pityriasis versicolor i melanocitni nevusi na leđima pacijenta starog 33 godine, na prvom pregledu nakon 4 meseca imunosupresivne terapije

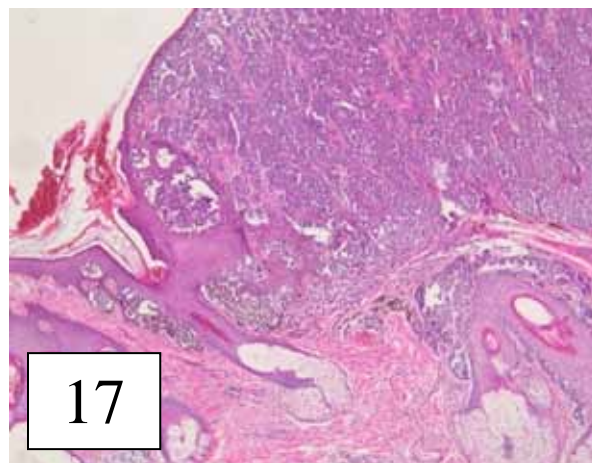
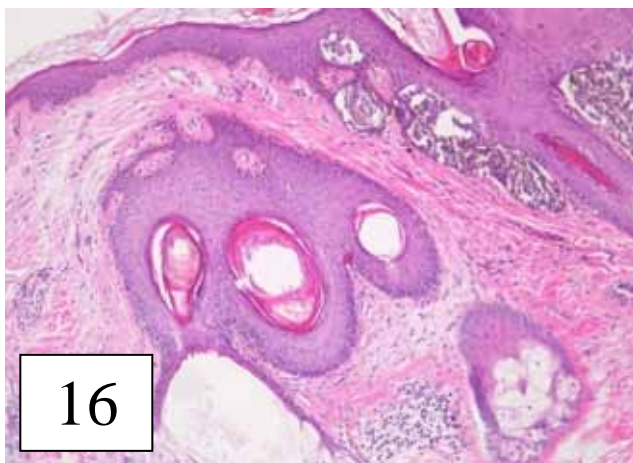
Slika 11. i 12. Na kontrolnom pregledu 8 meseci kasnije uočava se vidljiv porast jednog od nevusa

Slika 13. Dermoskopski nalaz strukturalne asimetrije indikuje eksciziju. Histopatološki nalaz: melanocitni nevus, displazija gr. II/III, perilezionalno elastoza 0, limfocitna infiltracija 1.



**8.8 Prilog br. 8**

(Ljubaznošću dr M. Ivkov Simić)



Slika 14. Pigmentna lezija temporalno desno kod pacijenta starog 35 godina, nakon 9 i po godina imunosupresivne terapije

Slika 15. Dermoskopski nalaz: iregularna pigmentna mreža, plavo-beli veo, erozija. Nalaz je visoko suspektan na melanom

Slika 16. i 17. Histopatološki nalaz: melanom – superficijalno šireći tip, Breslow 1,9 mm, nastao iz postojećeg nevusa; perilezionalno elastoza 1, limfocitna infiltracija 2

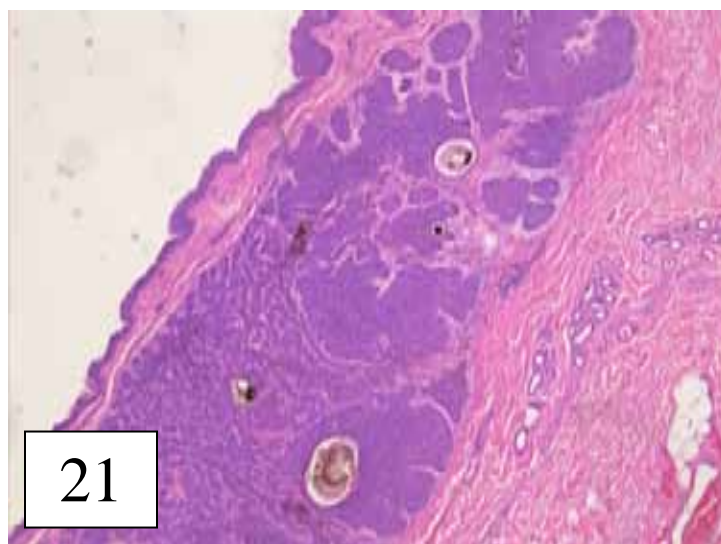
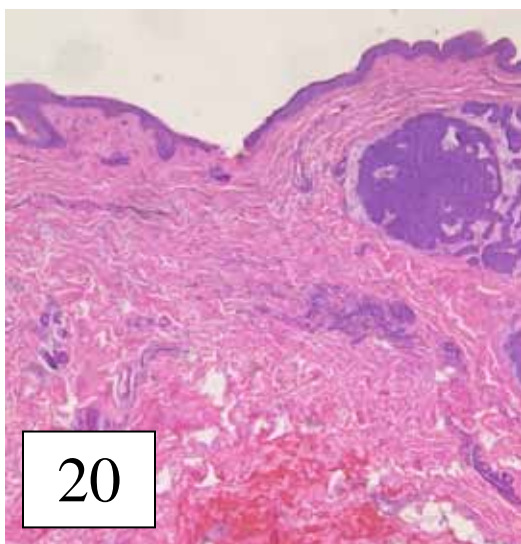


**8.9 Prilog br. 9**

Slika 18. Lezija infraklavikularno desno kod pacijenta starog 48 godina, nakon 7 meseci imunosupresivne terapije

Slika 19. Dermoskopski nalaz: plavičasta ovoidna struktura i blago arborizovani krvni sudovi. Nalaz govori u prilog bazocelularnog karcinoma.

Slika 20 i 21. Histopatološki nalaz: bazocelularni karcinom, perilezionalno elastoza 0, limfocitna infiltracija 2

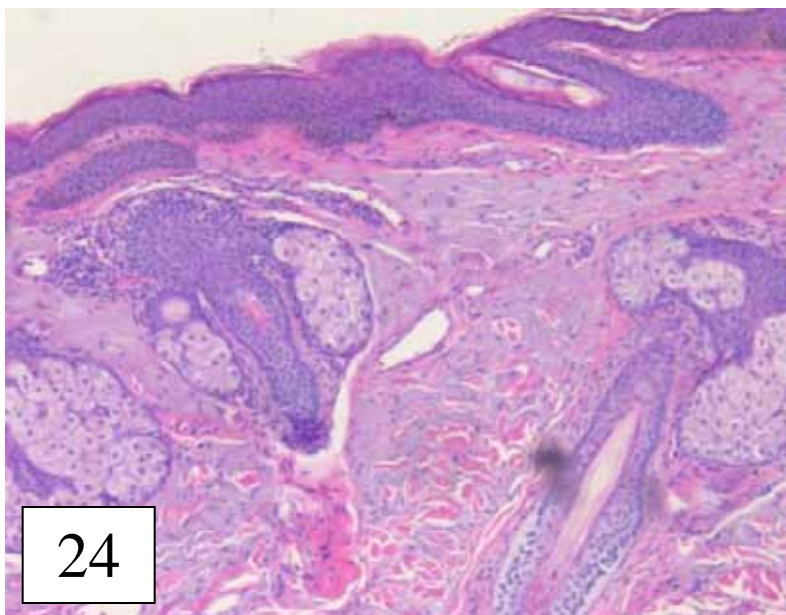
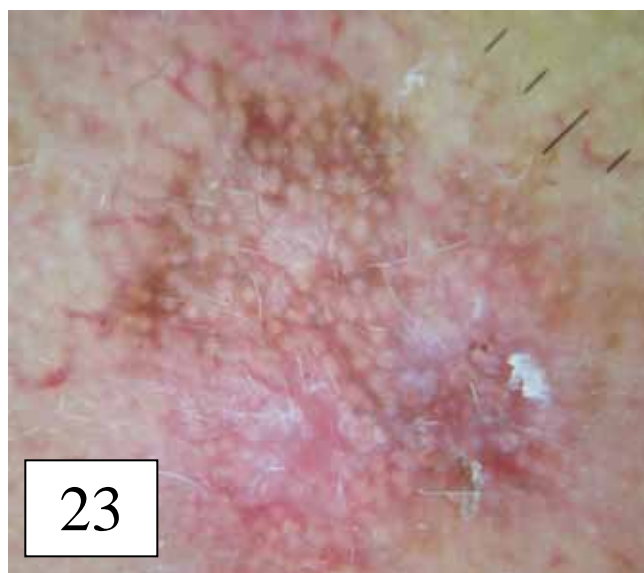


**8.10 Prilog br. 10**

Slika 22. Lezija na desnoj strani nosa kod pacijenta starog 57 godina, nakon godinu dana imunosupresivne terapije

Slika 23. Dermoskopski nalaz: „jagodičast obrazac“, delimično perifolikularna pigmentacija, skvama. Nalaz odgovara pigmentnoj aktiničnoj keratozi.

Slika 24. Histopatološki nalaz: aktinična keratoza, perilezionalno elastoza 2, limfocitna infiltracija 2

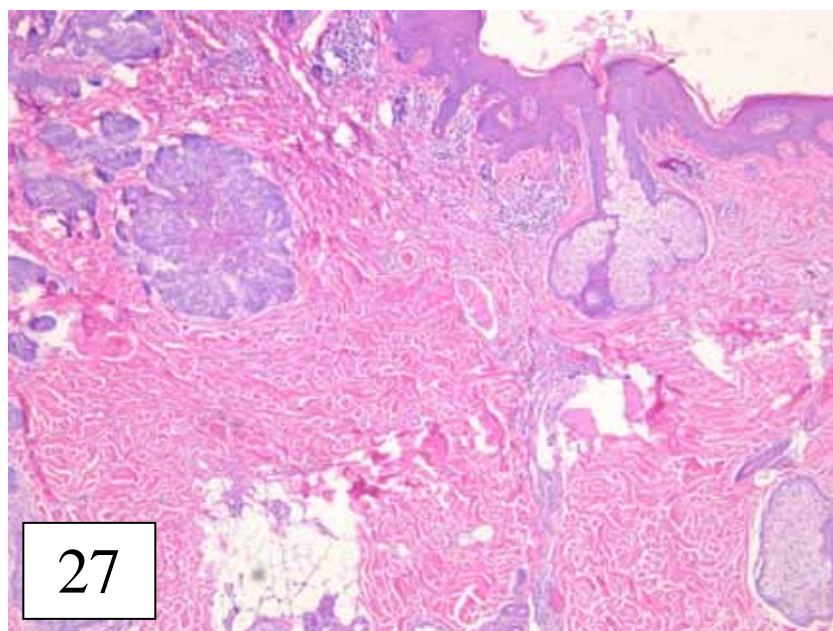
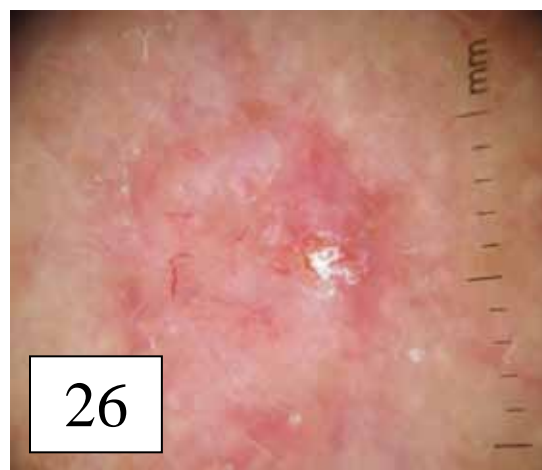


**8.11 Prilog br. 11**

Slika 25. Lezija na leđima kod pacijenta starog 56 godina, nakon 5 godina imunosupresivne terapije

Slika 26. Dermoskopski nalaz: arborizovani krvni sudovi na ružičasto-beličastoj podlozi, erozija. Nalaz je suspektan na bazocelularni karcinom.

Slika 27. Histopatološki nalaz: bazocelularni karcinom, perilezionalno elastoza 2, limfocitna infiltracija 2



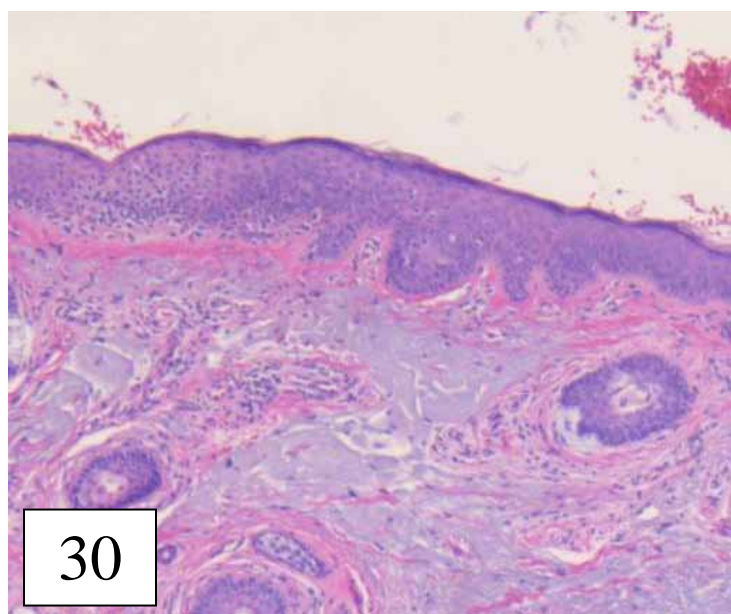


**8.12 Prilog br. 12**

Slika 28. Lezija infraorbitalno levo kod pacijentkinje stare 51 godinu, nakon 3 godine imunosupresivne terapije

Slika 29. Dermoskopski nalaz: „jagodičast obrazac“, delimično perifolikularna pigmentacija, diskretna skvama. Nalaz odgovara pigmentnoj aktiničnoj keratozi.

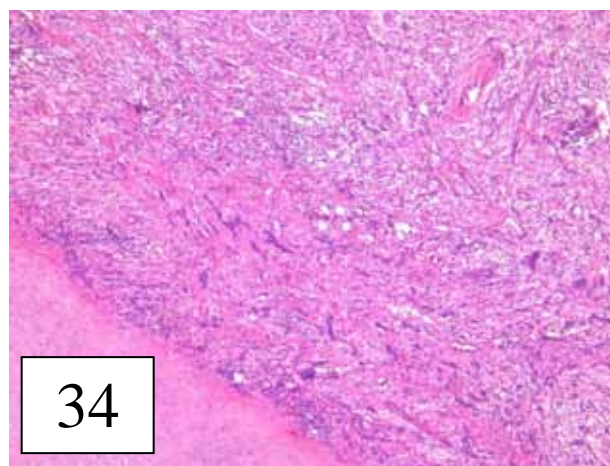
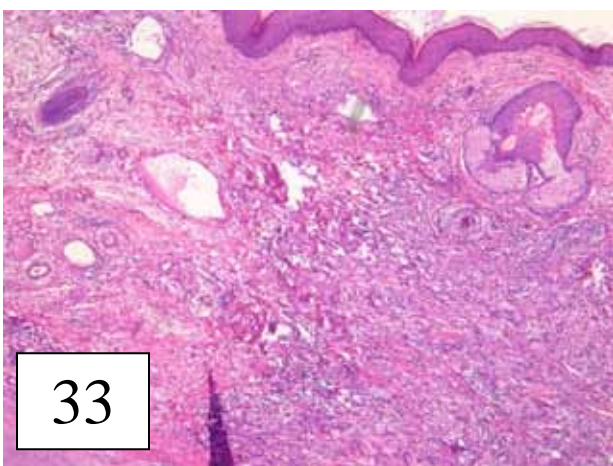
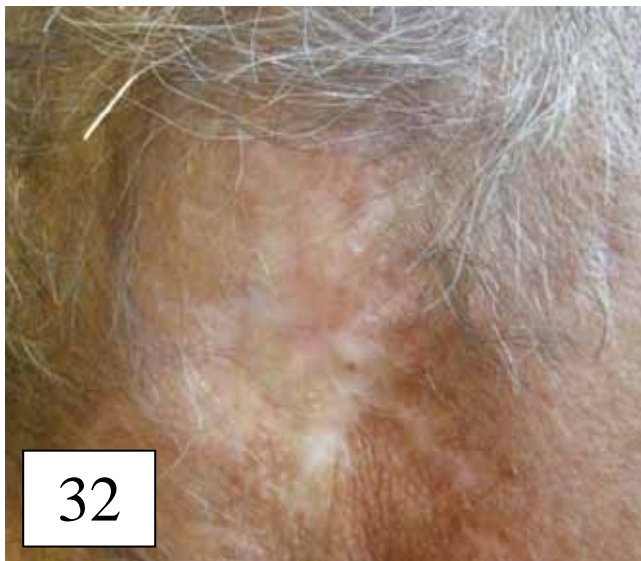
Slika 30. Histopatološki nalaz: aktinična keratoza, perilezionalno elastoza 2, limfocitna infiltracija 2



**8.13 Prilog br. 13**

Slika 31 i 32. Stanje nakon amputacije desne aurikule zbog tumora kod pacijenta starog 55 godina. Amputacija je učinjena tri godine ranije, a godinu dana nakon transplantacije, u 52. godini života

Slika 33 i 34. Histopatološki nalaz: bazocelularni karcinom sa perineuralnom, perivaskularnom i infiltracijom hrskavice, perilezionalno elastoza 2, limfocitna infiltracija 3

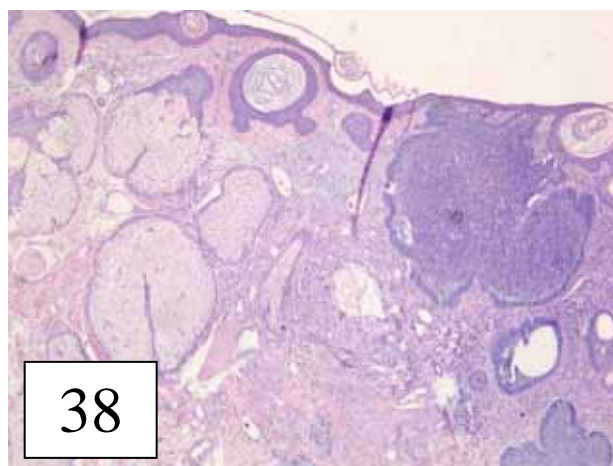
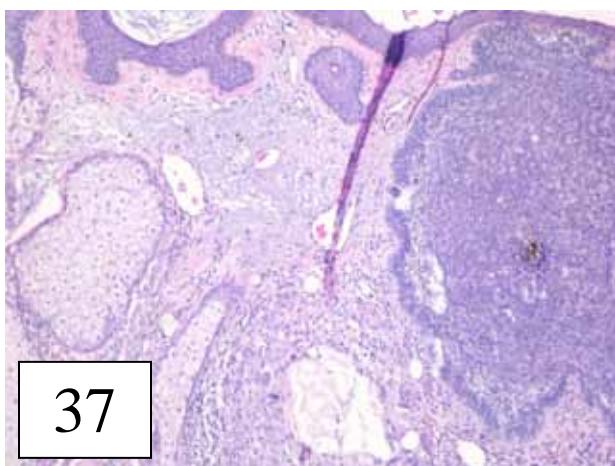
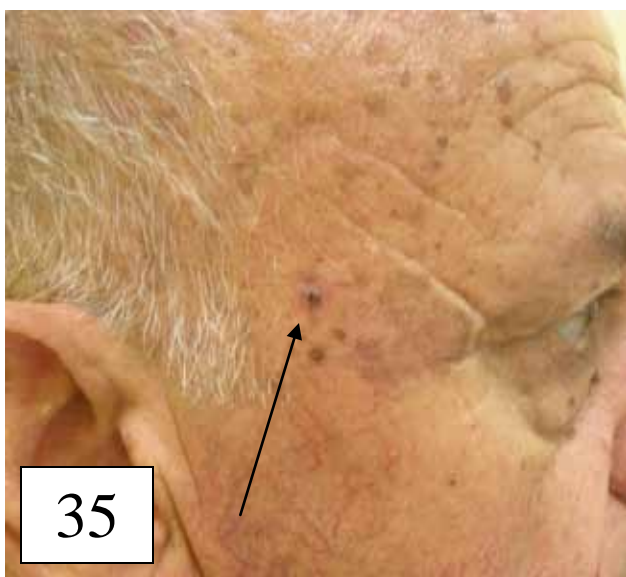


**8.14 Prilog br.14**

Slika 35. Lezija temporalno desno kod pacijenta starog 64 godine, koji je imao 2 transplantacije bubrega i imunosuprimiran je ukupno 33 godine

Slika 36. Dermoskopski nalaz: plavo-sive globule i tačke na ružičasto-beličastoj osnovi, ulceracija. Nalaz je suspektan na bazocelularni karcinom.

Slika 37 i 38. Histopatološki nalaz: bazocelularni karcinom, perilezionalno elastoza 3, limfocitna infiltracija 2

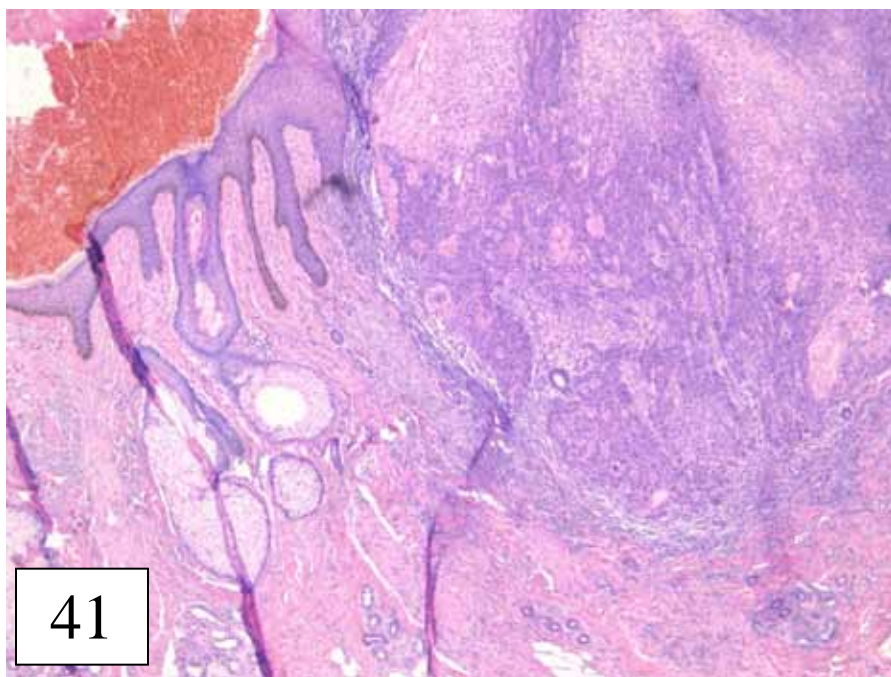
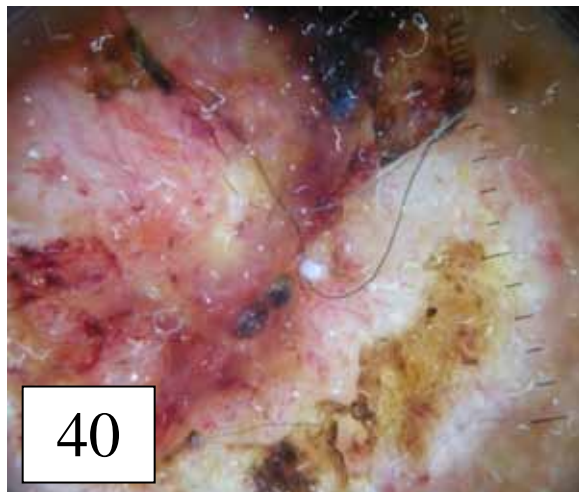
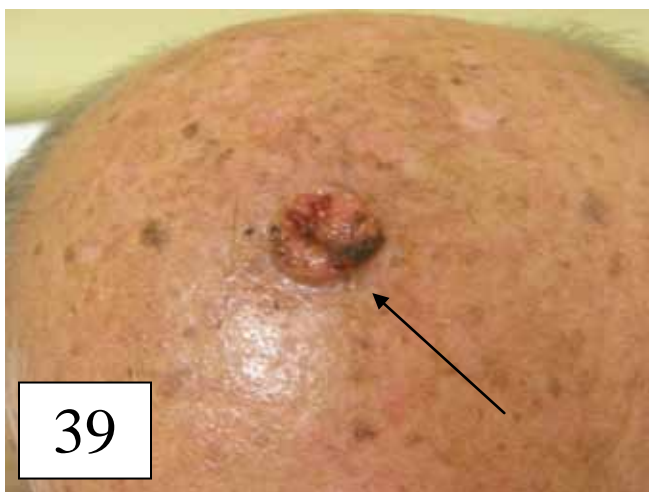




Slika 39. Lezija parijetalne regije kod istog pacijenta nakon 33 godine imunosupresije

Slika 40. Dermoskopski nalaz: bela bezstrukturna područja sa polimorfnom vaskularizacijom i ulceracijama. Nalaz je suspektan na skvamocelularni karcinom

Slika 41. Histopatološki nalaz: skvamocelularni karcinom, perilezionalno elastoza 3, limfocitna infiltracija 2

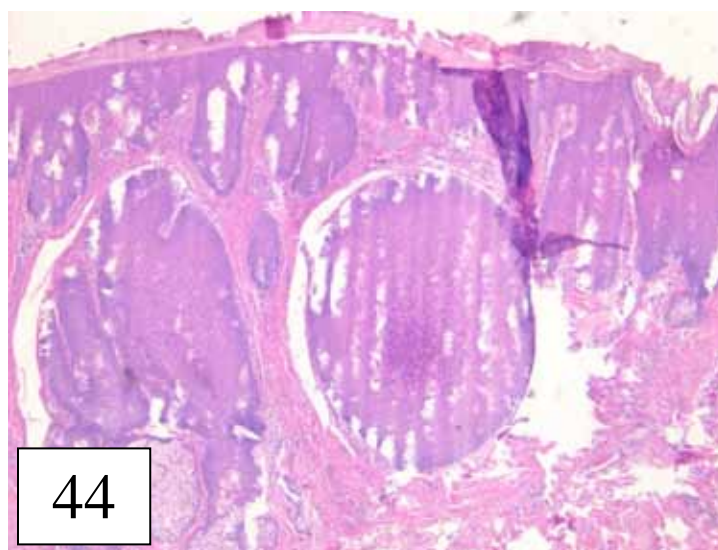
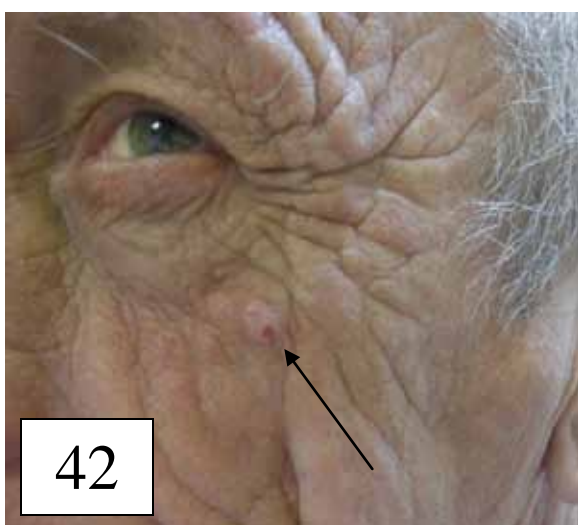


**8.15 Prilog br. 15**

Slika 42. Lezija zigomatično regije levo kod pacijenta starog 63 godine, nakon 3 godine imunosupresivne terapije. Klinički su izražene duboke bore (znaci elastoze)

Slika 43. Dermoskopski nalaz: perifolikularni beli krugovi. Nalaz je suspektan na skvamocelularni karcinom.

Slika 44. Histopatološki nalaz: papilloma inverteratum cutis, perilezionalno elastoza 2, limfocitna infiltracija 2



## 8.16 Prilog br. 16.



Slika 45 i 46. Sklopivi liflet, originalno namenjen opštoj populaciji, koji je deljen ispitanicima u studiji u cilju edukacije o merama prevencije i ranom otkrivanju tumora kože

# IX LITERATURA

---

- 1 Basra MKA, Shahrukh M. Burden of skin diseases. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2009; 9(3): 271-83.
- 2 Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (Suppl. 61): 1-6.
- 3 Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* 2011; 1-13.
- 4 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer - the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 624: 89-103.
- 5 Stoff B, Salisbury C, Parker D, Z wald FO. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev* 2010; 24: 172-89.
- 6 Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122(2): 464-72.
- 7 Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Modern Pathol* 2006; 19(Suppl s2): S4-S20.
- 8 Langley RGB, Barnhill RL, Sober AJ, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TBF. Neoplasms: Cutaneous melanoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 6th edition. New York, McGraw-Hill Inc, 2003; Vol. I: 917-47.
- 9 Malvey J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1): 84-95.

- 10 Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 361-74.
- 11 Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(3): 377-86.
- 12 Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* 2006; 19: S127-S47.
- 13 Roš T, Gajić B, Rajić N, Ivkov Simić M, Gajinov Z. Basal cell carcinoma: a frequent challenge. *Serb J Dermatol Venereol* 2012; 4(1): 5-17.
- 14 Rubin AI, Elbert HC, Ratner D. Basal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353(21): 2262-9.
- 15 Griewank KG, Murali R, Schilling B, Schimming T, Moller I, Moll I, et al. TERT promoter mutations are frequent in cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*, 2013; 8(11): e80354
- 16 Kraft S, Granter SR. Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138: 759–87.
- 17 Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; 106: 811-5.
- 18 Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6): 1051-9.
- 19 Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes and Development* 2012; 26: 1131-55.
- 20 Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2): 260–76.



- 21 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-206.
- 22 Chu MB, Slutsky JB, Dhandha MM, Beal BT, Armbrecht ES, Walker RJ, et al. Evaluation of the definitions of ‘high-risk’ cutaneous squamous cell carcinoma using the American Joint Committee on Cancer staging criteria and National Comprehensive Cancer Network guidelines. *J Skin Cancer* 2014: 1-8.
- 23 LeBoit PE, Requena L, Kutzner H, Hurt MA, Santa Cruz DJ, Mehregan AH, et al. Appendageal tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *Pathology and genetics of skin tumors*. Lyon, France: IARC Press, 2006: 121-63.
- 24 Burg G, Jaffe ES, Kempf W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. Haematolymphoid tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *Pathology and genetics of skin tumors*. Lyon, France: IARC Press, 2006: 165-211.
- 25 Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hemato* 2005; 56: 71–85
- 26 Molho-Pessach , Lotem M. Viral Carcinogenesis in skin cancer. *Curr Probl Dermatol* 2007, 35: 39–51.
- 27 Fischer C, Sanguenza OP, Kasper RC, LeBoit PE, Calonje E, Lee KC, et al. Soft tissue tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *Pathology and genetics of skin tumors*. Lyon, France: IARC Press, 2006: 229-62.
- 28 Argenyi ZB, Kohler S, Kerl H. Neural tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *Pathology and genetics of skin tumors*. Lyon, France: IARC Press, 2006: 263-75.
- 29 Strieth S, Hartschuh W, Pilz L, Fusenig NE. Carcinoma-like vascular density in atypic keratoacanthoma suggests malignant progression. *Br J Cancer* 2002; 87(11): 1301-7.
- 30 Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4): 589-97.
- 31 Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam study . *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1971–8.

- 
- 32 Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 2003; 139(7): 876-82.
- 33 Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013; 88(5): 775-86.
- 34 Emre S. Actinic keratosis and field cancerization. *World J Dermatol* 2016; 5(2): 115-24.
- 35 Clausen OP, Beigi M, Bolund L, Kolvraa S, Gjersvik PJ, Mork G, et al. Keratoacanthomas frequently show chromosomal aberrations as assessed by comparative genomic hybridization. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1367-72.
- 36 Knoell KA, Patterson JW, Wilson BB. Sudden onset of disseminated porokeratosis of Mibelli in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(5 Pt 2): 830-2
- 37 Lin JH, Hsu MM, Sheu HM, Lee JY. Coexistence of three variants of porokeratosis with multiple squamous cell carcinomas arising from lesions of giant hyperkeratotic porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 621-3.
- 38 Sertznig P, von Felbert V, Megahed M. Porokeratosis: present concepts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 404-12.
- 39 Chockalingam R, Downing C, Tyring ST. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med* 2015; 4: 1229-39.
- 40 Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012; 205:1544–53.
- 41 Wong G, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev* 2008; 22: 141-9.
- 42 Pozo L, Naase M, Cerio R, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 194-204.

- 
- 43 Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(6): 863-78.
- 44 Wu JJ, Orengo IF. Squamous cell carcinoma in solid organ transplantation. *Dermatol Online J* 2002; 8(2): 4.
- 45 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45–60.
- 46 Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291–307.
- 47 Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomar Prev* 2014; 23(6):1080-9.
- 48 Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, de Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Derm* 2003; 120 :1087–93.
- 49 Dore JF, Chignol MC. Tanning salons and skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2012;1: 30-7.
- 50 Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer*. 2011; 128(10): 2425–35.
- 51 Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14):1588-93.
- 52 Baillie L, Askew D, Douglas N, Soyer HP. Strategies for assessing the degree of photodamage to skin: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol* 2011; 165: 735-42.
- 53 Zegarska B, Jozwicki W, Zegarski W, Czajkowski R. Histopathological lesions in different types of skin aging. *Acta Dermatoven APA* 2010; 19 (2): 17-21.

- 
- 54 Puizina-Ivić N. *Skin aging. Acta Dermatoven APA* 2008; 17(2): 47-54.
- 55 Bosset S, Bonnet-Duquennoy M, Barré P, Chalon A, Kurfurst R, Bonté F, et al. *Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. Br J Dermatol* 2003;149(4):826-35.
- 56 Rijken F, Bruijnzeel PLB. *The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes. J Invest Dermatol Symp Proc* 2009; 14: 67–72.
- 57 Fioletov V, Kerr JB, Fergusson A. *The UV index: definition, distribution and factors affecting it. Can J Public Health* 2010;101(4):15-19.
- 58 Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. *Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. A randomized controlled trial. J Am Med Assoc* 2000; 283(22): 2955–60.
- 59 Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. *Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol* 2010; 29: 257-63
- 60 Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. *Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. Health Promot Int* 2004; 19(3): 369-78.
- 61 Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. *Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. J Invest Dermatol* 2009; 129: 2766–71.
- 62 Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. *Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. Value In Health* 2012; 15: 261-8.
- 63 Fitzpatrick TB. *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol* 1988;124(6):869-71.
- 64 Olsen CM, Carroll HJ, Whitman DC. *Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. Int J Cancer* 2010; 127: 2430–45.

- 
- 65 Krueger H, Williams D. Burden of malignancy after a primary skin cancer: recurrence, multiple skin cancers and second primary cancers. *Can J Public Health* 2010;101(4):123-127.
- 66 Espinosa P, Pfeiffer RM, Garcia-Casado Z, Requena C, Landi MT, Kumar R, et al. Risk factors for keratinocyte skin cancer in patients diagnosed with melanoma, a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2016; 53: 115-24.
- 67 Baron J, Krol A. Management of nevi in transplant patients. *Dermatol Ther* 2005; 18: 34-43.
- 68 Fallah M, Pukkala E, Sundquist K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, et al. Familial melanoma by histology and age: joint data from five Nordic countries. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1176–83.
- 69 Nuno-Gonzalez A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, Lopez-Estebarez JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(7): 567-78.
- 70 Gawkrödger DJ. Occupational skin cancers. *Occupational Med* 2004; 54: 458–63.
- 71 Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology* 2004; 233: 313–21.
- 72 Kubo JT, Henderson MT, Desai M, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Tang JY. Alcohol consumption and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2014; 25:1–10
- 73 Rota M, Pasquali E, Bellocco R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose–risk meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1021–8.
- 74 Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1694–705.
- 75 Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148(8): 939-46.

- 
- 76 McGeown MG. *Transplantation. The Ulster Medical Journal* 1987; 56 (Suppl): S79 - S86.
- 77 Hutchinson IV. *The immunobiology of transplant rejection and acceptance. In: Hakim NS, Danovitch GM, eds. Transplantation Surgery. London, UK: Springer-Verlag, 2001: 55-73.*
- 78 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
- 79 Watson CJE, Dark JH. *Organ transplantation: historical perspective and current practice. Br J Anaesth* 2012; 108 (S1): i29–i42.
- 80 Bonamigo RR, Carvalho AVE, Sebastiani VRZ, Silva CM, Pinto ACZ. *HLA and skin cancer. An Bras Dermatol.* 2012;87(1):9-18.
- 81 Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. *Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice. World J Hepatol* 2013; 5(11): 603-11
- 82 Aguilera I, Alvarez-Marquez A, Gentil MA, Jorge Fernandez-Alonso J, Fijo J, Saez C, et al. *Anti-glutathione S-transferase T1 antibody-mediated rejection in C4d-positive renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2393–8.
- 83 Pellegrino B, Mancini MC, Schmidt RJ, Onder S, Talavera F, Sudan DL, et al. *Immunosuppression. [cited 25 May 2016, updated 04 January 2016], available at: <http://emedicine.medscape.com/article/432316-overview#a3>*
- 84 Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. *Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(3): 211-8.
- 85 Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrancois N, Boissonnat P, et al. *Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. Transplantation* 2006; 81 (8): 1093-100.
- 86 Berg D, Otley CC. *Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 1–17.

- 
- 87 Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2S): S254-64.
- 88 Ramsey HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in UK renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84 (3): 437-9.
- 89 Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004; 77 (4): 574-9.
- 90 Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancers in organ transplant recipients – where do we stand today. *Am J Transplant* 2008; 8: 2192-8.
- 91 Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154(3): 498-504.
- 92 Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1221-6.
- 93 Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ transplant recipients: a case control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1647-56.
- 94 OBrien JC, Kwa J, Clifford YB, Bradfield JS, Mennel RG. Skin cancer in transplant patients. *BUMC Proceedings* 1999; 12(2): 10.
- 95 Wisgerhof HC, Edelbroek JRJ, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FHJ, Willemze R, et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation* 2010; 89(10): 1231-8.
- 96 Mackenzie KA, Wells JE, Lynn KL, Simcock JW, Robinson BA, Roake JA, et al. First and subsequent nonmelanoma skin cancers: incidence and predictors in a population of New Zealand renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 300-6.
- 97 Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeler RG, Wobbes T. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(4): 409-13.

- 
- 98 Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-9.
- 99 Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 2005; 104 (9): 1962-7.
- 100 Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 472-7.
- 101 Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, et al. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1297-304.
- 102 Alaibac M, Piaserico S, Rossi CR, Foletto M, Zacchello G, Carli P, et al. Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: report of 10 cases with dermoscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6): 1020– 2.
- 103 Zattra E, Belloni Fortina A, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res* 2009; 19(2): 63-8.
- 104 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348 (17): 1681-91.
- 105 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(2): 581–9.
- 106 Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87(8S): S19-22.
- 107 Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol* 1998; 138:301-3.
- 108 Clowers-Webb HE, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH, Weaver AL, et al. Educational outcomes regarding skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 712-8.



- 
- 109 Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol* 2006; 155: 916-25.
- 110 Christenson LJ, Geusau A, Ferrandiz C, Brown CD, Ulrich C, Stockfleth E, et al. Specialty clinics for the dermatologic care of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 598-603.
- 111 Krunić ALj. *Dermatohirurgija. U: Karadaglić Đ. Dermatologija. Vojnoizdavački zavod, Beograd 2000: 2283-92.*
- 112 Nischal U, Nischal KC, Khopkar U. Techniques of skin biopsy and practical considerations. *J Cutan Aesthet Surg* 2008; 1(2): 107-11.
- 113 Stanovništvo, po velikim starosnim grupama i polu – podaci od 2011. godine, Republički zavod za statistiku Srbije, available at: <http://goo.gl/sCFVak>
- 114 Miladinov MM, Dugandzija T. Letter to the Editor. *Arch Oncol* 2013; 21(1): 53.
- 115 Otlej CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2079–2084.
- 116 Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, Mabuchi K, Perry AE, Stukel TA, et al. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 719–26
- 117 Robinson JK, Rigel DS. Sun protection attitudes and behaviors of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30 (4Pt2):610–15.
- 118 Donovan JCH, Rosen CF, Shaw JC. Evaluation of sun-protective practices of organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1852–8.
- 119 Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6):1582-8.
- 120 Imko-Walczuk B, Kielbowicz M, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Skin cancers as contraindication to organ transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 1547-52

- 
- 121 Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, et al. Recommendations for solid organ transplantation for transplant candidates with a pretransplant diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma and melanoma: a consensus opinion from the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC). *Am J Transplant* 2016; 16: 407–13.
- 122 Lloyd A, Klintmalm G, Qin H, Menter A. Skin cancer evaluation in transplant patients: A physician opinion survey with recommendations. *Clin Transplant* 2015; 29(2): 110–7.
- 123 Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant* 2008; 18: 232-41.
- 124 Cowen EW, Billingsley EM. Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40(5): 697-701.
- 125 Robinson JK, Guevara Y, Gaber R, Clayman ML, Kwasny MJ, Friedewald JJ, et al. Efficacy of a Sun Protection Workbook for Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial of a Culturally Sensitive Educational Intervention. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 2821–9.
- 126 Kalil RS, Lynch CF, Engels EA. Risk of cancer in retransplants compared to primary kidney transplants in the United States. *Clin Transplant* 2015; 29: 944–50
- 127 Ferreira FR, Ogawa MM, Nascimento LFC, Tomimori J. Epidemiological profile of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: experience of a referral center. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):745-50.
- 128 Hayashida MZ, Fernandes VMC, de Melo Fernandes DR, Ogawa MM, Tomimori J. Epidemiology and clinical evolution of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: a single-center experience in Sao Paulo, Brazil. *Int J Dermatol* 2015; 54: e383–e388
- 129 Bamoulid J, Staeck O, Halleck F, Khadzhynov D, Brakemeier S, Michael Dürr, et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int* 2015; 28: 891–900
- 130 Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res* 2015; 4: 1-6.
- 131 Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30 (4Pt2): 642–50.

- 
- 132 Ponticelli C, Bencini PL. Nonneoplastic mucocutaneous lesions in organ transplant recipients. *Transplant Int* 2011; 24: 1041–50.
- 133 Boyd AS, Stasko T, Cameron GS, Russell M, King LE. Histologic features of actinic keratoses in solid organ transplant recipients and healthy controls. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2): 217-21.
- 134 Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, de Hoop D, Witteman BM, Janssens RW, et al. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006; 154: 880–4.
- 135 Blagojević Lazić R, Dragana Radivojević D, Andrejević V, Džamić Z, Aćimović M, Milutinović D, et al. *Acta chirurgica iugoslavica* 2012; 59(1):49-51.
- 136 Živčić Ćosić S, Grzetić M, Valencić M, Oguić R, Marčić A, Dordević G, et al. Urothelial cancer in patients with endemic Balkan nephropathy (EN) after renal transplantation. *Renal Failure* 2007; 29: 861-5.
- 137 Basic-Jukic N, Bubić-Filipi Lj, Prgomet D, Djanić Hadzibegović A, Bilić M, Kovač L. Head and neck malignancies in Croatian renal transplant recipients. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10: S37-9.
- 138 Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P, Stankov O, Petrovski D, Cakalaroski K, et al. De novo malignancies after renal transplantation - a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc* 2007; 39: 2589-91.
- 139 Fekecs T, Kádár Z, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth OP, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. *Transplant Proc* 2010; 42: 2333-5.
- 140 Karczewski M, Stronka M, Karczewski J, Wiktorowicz K. Skin cancer following kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2011; 43: 3760–1.
- 141 Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(6): 932-9.
- 142 Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(2): 290-300.

- 
- 143 Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni WNC, Christenson ZL, Coldiron WB, Zweibel S, et al. *In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients.* *Dermatol Surg* 2004; 30 (4Pt2): 651–5.
- 144 Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. *Melanoma risk and survival among organ transplant recipients.* *J Invest Dermatol.* 2015; 135(11): 2657–65
- 145 Brown VL, Matin RN, Cerio R, Leedham-Green ME, Proby CM, Harwood CA. *Melanomas in renal transplant recipients: The London experience and invitation to participate in a European study.* *Br J Dermatol* 2007; 156: 165–7.
- 146 Krynitz B, Rozell BL, Lyth J, Smedby KE, Lindelöf B. *Cutaneous malignant melanoma in the Swedish organ transplantation cohort: A study of clinicopathological characteristics and mortality.* *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 106-13
- 147 Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. *Melanoma in organ transplant recipients: Clinicopathological features and outcome in 100 cases.* *Am J Transplant* 2008; 8: 1891–1900.
- 148 Dapprich DC, Weenig RH, Rohlinger AL, Weaver AL, Lim Quan KK, Keeling JH, et al. *Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant.* *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(3): 405–17.
- 149 Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. *Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case–control study.* *Br J Dermatol* 2009 161 (Suppl. 3), pp78–84
- 150 Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. *Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia.* *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3): 397-406.
- 151 Otleigh CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. *Skin cancer in organ transplant recipient: effect of pretransplant end-organ disease.* *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5): 783-90.
- 152 Stallone G, Infante B, Grandaliano G. *Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients.* *Clinical Kidney Journal* 2015; 1–8
- 153 Keller B, Braathen LR, Marti HP, Hunger RE. *Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern.* *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13036.

- 
- 154 Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2): 177-86.
- 155 Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001; 137: 459-63.
- 156 Majd N, Sumita K, Yoshino H, Chen D, Terakawa J, Daikoku T, et al. A review of the potential utility of mycophenolate mofetil as a cancer therapeutic. *Journal of Cancer Research* 2014; 1-12.
- 157 Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 5: 2954-60.
- 158 Salvadori M. Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. *World J Transplant* 2012; 2(5): 74-83
- 159 Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Medicine* 2015; 4(9):1448-59
- 160 de Fijter JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 1): i23-6.
- 161 Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2016;374:333-43.
- 162 Just M, Ribera M, Monsó E, Lorenzo JC, Ferrándiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 2007;156(1):85-91.
- 163 Arslan-Yildiz A, El Assal R, Chen P, Guven S, Inci F, Demirci U. Towards artificial tissue models: past, present, and future of 3D bioprinting. *Biofabrication* 2016; 8: 1-17.