

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij sestrinstva

Maja Ančić

POVEZANOST RIZIČNIH ČIMBENIKA S
KOŽNIM MALIGNOMIMA U BOLESNIKA
S BUBREŽNIM PRESATKOM U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU
OSIJEK

Završni rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren na Zavodu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad sadrži 29 listova i 3 tablice i 3 slike.

Posebne zahvale mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar na trudu i uloženom vremenu, stručnoj pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada.

Najviše hvala mojoj nećakinji Ivi, mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili najveća podrška sve ove godine.

Najiskrenije zahvale mojim kolegicama Karolini i Heleni.

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1	Kronična bubrežna bolest	2
1.2	Bubrežno presađivanje (transplantacija).....	2
1.3	Odbacivanje presatka	4
1.4	Kožne promjene	5
1.5	Vrste zloćudnih kožnih tumora	5
1.6	Prevenција i samopregledi	6
2	HIPOTEZA	9
3	CILJEVI.....	10
4	ISPITANICI I POSTUPCI.....	11
4.1	Ustroj istraživanja	11
4.2	Ispitanici.....	11
4.3	Podaci.....	11
4.4	Statistički postupci	13
5	REZULTATI.....	14
6	RASPRAVA	20
7	ZAKLJUČAK	23
8	SAŽETAK	24
9.	SUMMARY	25
10.	LITERATURA	26
11.	ŽIVOTOPIS	27

POPIS KRATICA

TX – presađivanje (eng. *transplantation*)

KBB – kronična bubrežna bolest

IS – imunosupresija (eng. *immunosuppression*)

HPV – humani papiloma virus

GF – glomerulska filtracija (eng. *glomerular filtration rate*, GFR)

IL2-RA – antagonist receptora za interleukin-2 (eng. interleukin-2 receptor antagonist)

CNI – kalcineurinski inhibitori

mTORi – mTOR inhibitori (eng. *mammalian target of rapamycine inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala)

1. UVOD

Bubrežno presađivanje (transplantacija, TX) kirurški je zahvat koji predstavlja najbolji izbor nadomještanja bubrežne funkcije u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti (KBB). Uzroci KBB-a su razne bubrežne bolesti ili drugi čimbenici. Završni stupanj KBB-a teško je stanje koje značajno utječe na život svakog oboljeloga i umanjuje kvalitetu života (1). Za većinu bolesnika u takvoj situaciji TX je doveo do poboljšanja stanja i unaprjeđenja kvalitete života (2). Unatoč svim prednostima TX-a, važno je naglasiti komplikacije i moguće nuspojave imunosupresivnih (IS) lijekova koje se pojavljuju nakon TX-a. U transplantiranih bolesnika veća je učestalost pojave kožnih promjena nego u općoj populaciji (3). Češća je i pojava raka kože, što je povezano s dugotrajnim uzimanjem IS lijekova, što u kombinaciji s drugim rizičnim čimbenicima, poput izloženosti suncu i virusnih infekcija, može dovesti do razvitka malignoma (4). Kožne promjene koje se najčešće pojavljuju su virusne i prekancerozne kožne lezije, aktinička keratoza te rak kože, odnosno karcinom pločastih stanica ili rjeđe karcinom bazalnih stanica (3, 5). Uzročnik kožnog karcinoma je i HPV (humani papiloma virus), infekcija koja posebice zahvaća stanice kože i sluznice te ima negativan utjecaj na genetiku i dovodi do patoloških promjena (6). Imunosni sustav u zdravih osoba u većini slučajeva suprimira negativan utjecaj HPV-a. U transplantiranih bolesnika s oslabljenim imunosnim sustavom i učestalim ultraljubičastim zračenjem kože, HPV utječe na stanice koje postanu pretkancerozni, odnosno kancerozni tumori (3, 6). Od ostalih kožnih promjena javljaju se još i Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica. Kožne promjene u transplantiranih bolesnika ozbiljan su problem koji može dovesti do velikih teškoća u bolesnika čiji su zdravlje i kvaliteta života već narušeni osnovnom bolesti. Najčešće do promjena ne dolazi isključivo zbog IS lijekova i izloženosti suncu nego kombinacijom raznih čimbenika koji utječu na kožu tijekom cijelog života. Važno je napomenuti da djelomično možemo utjecati na okolinske čimbenike i nadzirati izloženost suncu i ostalim čimbenicima te tako zaštititi cjelovitost kože i zdravlje općenito.

1.1 Kronična bubrežna bolest

KBB je bubrežno oštećenje koje može nastupiti bez ili sa smanjenom stopom glomerulske filtracije (GF) u produljenom trajanju, s utvrđenim patološkim primjenama. Najčešće su utvrđene i promjene sastava krvi i mokraće. U krvi su prisutni biljezi bubrežnog oštećenja, a najvažnija je stopa GF-a manja od 60 ml/min/1,73 m² tjelesne površine dulje od 3 mjeseca, s ili bez bubrežnog oštećenja (7). KBB predstavlja trajno i postupno propadanje nefrona koje može dovesti do zatajenja bubrežnih funkcija. Završni stupanj liječi se nadomještanjem bubrežne funkcije, odnosno dijalizom (hemodijaliza ili peritonejska dijaliza) ili bubrežnim TX-om.

KBB se kategorizira na temelju vrijednosti stope GF-a:

1. Prvi stupanj: normalna stopa GF-a (> 90 ml/min/1,73 m² tjelesne površine);
2. Drugi stupanj: blago smanjena stopa GF-a (60 - 89 ml/min/1,73 m² tjelesne površine);
3. Treći stupanj:
 - a) blago do umjereno smanjena stopa GF-a (45 - 59 ml/min/1,73 m² tjelesne površine);
 - b) umjereno do izrazito smanjena stopa GF-a (30 - 44 ml/min/1,73 m² tjelesne površine);
4. Četvrti stupanj: izrazito smanjena stopa GF-a (15 - 29 ml/min/1,73 m² tjelesne površine);
5. Peti stupanj: završni stupanj (stopa GF-a < 15ml/min/1,73 m² tjelesne površine).

1.2 Bubrežno presađivanje (transplantacija)

Primarna indikacija za bubrežni TX završni je stupanj KBB-a. Ako bolesnik ima kontraindikaciju za TX, kao što je npr. aktivna maligna bolest, ne može biti kandidat za TX (8). Bolesnici s dijabetesom tipa 1 kandidati su za simultani TX bubrega i gušterače, ako je to moguće i sukladno s njihovim zdravstvenim stanjem (9). Nakon što se ukloni bubreg

darovatelja kirurškim zahvatom (eksplantacija), bubreg se pohranjuje u hladnoj otopini kako bi se uspješno očuvala bubrežna funkcija (10). Presađeni bubreg smješta se u ilijačnu jamu i spaja na ilijačne krvne žile kako bi se opskrbio krvlju. TX zahtijeva doživotnu imunosupresiju lijekovima kako bi se suzbila mogućnost odbacivanja bubrega.

Nakon TX-a, liječenje ovakvih bolesnika uključuje tim nefrologa, kirurga (urologa), imunologa, farmakologa, dermatologa i infektologa. Vrlo je važno postići prikladnu razinu imunosupresije, što je često teško zbog kombinacije različitih lijekova, gdje se nastoji postići ravnoteža između dobiti i štete. Veći stupanj imunosupresije smanjuje rizik odbacivanja presatka, ali i uvećava rizik od infekcije i malignih bolesti. Bolesnik često primi i indukcijsku terapiju biološkim sredstvom kao dio početnog IS režima. Nadzor nad IS lijekovima trajan je postupak kako bi se spriječilo odbacivanje i pogoršanje funkcije presatka. Liječenje započinje prije ili u vrijeme TX-a, a početni lijek može se ili ne mora koristiti s indukcijskom terapijom. Budući da je rizik za akutno odbacivanje najveći u prva 3 mjeseca nakon TX-a, tijekom tog razdoblja nužno je koristiti veće doze IS lijekova, a zatim se one smanjuju kako bi se izbjegao štetan utjecaj (11).

IS lijekovi ključni su dio terapije bolesnika s bubrežnim presatkom jer omogućuju dugotrajnu funkciju bubrežnog presatka na način da suprimiraju imunosni odgovor primatelja. Sastoje se od indukcijske terapije i terapije održavanja. U indukciji imunosupresije koriste se antilimfocitni i antitimocitni globulini ili blokatori receptora za interleukin-2 (IL2-RA) da bi se spriječilo odbacivanje presatka prije TX-a i omogućila primjena manjih doza drugih imunosupresiva u terapiji održavanja (12). U terapiji održavanja koriste se kalcineurinski inhibitori, CNI - od engl. *calcineurin inhibitors* (takrolimus i ciklosporin), zatim antimetaboliti (mikofenolat mofetil i azatioprin) i kortikosteroidi te noviji, inhibitori proliferacijskih signala - mTORi, prema engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors* (sirolimus i everolimus) (12, 13).

CNI koji se koriste u TX-u su takrolimus i ciklosporin. Imaju sličan mehanizam djelovanja, odnosno vežu se uza citoplazmatske peptidil-prolil izomeraze (ciklosporin uza ciklofilin, a takrolimus uz imunofilin), na način da inhibiraju citoplazmatsku fosfatazu kalcineurin, koji je nužan u aktivaciji transkripcijskih čimbenika potrebnih za aktivaciju limfocita T. Primjenjuju se oralno ili intravenski i oba se metaboliziraju posredovanjem P450

enzima u jetri. Sukladno tome moguće su brojne interakcije s ostalim lijekovima koje bolesnik prima, stoga je potrebno pratiti koncentracije lijekova i reakciju bolesnika (14).

Od antiproliferacijskih lijekova (antimetabolita) koristi se mikofenolat, polusintetički derivat mikofenolične kiseline. Primjenjuje se oralno ili intravenski te postiže imunosupresiju u kombinaciji s CNI i/ili kortikosteroidima ili kao zamjena za CNI. Također su moguće farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima pa se nerijetko prate koncentracije mikofenolata. Azatioprin je antimetabolit iz skupine citotoksičnih lijekova koji se pretežito koristi za očuvanje funkcije bubrežnog presatka i u raznim autoimunim stanjima. Iz skupine glukokortikoida najčešće je korišten prednison nakon bubrežnog TX-a. IS djelovanje mu je usmjereno na smanjenje izražaja antigena presatka i usporava revaskularizaciju i stvaranje protutijela.

U suvremenoj IS terapiji široku primjenu imaju inhibitori proliferacijskih signala, sirolimus i everolimus. Bolesniku koji nakon TX-a razvije zloćudnu bolest može se u terapiju uvesti mTORi, ako nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Ako bolesnik ne tolerira mTORi ili postoje kontraindikacije za njihovu primjenu, preporučeno je smanjiti doze ostalih IS lijekova. Isto je preporučeno i nakon uvođenja mTORi u terapiju (12). Prema randomiziranom kliničkom istraživanju, provedenome 2009. godine, sirolimus značajno smanjuje pojavnost zloćudnih bolesti, no uzrokuje više nuspojava u usporedbi s takrolimusom (15). Rezultat djelovanja lijeka je inhibicija proliferacije limfocita-T potaknute interleukinima. S obzirom na pozitivne učinke djelovanja i činjenicu da nisu nefrotoksični, smatra se da bi ih trebalo sve više primjenjivati, osobito u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju, kao zamjenu za CNI ili uz njihove manje doze. (13,14).

1.3 Odbacivanje presatka

Akutna epizoda odbacivanja presatka posljedica je imunosnog odgovora primatelja radi uništenja stranog tijela. Na akutno odbacivanje sumnja se u bolesnika s porastom kreatinina u serumu, a nakon isključenja drugih uzroka bubrežne disfunkcije. Potvrđuje se biopsijom bubrežnog presatka. Preporučuje se liječiti akutno odbacivanje, osim ako se očekuje da liječenje ugrožava život ili dovodi do ozbiljnih posljedica za bolesnika (16). IS lijekove je važno primijeniti u dostatnoj dozi kako bi se spriječilo ovo odbacivanje.

1.4 Kožne promjene

Koža je naš najveći organ koji predstavlja zaštitnu prepreku podložnu izvanjskim i unutarnjim čimbenicima. Iz tog razloga kožne su promjene vrlo česta pojava. Svakodnevne teškoće su ozljede i oštećenja, dermatitisi, sumnjivi madeži, tumori, akne, osip, promjene povezane s alergijskim reakcijama, ožiljci, autoimune bolesti, poremećaji rada žlijezda znojnica i lojnica, razni poremećaji rasta i estetike kose i noktiju (17).

Kožu čine tri osnovna sloja: epidermis, dermis i potkožni sloj s dodatnim tvorbama koji su kožni živci, krvne žile, melanociti te nokti, kosa i žlijezde (16). Koža u organizmu ima brojne uloge: obrambenu, osjetilnu, motoričku, pohranu i izmjenu tvari (17).

Najčešći uzrok posjeta dermatologu kožne su promjene lica kao što su akne ili posljedice od akni, odnosno ožiljci ili pigmentacije. Česta su pojave i seborični dermatitis i rozaceja skloni recidivu te je liječenje složeno. Koža je sklona mijenjanju i raznim poremećajima kao rezultat starenja. Starenjem dolazi do promjena na dijelovima kože koji su izloženi pogledima kao što je koža lica, ruku, vrata, ramena i dekoltea te se pojedinci sve češće odlučuju na posjet dermatologu, pa i estetskom kirurgu. Srećom, osviještenost o važnosti preventivnog pregleda madeža je u porastu, što se pokazalo povoljnim za zdravlje.

U bolesnika koji su prošli bubrežni TX veća je učestalost pojave kožnih promjena i raka kože, što je povezano s dugotrajnim uzimanjem IS terapije (3, 4).

1.5 Vrste zloćudnih kožnih tumora

Bazocelularni karcinom kože (bazaliom) najučestaliji je u starije populacije iznad pedeset godina i rijetko se javlja u osoba mlađe životne dobi. Primarno se pojavljuje kao izraslina, mrljica ili ranica koja s vremenom ne cijeli i sklona je krvarenju pri neznatnom i grubljem kontaktu. Naizgled se ne mijenja i raste iznimno sporo. Srećom, nema mogućnost širenja, odnosno metastaziranja u limfne čvorove ili organe. Liječenje je individualno, ovisno o obilježjima bazalioma (14). Postupci su kirurška ekscizija, krioterapija, zračenje i kreme. Važno je naglasiti da je liječenje nužno jer s vremenom može utjecati na dublja tkiva, odnosno mišiće i kosti. Bazaliomi su skloni recidivu na istom ili drugim mjestima na koži i stoga su kontrole obvezne (15).

Planocelularni karcinom nešto je rjeđe pojavnosti te se u počecima može poistovjetiti s bazocelularnim karcinomom, no s vremenom poprima izgled elevacije kože s površinom prekrivenom krustom. Ishod je nešto lošiji jer je sklon metastaziranju. Glavni izbor liječenja je kirurška ekscizija s odstranjenjem okolnih limfnih čvorova (18).

Kaposijev sarkom zloćudni je karcinom krvnih žila u koži ili sluznici. Najčešće se javlja u osoba koje su zaražene HIV-om zbog oslabljenog imuniteta. Primarno se pojavljuju kožne promjene, izbočine ili ovalne izrasline crvene, ružičaste, smeđe ili tamne boje (19). Lokalizacija je najčešće na licu, udovima ili čak u usnoj šupljini. Može biti zahvaćen bilo koji dio kože. Tumor je progresivan ili mu je razvoj prilično usporen, ovisno od osobe do osobe. Lezije se iznova pojavljuju i s vremenom kombiniraju u jedan veliki tumor. (20) U ranom stupnju velik problem predstavlja dijagnostika koju je nužno primijeniti što ranije kako bi se stanju pripisala točna dijagnoza i samim time utvrdio pravac liječenja. Terapija ovisi o zdravstvenom stanju bolesnika i obilježjima tumora, odnosno o lokalizaciji i stupnju razvoja. Primjenjuju se isti postupci kao i kod planocelularnog i bazocelularnog karcinoma, uz lokaliziranu kemoterapiju i biološku terapiju (21). Važno je uzeti u obzir imunostatus bolesnika koji predstavlja ključnu ulogu u odabiru prikladnog liječenja koja će rezultirati najboljim ishodom uz minimalne posljedice za bolesnika.

1.6 Prevencija i samopregledi

Utvrđene su smjernice kojih se treba pridržavati pri samopregledu kako bi se na vrijeme prepoznali rani znakovi melanoma (ABCDE): *Asymmetry* (engl. asimetrija) - potrebno je reagirati ako je madež nepravilna oblika; *Border* (engl. rubovi) - rub postaje nejasan i nepravilan. *Color* (engl. boja) - alarmantno je ako madež potamni, promijeni boju ili sadrži nekoliko boja. *Diameter* (engl. promjer) - uvećanje madeža razlog je za uklanjanje ili daljnje pretrage. *Elevation* (engl. uzdignuće) - rast madeža iznad razine kože predstavlja sumnju na melanom. *Feeling* (engl. osjećaj) - subjektivni osjećaj da neki madež svrbi, boli ili peče ili izaziva nelagodu (22).

Rak kože predstavlja velik problem u primatelja bubrežnog presatka jer su podložni razvoju ove bolesti. Tumori su povezani s produljenom uporabom IS lijekova, što povećava

svojstva i drugih rizičnih čimbenika, posebno izloženosti sunčevoj svjetlosti i virusnim infekcijama (23).

Zbog osjetljivog kliničkog konteksta u kojemu imunosupresija ima ključnu ulogu, ti tumori imaju drukčiju epidemiologiju i patogenezu u usporedbi s onom u općoj populaciji. Najčešći je tip raka kože u primatelja presatka karcinom pločastih stanica, nakon čega slijedi karcinom bazalnih stanica. U općoj populaciji ovaj je omjer obrnut (24). Od iznimne je važnosti otkriti i rano liječiti sve kožne bolesti jer ako se terapija usmjeri isključivo na simptome, najčešće uslijedi recidiv bolesti. Postoje razni postupci praćenja stanja kože. Korisnim se pokazalo promatranje cjelovite slike tijela koja omogućuje uspješno praćenje kožnih promjena, dopuštajući liječnicima i bolesnicima utvrđivanje promjena u ranoj fazi (25). Rizični su i muški spol i, već spomenuto, osobe koje puno vremena provode na suncu. Vrlo je važno proširiti svijest o ovom problemu i potaknuti ljude na redovite samopreglede (26). Iako smo svjedoci suvremenih postupaka liječenja dermatoloških bolesti, i dalje su preventivni postupci na prvom mjestu.

Samopreglede u bolesnika s bubrežnim presatkom savjetuju obično nadležni nefrolozi.

2. HIPOTEZA

Pojava kožnih tumorov učestala je i povezana je s rizičnim čimbenicima poput dobi, duljine i vrste IS liječenja.

3. CILJEVI

Cilj istraživanja je utvrditi prevalenciju kožnih malignoma u bolesnika s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u KBC-u Osijek. Sporedni cilj je istražiti razlikuju li se bolesnici s kožnim malignomima od onih bez takvih tumora s obzirom na dob, spol, osnovnu bubrežnu bolest, duljina liječenja dijalizom prije TX-a, prateće bolesti, poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i drugih zloćudnih bolesti, trajanje i vrstu IS liječenja. Utvrđeno je i jesu li bolesnici s kožnim malignomima imali zanimanja zbog kojih su bili više izloženi suncu.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1 Ustroj istraživanja

Ispitivanje je provedeno kao presječno istraživanje.

4.2 Ispitanici

U ispitivanje je bio uključen 171 bolesnik, od toga 91 muškarac (53,2 %) i 80 žena (46,8 %), medijana dobi 56 godina, od 20 do 78. Ispitivanje je provedeno u razdoblju od lipnja do srpnja 2017. Uključeni su svi bolesnici s bubrežnim presatkom koji se nefrološki kontroliraju u KBC-u Osijek (ukupno ih se u tom trenutku kontroliralo 212) i za koje je bilo moguće prikupiti pouzdane podatke. Od ukupnog broja ispitanika, 49,1 % ih je ujedno i transplantirano u KBC-u Osijek.

4.3 Podaci

Podaci o kožnim tumorima preuzeti su iz medicinskih zapisa. Budući da u KBC-u Osijek ne postoji kontinuitet u praćenju nalaza ovih bolesnika, osim pregleda medicinskih zapisa pohranjenih na Zavodu za nefrologiju KBC-a Osijek i računalnih zapisa, dodatno smo bolesnike upitali o eventualnim kožnim promjenama i dermatološkim pregledima. U Zavodu za nefrologiju unatrag nekoliko godina ne postoji obveza uobičajene pohrane svih kontrolnih nalaza u bolesničkom kartonu, a računalni sustav nedostupan je za višegodišnje recentno razdoblje. Stoga nisu uključeni bolesnici za koje je bilo očigledno da je dokumentacija manjkava, a u razgovoru s njima nisu dobiveni pouzdani podaci. Za ostale bolesnike dodatno je u razgovoru postavljeno pitanje o eventualnim kožnim promjenama zbog kojih su pregledavani dermatološki, odnosno o kožnim tumorima koji su bili glavni cilj istraživanja. Na taj se način postiglo usmjeravanje k dodatnim medicinskim nalazima, ponajprije dermatološkim i drugima, vezanima uz eventualnu dijagnostiku ili liječenje tumora. Iz medicinskih zapisa preuzeti su sljedeći podaci: spol, dob pri istraživanju, dob pri prvoj dijalizi, dob pri TX-u, duljina prethodnog liječenja dijalizom, osnovna bubrežna bolest, mjesto TX-a, kreatininemija, podaci o IS lijekovima, podaci o dermatološkim pregledima i

kožnim tumorima i podaci o pridruženom pobolu (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, druge zloćudne bolesti). Osnovni demografski podaci o ispitanicima prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Demografski podaci o ispitanicima (N = 171)

Obilježje	Vrijednost
Spol (n, %)	
Muški	91 (53,2)
Ženski	80 (46,8)
Dob pri istraživanju (godine)*	56 (49 - 63)
Dob pri prvoj dijalizi (godine)*	46 (35 - 54)
Dob pri transplantaciji (godine)*	49 (41 - 56)
Duljina prethodnog liječenja dijalizom (godine)*	3 (1 - 5)
Vrijeme nakon posljednje transplantacije (godine)*	6 (3 - 10)
Osnovna bubrežna bolest (n, %)	
Šećerna bolest	20 (11,7)
Arterijska hipertenzija	10 (5,8)
Glomerulonefritis	80 (46,8)
Intersticijski nefritis	24 (14)
Policistična bubrežna bolest	29 (17)
Drugo	8 (8,7)
Kreatinin u serumu u trenutku istraživanja ($\mu\text{mol/l}$)*	116 (94 - 156)

* medijan (interkvartilni raspon)

4.4 Statistički postupci

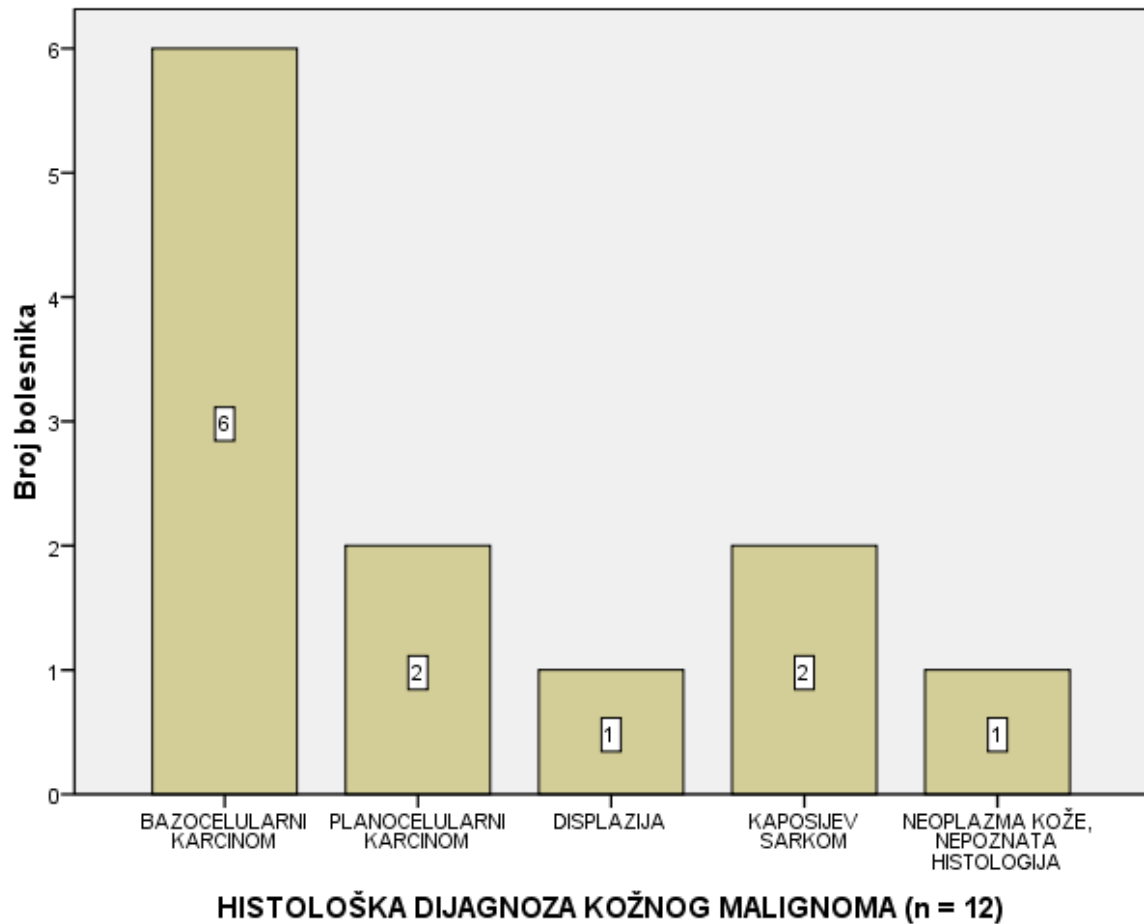
Podaci su prikazani deskriptivno i obrađeni analitički. Nominalni podaci prikazani su pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija. Numerički podaci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom zbog toga što je neproporcionalna brojnost između dvije uspoređivane skupine (s malignomima i bez malignoma). Razlike u frekvencijama izmjerene su Hi-kvadrat testom, u numeričkim varijablama Mann-Whitneyjevim testom. Statistička značajnost prihvaćena je uz $P < 0,05$.

Obrada je učinjena pomoću statističkog programa SPSS (inačica 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

5. REZULTATI

U ispitivanje je bio uključen 171 bolesnik, od toga 91 muškarac (53,2 %) i 80 žena (46,8 %), medijana dobi 56 godina, od 20 do 78.

U 12 (7 %) bolesnika pronađen je podatak o pojavi zloćudnog kožnog tumora nakon TX-a. Slika 1. prikazuje raspodjelu kožnih malignoma prema vrsti.



Slika 1. Histološka dijagnoza kožnog malignoma (n = 12)

Tablica 2. Razlike u demografskim podacima između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih ispitanika (N = 171)

Obilježje	Vrijednost	
	Bolesnici s kožnim malignomom (n = 12)	Bolesnici bez kožnog malignoma (n = 159)
Spol (n, %)		
Muški	8 (8,8)	83 (91,2)
Ženski	4 (5)	72 (95)
Dob pri istraživanju (godine) ^{*†}	63 (55 - 72)	56 (49 - 62)
Dob pri prvoj dijalizi (godine) [*]	50 (40 - 58)	46 (35 - 53)
Dob pri transplantaciji (godine) [*]	54 (46 - 60)	49 (40 - 55)
Duljina prethodnog liječenja dijalizom (godine) [*]	3 (1 - 6)	3 (1 - 5)
Vrijeme nakon posljednje transplantacije (godine) [*]	9 (5 - 14)	6 (3 - 10)
Osnovna bubrežna bolest (n)		
Šećerna bolest	20	0
Arterijska hipertenzija	8	2
Glomerulonefritis	73	7
Intersticijski nefritis	23	1
Policistična bubrežna bolest	28	1
Drugo	7	1
Kreatinin u serumu u trenutku istraživanja (μmol/l) [*]	113,5 (68,5 - 159)	116 (95,8 - 156,3)

[†]P = 0,021 (Mann-Whitneyjev test)

Tablica 2. prikazuje razlike u demografskim podacima između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih ispitanika. Između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih nije bilo i značajne razlike s obzirom na spol ($P = 0,383$, $df = 1$; Hi-kvadrat test), dob pri prvoj dijalizi ($P = 0,302$; Mann-Whitneyjev test), dob pri posljednjem TX-u ($P = 0,129$; Mann-Whitneyjev test), trajanju dijalize prije TX-a ($P = 0,92$, Mann-Whitneyjev test), godinama nakon posljednjeg TX-a ($P = 0,096$; Mann-Whitneyjev test), osnovnoj bubrežnoj bolesti ($P = 0,337$, $df = 5$; Hi-kvadrat test), kreatininemiji ($P = 0,531$; Mann-Whitneyjev test). Bolesnici s kožnim malignomima bili su značajno stariji od ostalih ($P = 0,021$; Mann-Whitneyjev test).

Podaci o zanimanju bolesnika bili su dostupni samo za oboljele od kožnih malignoma. Ovi bolesnici nisu imali zanimanja povezana s povećanom izloženosti suncu (3 vozača, 3 radnika, ali ne na otvorenome, 2 službenika, 1 carinik, 1 tekstilni tehničar, 1 inženjerka agronomije koja nije radila terenski, 1 pletilja).

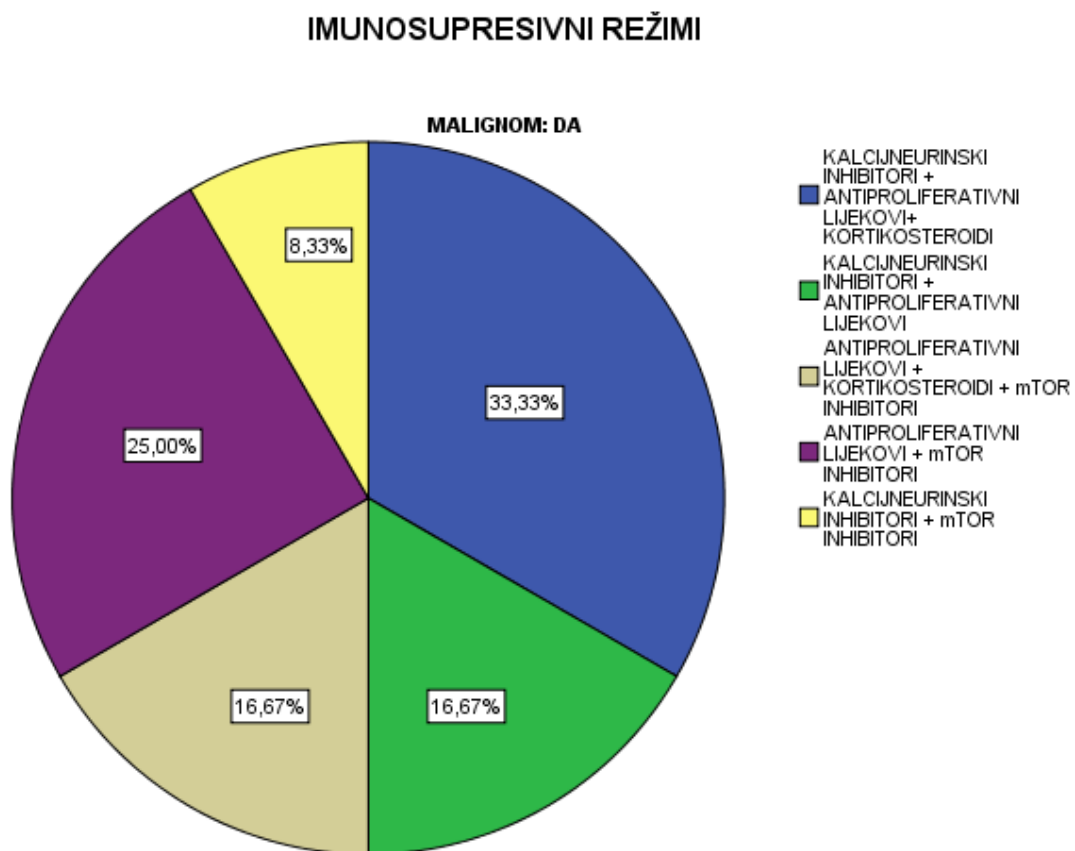
Bolesnici oboljeli od kožnih malignoma imali su šećernu bolest u 41,7 % slučajeva (5 od 12), a ostali u 41,5 % (66 od 159), $P = 0,991$ (Hi-kvadrat test). Svih 12 bolesnika s kožnim malignomima imali su arterijsku hipertenziju, a 91,2 % ostalih (145 od 159), $P = 0,283$ (Hi-kvadrat test). Među oboljelima od kožnih malignoma jedna je bolesnica imala i drugu zloćudnu bolest - karcinom dojke, a među ostalim bolesnicima 5 je bolesnika imalo zloćudnu bolest različitu od kožne (2 karcinom bubrega, 1 limfom, 1 karcinom štitnjače i 1 karcinom grlića maternice). Među bolesnicima koji nisu imali kožni malignom, druga zloćudna bolest je nastupila u razdoblju prije TX-a u 2 bolesnika.

Tablica 3. Razlike u imunosupresivnoj terapiji (IS th.) između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih ispitanika (N = 171)

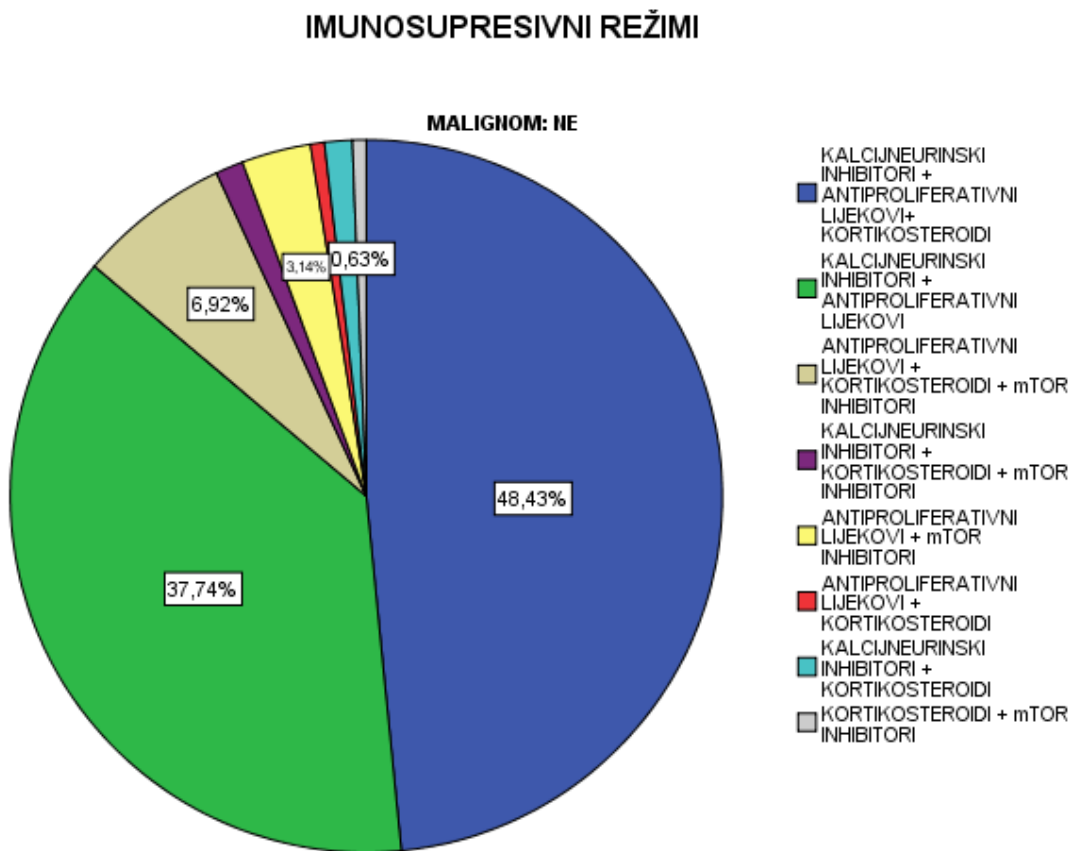
IS th.	broj bolesnika		P
	Bolesnici s kožnim malignomom (n = 12)	Bolesnici bez kožnog malignoma (n = 159)	
Kalcineurinski inhibitor (CNI*)			
DA	7	140	0,004
Antiproliferacijski lijek			
DA	9	151	0,007
Kortikosteroidi			
DA	7	93	0,991
mTOR inhibitor			
DA	8	22	< 0,001
IS režim			
CNI + antiproliferacijski lijek	2	60	
CNI + antiproliferacijski lijek + kortikosteroidi	24	77	
mTOR inhibitor + antiproliferacijski lijek	3	5	
mTOR inhibitor + CNI	1	0	< 0,001
mTOR inhibitor + antiproliferativni lijek + kortikosteroidi	2	11	
mTOR inhibitor + CNI + kortikosteroidi	0	2	
antiproliferacijski lijek + kortikosteroidi	0	1	
CNI + kortikosteroidi	0	2	
mTOR inhibitor + kortikosteroidi	0	1	

*od engl. *calcineurin inhibitor*

Razlike u IS terapiji između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih ispitanika prikazuje Tablica 3. Bolesnici s kožnim malignomima rjeđe su liječeni kalcineurinskim inhibitorima i antiproliferacijskim lijekovima, a češće mTOR inhibitorima, dok je učestalost kortikosteroidne terapije bila podjednaka. IS režimi bili su značajno različito zastupljeni u oboljelih od kožnih malignoma nego u ostalih ispitanika. (Slika 2.A i 2.B)



Slika 2.A Imunosupresivni režimi u oboljelih od kožnih malignoma (n=12)



Slika 2.B Imunosupresivni režimi u ispitanika koji nisu oboljeli od kožnih malignoma (n=159)

Od ukupno 171 ispitanika, njih je 89 (52,1 %) bilo *nekad* dermatološki pregledano, a 54 ispitanika (31,6 %) nakon TX-a. Razlozi pregleda bili su različite kožne promjene (akne, alergija, bradavice, eritem, mikoze, herpes zoster, madeži, opadanje kose, osip, rane, upale žlijezda i tumori), a 4 ispitanika (2,3 %) bila su preventivno pregledana.

6. RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovao 171 bolesnik s bubrežnim presatkom koji se kontrolira u KBC-u Osijek. Zloćudni kožni tumor nakon TX-a utvrđen je u 7 % bolesnika. Prema vrsti prevladavao je bazocelularni, potom planocelularni karcinom i Kaposijev sarkom. Usporedimo li dobivene rezultate s drugim istraživanjima, zaključujemo da su kožni tumori i u naših bolesnika nerijetka pojava nakon TX-a i da se radi o istoj histološkoj vrsti tumora kao i u drugim istraživanjima u kojima također prevladavaju karcinomi bazalnih stanica, skvamoznih stanica i nešto rjeđe Kaposijev sarkom (27).

Između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih nije bilo značajne razlike s obzirom na spol, dob pri prvoj dijalizi, dob pri posljednjom TX-u, trajanju dijalize prije TX-a, osnovnoj bubrežnoj bolesti i kreatininemiji. Medijan i interkvartilni raspon godina nakon TX-a u ispitanika s kožnim malignomom iznosio je 9 (5,3 - 13,8), a u bolesnika bez malignoma 6 (3 - 10). Nije utvrđena značajna razlika u vremenu nakon posljednjeg TX-a. Međutim, prema ostalim istraživanjima utvrđeno je da učestalost raka kože s vremenom raste nakon TX-a te se razlikuje ovisno o zemljopisnom položaju. U Australiji je 10 godina nakon TX-a rak kože pronađen u 45 % slučajeva, a nakon 20 godina čak u 75 % primatelja (28). Činjenica je da izloženost suncu predstavlja važan rizični čimbenik koji u kombinaciji s drugim rizicima povećava vjerojatnost razvitka kožnih malignoma (29). U naših ispitanika nismo dokazali povezanost nastanka ovih tumora s trajanjem imunosupresije. Zemljopisno, naša zemlja ne pripada području s izrazitom izloženošću suncu (zemljopisna širina: 45,32⁰ sjeverne zemljopisne širine).

Učestalost raka kože u europskim zemljama, primjerice Italiji, u usporedbi s Australijom, manja je i kožne promjene su nađene u 10 - 15 % ispitanika 10 godina nakon TX-a (30).

U istraživanju su sudjelovali ispitanici medijana dobi 56 godina, od 20 do 78. Malignitet kože utvrđen je u ispitanika medijana dobi 63 godina, a nije zabilježen u ispitanika medijana dobi 56 godina. Prema dobivenim rezultatima, bolesnici s kožnim malignomima bili su značajno stariji od ostalih ispitanika. Ovakav je rezultat bio očekivan, što potvrđuje podatak da se s godinama povećava incidencija malignoma u starijih bolesnika s presatkom.

U istraživanju provedenom na 55 primatelja presađenih bubrega u dobi od 60 godina i više, potvrđeno je da je oko 25 % starijih od 60 godina razvilo malignom kože najmanje 3 godine nakon transplantacije (31). Upitno je kakva bi bila stvarna prevalencija ovih tumora kada bi svi naši bolesnici s bubrežnim presatkom bili probirno dermatološki pregledani.

Važno je napomenuti da je lokacija malignoma često neočekivana. Maligne promjene mogu se pojaviti na neočekivanim mjestima poput dorzuma šake, a pacijent zaokupljen ostalim nuspojavama i teškoćama često zanemari znakove bolesti (32). Prema podacima iz ovog istraživanja, ispitanici koji su oboljeli od kožnih maligniteta nisu imali zanimanje povezano s prekomjernom izloženosti suncu. U njih su, dakle, drugi čimbenici utjecali na nastanak tumora, iako ne znamo točno koji. Tako su šećerna bolest i arterijska hipertenzija bili jednako zastupljeni i u bolesnika s tumorima i onima bez tumora. Ovo i inače nisu dokazani rizici za te tumore, ali mogu utjecati na odabir imunosupresije. U skupini oboljelih od kožnih malignoma jedna je bolesnica imala i drugu zloćudnu bolest - karcinom dojke. Među ostalim bolesnicima 5 je bolesnika imalo zloćudnu bolest različitu od kožne (2 karcinom bubrega, 1 limfom, 1 karcinom štitnjače i 1 karcinom grlića maternice). Među bolesnicima koji nisu imali kožni malignom, druga zloćudna bolest nastupila je u razdoblju prije TX-a u 2 bolesnika.

Bolesnici s kožnim malignomima rjeđe su liječeni kalcineurinskim inhibitorima (7 od 12) i antiproliferacijskim lijekovima (9 od 12) od ispitanika bez malignoma koji su češće liječeni kalcineurinskim inhibitorima (140 od 159) i antiproliferacijskim lijekovima (151 od 159). CNI i antiproliferativni lijekovi namijenjeni su za imunosupresiju u kombinaciji s dodatnim lijekovima. Učestalost kortikosteroidne terapije bila je podjednaka u ispitanika bez malignoma (93 od 159) i u ispitanika s kožnim malignomom (7 od 12). IS režimi bili su značajno različito zastupljeni u oboljelih od kožnih malignoma nego u ostalih ispitanika. Bolesnici s kožnim malignomima češće su liječeni mTOR inhibitorima (8 od 12) za razliku od ispitanika koji nemaju malignom (22 od 159). Tijekom proteklih nekoliko godina došlo se do saznanja da mTORi vrsta imunosupresiva može potencijalno inhibirati razvoj tumora kože kroz brojne mehanizme koji se i danas intenzivno proučavaju. U svjetlu visoke incidencije karcinoma kože u primatelja transplantata potrebno bi bilo provesti dodatna klinička ispitivanja kako bi se utvrdilo mogu li mTORi značajno smanjiti ove malignosti kože nakon TX-a (33). Prema dosadašnjim istraživanjima, potvrđen je podatak da mTORi značajno

smanjuju rizik za nastanak maligniteta (34). Može se zaključiti da je i u naših bolesnika terapija mTOR inhibitorima većinom uključena prilagođeno malignoj bolesti.

Izrazito zabrinjavajući podatak je da je od ukupno 171 ispitanika, njih samo 89 (52,1 %) bilo ikad dermatološki pregledano, a samo 54 ispitanika (31,6 %) nakon TX-a. Postavlja se pitanje zašto bolesnici potraže pomoć samo u slučajevima kada nastupi bolest, a u slučaju prevencije to čine izrazito rijetko. Prema rezultatima, samo 4 ispitanika (2,3 %) bila su preventivno pregledana. Možemo predviđati da problematika proizlazi iz neprikladne organizacije zdravstvenog sustava ili nedostatka kvalitetne edukacije bolesnika. Jasno je da je takva situacija nepovoljna za bolesnika te da je tada šteta već učinjena i liječenje je usmjereno na uklanjanje simptoma, a ne prevenciju ili rano otkrivanje pojave. Živimo u svijetu gdje su informacije dostupne svima nakon samo nekoliko klikova *mišem*. Na tržištu su dostupne i aplikacije za mobilne uređaje koje imaju mogućnost prepoznavanja kožnih promjena te korisnicima daju upute što im je činiti u suradnji sa svojim liječnikom (35). Očekuje se da bi se svijest o ovom problemu trebala proširiti u javnosti, ali i ciljano, u rizičnih skupina poput ovakvih bolesnika.

Bubrežno presađivanje predstavlja najbolji izbor nadomještanja bubrežne funkcije u završnom stupnju KBB-a. Završni stupanj, za bolesnika posebno teško stanje, izrazito narušava njegov život i umanjuje mu kvalitetu. Za većinu bolesnika TX je doveo do poboljšanja stanja i unaprjeđenja kvalitete života, no unatoč svim prednostima TX-a, važno je naglasiti komplikacije i moguće nuspojave IS lijekova koje se pojavljuju nakon TX-a. Praćenjem promjena, redovitim kontrolama i suradnjom s medicinskim djelatnicima, svaki bi pojedinac trebao pravodobno uočiti promjene u svome zdravstvenom stanju radi vlastite dobrobiti.

Ovo istraživanje doprinosi svijesti o potrebi za dodatnom edukacijom bolesnika s bubrežnim presatkom o riziku za razvoj kožnih malignoma i o potrebi za preventivnim dermatološkim pregledima. Uloga medicinske sestre u ovakvoj podršci u skrbi za bolesnika s bubrežnim presatkom ne bi trebala biti zanemariva.

7. ZAKLJUČAK

Iz rezultata ovog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. U 7 % bolesnika pronađen je podatak o pojavi zloćudnog kožnog tumora nakon TX-a. Bazocelularni karcinom zabilježen je u 6 ispitanika, planocelularni karcinom i Kaposijev sarkom u 2 ispitanika, displazija u 1 ispitanika i neoplazma kože nepoznate histologije u 1 ispitanika.
2. Između oboljelih od kožnih malignoma i ostalih nije bilo značajne razlike s obzirom na spol, dob pri prvoj dijalizi, dob pri posljednjoj, trajanju dijalize prije TX-a, godinama nakon posljednjeg TX-a, osnovnoj bubrežnoj bolesti, kreatininemiji.
3. Bolesnici s kožnim malignomima bili su značajno stariji od ostalih.
4. Utvrđeno je da su bolesnici s kožnim malignomima rjeđe liječeni kalcineurinskim inhibitorima i antiproliferacijskim lijekovima, a češće mTOR inhibitorima, dok je učestalost kortikosteroidne terapije bila podjednaka. IS režimi bili su značajno različito zastupljeni u oboljelih od kožnih malignoma nego u ostalih ispitanika.
5. Utvrđeno je da oboljeli bolesnici nisu imali zanimanja povezana s povećanom izloženosti suncu.
6. Nakon TX-a dermatološki je pregledano 31,6 % bolesnika, a 2,3% ispitanika je pregledano preventivno.

Dob je bila jedini značajan rizik za kožne malignome u naših ispitanika. Oboljeli od ovih tumora imali su većinom prikladno korigiranu imunosupresiju. S obzirom na to da se radi o presječnom istraživanju, ne možemo zaključivati o kauzalnosti.

8. SAŽETAK

Cilj. Utvrditi prevalenciju kožnih malignoma (KM) u bolesnika s bubrežnim presatkom koji se kontroliraju u KBC-u Osijek i ispitati jesu li dob, duljina i vrsta imunosupresivnog (IS) liječenja udruženi s njihovom pojavom.

Nacrt istraživanja. Presječno istraživanje.

Ispitanici i postupci. Podaci za 171 bolesnika s bubrežnim presatkom, od toga 53,2 % muškaraca, medijana dobi 56 godina, preuzeti su iz medicinskih zapisa i statistički obrađeni pomoću SPSS-a.

Rezultati. 7 % bolesnika liječeno je zbog KM-a nakon TX-a: bazocelularni karcinom u 6, planocelularni karcinom u 2, Kaposijev sarkom u 2, displazija u jednoga i nepoznate histologije u jednog bolesnika.

Između oboljelih od KM-a i ostalih nije bilo značajne razlike s obzirom na spol, dob pri prvoj dijalizi, dob pri posljednjem TX-u, trajanju dijalize prije TX-a, godinama nakon posljednjeg TX-a, osnovnoj bubrežnoj bolesti ni kreatininemiji. Bolesnici s KM bili su značajno stariji od ostalih. Oboljeli od KM-a nisu imali zanimanja povezana s povećanom izloženosti suncu. Bolesnici s KM rjeđe su liječeni kalcineurinskim inhibitorima i antiproliferacijskim lijekovima, češće mTOR inhibitorima, a podjednako kortikosteroidima. Samo 52,1 % njih bilo je ikad dermatološki pregledano, 31,6 % nakon TX-a, a samo 4 ispitanika preventivno.

Zaključak. Starija dob značajno je udružena s pojavom KM-a u transplantiranih bubrežnih bolesnika. Oboljeli od KM-a nisu dulje liječeni imunosupresivima i imali su prikladnu imunosupresiju. Ispitanici nisu sustavno dermatološki pregledavani.

Ključne riječi. Kožni malignomi, bubrežna transplantacija, imunosupresija, kožni pregled

9. SUMMARY

Aim. To examine skin malignancy prevalence in kidney transplanted patients with regular check-ups in CHC Osijek and to determine their association with age, duration of IS therapy and IS drugs' kinds.

Research draft. The research was of cross-sectional type.

Subjects and methods 171 kidney transplanted patients were included, 53.2 % males, median age 56 years. The data were taken from medical records and statistically analyzed with SPSS program.

Results. Skin malignancy after kidney TX was found in 7 % of the patients: 6 patients had basalioma, 2 squamous cell carcinoma, 2 had Kaposi sarcoma, 1 skin dysplasia and 1 had skin malignancy of unknown histology. Patients with skin malignancies did not differ from those without that disease in gender, age at first dialysis, dialysis duration, age at last TX or the time after the last TX. They were significantly older. Their professions were not associated with greater sun exposure. They were treated with CNIs and antiproliferative drugs less often and with mTOR inhibitors more frequently, while the frequency of steroid treatment was not different. IS regimens distribution differed significantly between patients with skin malignancies and without them. Only 51.2 % of patients had skin examination ever and 31.6 after TX. Only 4 patients underwent preventive skin examination.

Conclusion. Older age was associated with skin malignancies in kidney transplanted patients. Those with skin malignancies were not treated longer time with immunosuppression and had appropriately adjusted immunosuppression. Kidney transplanted patients were not skin examined per protocol.

Keywords. Skin malignancy, kidney transplantation, immunosuppression, skin examination

10.LITERATURA

1. Avramovic M, Stefanovic V. Health-Related Quality of Life in Different Stages of Renal Failure. *Artificial Organs*. 2012;36(7):81-589.
2. Bohlke M, Marini S, Rocha M, Terhorst L, Gomes R, Sesso R, et al. Factors associated with health-related quality of life after successful kidney transplantation: a population-based study. *Quality Of Life Research*. 2009;18(9):1185-1193.
3. Kanitakis J, Euvrard S, Chouvet B, Butnaru A, Claudy A. Merkel cell carcinoma in organ-transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2006;33:686-694.
4. Euvrard S, Kanikatis J, Claudy A) Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681–1691.
5. Jashin J, Ida F, Squamous Cell Carcinoma in Solid-Organ Transplantation. *Dermatology Online Journal*. 2002;8(2):4.
6. Pfister H. HPV and skin neoplasia. *Hautarzt*. 2008;59(1): 26-30.
7. Deepa C, Muralidhar K. Renal replacement therapy in ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:386-96.
8. Imunologija i alergije - transplantacija. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/transplantacija/transplantacija-bubrega>. Datum pristupa: 11. 7. 2017. g.
9. Pelletier R, Rajab A, Diez A, DiPaola N, Bumgardner G, Henry M, et al. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor-specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*. 2015;29(12):1119-1127.
10. Casale J, Staino C, Boyle K, Covert K, Pilch N, Taber D, et al. Effectiveness of an Evidence-Based Induction Therapy Protocol Revision in Adult Kidney Transplant Recipients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6): 692-699.
11. Gralla J, Le C, Cooper J, Wiseman A. The risk of acute rejection and the influence of induction agents in lower-risk African American kidney transplant recipients receiving modern immunosuppression. *Clinical Transplantation* 2014;28(3):292-298.
- 12 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(s3):S1-155.)

13. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1545.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanj. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA; 2011. 972-973 str.
15. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, i ostali. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233-42.
16. McLafferty E, Hendry C, Farley A. The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing Standard*. 2012;27(3):35-42.
17. Andreis I, Jalšovec D. *Anatomija i fiziologija*. 8. Izdanj. Zagreb: Školska knjiga;2000.122-130 str.
18. Rak kože. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/48/Rak-koze.html#22371> Datum pristupa:14.7.2017.g.
19. Pantanowitz L, Grayson W, Simonart T, Dezube BJ: Pathology of Kaposi's sarcoma. *J HIV Ther*. 2009;14:41-47.
20. Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, Rojas-Marin E, Cornejo-Juárez P. Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. *AIDS Research & Therapy*. 2017;80(2);141-149.
21. Najafi F, Kafaie P, Neamatzadeh H. Treatment of an Early Kaposi's Sarcoma Case Post Kidney Transplantation by Sirolimus: A Case Report. *Acta Medica Iranica*. 2017;55(2):139-141.
22. Joshua A. Melanoma prevention:are we doing enough? A Canadian perspective. *Current Oncology*. 2012;19(6):462-467.
- 23 Szewczyk M, Pazdrowski J, Dańczak-Pazdrowska A, Golusiński P, Majchrzak E, Golusiński W, et al. Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma. *Advances In Dermatology & Allergology / Postepy Dermatologii I Alergologii*. 2014;31(3):146-151.
24. Ponticelli C1, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *Epub* 2014;27(4):385-94.
25. Secker L, Bergman W, Kukutsch N. Total Body Photography as an Aid to Skin Self-examination: A Patient's Perspective. *Acta Dermato-Venereologica* 2016;96(2):186-190.

26. Walton A, Janda M, Youl P, Baade P, Aitken J, Neale R, et al. Uptake of Skin Self-examination and Clinical Examination Behavior by Outdoor Workers. *Archives Of Environmental & Occupational Health*. 2014;69(4):214-222.
27. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renaltransplantation in the Nordic countries,1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60:183–189.
28. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Aung Ko W, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australasian Journal Of Dermatology*. 2015;56(4):258-267.
29. Karczewski M, Stronka M, Karczewski J, Wiktorowicz K. Skin Cancer Following Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(10):3760-3761.
30. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, et al. Risk of nonmelanoma skincancer in Italian organ transplant recipients. A registrybased study. *Transplantation*. 2000;70:1479-1484.
31. Wommerer C, Hartschuh W, Enk A, Meuer S, Zeier M, Giese T. Pharmacodynamic immune monitoring of NFAT-regulated genes predicts skin cancer in elderly long-term renal transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2008;22(5):549-554.
- 32 Van Zuuren E, Bastiaens M, Posma A, Bavinck J. Basal cell carcinoma on the dorsum of the hand: report of 11 cases. *Journal Of The European Academy Of Dermatology & Venereology*. 2000;14(4):307-310.
33. Geissler E. Skin cancer in solid organ transplant recipients: are mTOR inhibitors a game changer? *Transplantation Research*. 2015;4(1):1-6.
34. Balagula Y, Kang S, Patel M. Synergism between m TOR pathway and ultraviolet radiation in the pathogenesis of squamous cell carcinoma and its implication for solid-organ transplant recipients. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2015;31(1):15-25.
35. Kassianos A, Emery J, Murchie P, Walter F. Smartphone applications for melanoma detection by community, patient and generalist clinician users: a review. *British Journal Of Dermatology*. 2015;172(6):1507-1518.

11. ŽIVOTOPIS

Maja Ančić, studentica treće godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u
Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Preddiplomski studij sestrinstva

Cara Hadrijana 10E

TEL.+38531512800

Datum i mjesto rođenja:

21. 7. 1974., Đakovo

Kućna adresa:

Bračka 138a, 31000 Osijek

Tel.+385916027240

e-mail: maja.ancic5@gmail.com

OBRAZOVANJE

1990. - 1994. : Srednja medicinska škola u Osijeku

2014. - 2017. : Sveučilišni preddiplomski studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu u Osijeku

PROFESIONALNA KARIJERA

2009. KBC, Osijek, Zavod za dermatologiju i venerologiju, medicinska sestra

1994. KBC, Osijek, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, instrumentarka

ČLANSTVO

Hrvatska komora medicinskih sestara i tehničara

Hrvatska udruga medicinskih sestara

Udruga medicinskih sestara i tehničara Hrvatske za dermatologiju

OSTALE AKTIVNOSTI

Rujan, 2012. : plan trajnog usavršavanja za medicinske sestre, KBC Osijek, predavanje o temi "Zdravstvena njega i rehabilitacija bolesnika oboljelih od artritisa"