

ضایعات بدخیم پوست در بیماران دریافت‌کننده پیوند

دکتر احمد نصرتی^۱، دکتر منصور نصیری کاشانی^۲

۱- متخصص پوست؛ ۲- استادیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...

می‌شود، مکانیسم‌های احتمالی برای توجیه افزایش تعداد تومورهای پوستی و سرانجام اقدامات پیشگیری کننده در دسترس پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پیوند، بدخیمی پوست، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی

پیشرفت‌های متعددی که در چند دهه گذشته در زمینه پیوند عضو صورت گرفته، منجر به افزایش قابل ملاحظه در تعداد موارد پیوند عضو و متنوع شدن روش انجام آنها شده است. در این مقاله به بررسی جنبه‌های مختلف پیوند شامل درمانهای مهارکننده ایمنی مورد استفاده، تومورهای پوستی شایعی که در بیماران دریافت‌کننده پیوند دیده

داروهای سرکوب‌گر ایمنی

روشهای مختلفی برای سرکوب سیستم ایمنی جهت پیوند عضو بکار گرفته شده است که از آن جمله می‌توان پرتو درمانی سیستم لنفوئیدی، برداشت طحال و درناز مجرای توراسیک را نام برد. اما استفاده از داروها روش اصلی برای مهار سیستم ایمنی پس از پیوند عضو است. علیرغم پیشرفت‌های فراوانی که در این زمینه حاصل شده است، هیچ درمان قاطعی وجود ندارد و بطور معمول ترکیبی از چند دارو جهت حصول به حداقل اثر در زمینه جلوگیری از رد پیوند توأم با حداقل سمتی استفاده می‌شود.

داروهای متداول مورد استفاده و مکانیسم اثر هر یک در جدول شماره ۱ آورده شده است^(۳).

سرطانهای پوست غیر ملانومی

مشخصات اختصاصی سرطانهای پوست غیرملانومی (Non Melanoma Skin Cancer) در بیماران پیوندی متفاوت با جمعیت عادی است.

مهمنترین این ویژگی‌ها عبارتند از: وقوع قبل از سن ۳۰ سالگی، پیدایش تومورهای متعدد، میزان عود بیشتر، خطر متاباز بالاتر، سرعت رشد بیشتر، وجود ضایعات شبیه زگیل و کراتوآکانتوم. شیوع میزان پیدایش بدخیمی در دریافت‌کننده‌گان پیوند در مجموع ۵ تا ۶ درصد است که ۱۰۰ بار بیشتر از جمعیت عادی است^(۴). تومورهایی که بیشترین میزان بروز را دارند عبارتند از: سرطانهای

مقدمه

پیشرفت‌های متعددی که در چند دهه اخیر در زمینه پیوند اعضا صورت گرفته، منجر به افزایش قابل ملاحظه در تعداد موارد پیوند عضو و متنوع شدن روش انجام آنها شده است. پیوند عضو اکنون یک روش درمانی استاندارد و متداول برای بیمارانی است که دچار از کارافتادگی کامل یکی از اعضاء خود نظریه‌کلیه‌ها، کبد، قلب، ریه و یا پانکراس شده‌اند. تنوع درمانهای سرکوب‌گر ایمنی (Immunosuppressive Medications) از روند رد پیوند و کنترل پیوسته و کامل بیماران عواملی هستند که اجازه می‌دهند تا بیماران بیش از ۲۰ سال بعد از پیوند عضو زنده بمانند. لیکن در کنار این افزایش عمر، مسئله دشوار عوارض طولانی مدت ضعف ایمنی اضافه شده است. بیماران پیوندی در معرض طیف وسیعی از عفوت‌های فرستاده، بدخیمی‌ها و سایر عوارض داروهای سرکوب‌گر ایمنی هستند^(۱). مخصوصاً این بیماران خطر بیشتری برای ابتلا به برخی از سرطانها از جمله سرطان پوست (شایعترین)، بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو و سارکوم کاپوزی دارند. در مقابل تعدادی از بدخیمی‌های شایع در کل جمعیت نظری سرطانهای پرستات، کولون، رکتوم، سرویکس و یا پستان نیز وجود دارند که شیوع آنها در بیماران پیوندی افزایش نیافته است^(۲).

مؤلف مسئول: دکتر احمد نصرتی - تهران، خیابان ولی‌عصر، کوچه دامن‌افشار - شماره ۲۷ کدپستی ۱۹۶۹۷

می‌افتد. این تومورها همچنین ممکن است رشد سریع داشته و شباخت به زگیل یا کراتوآکاتوم داشته باشند و بدلیل همین خصوصیتیان ممکن است از نظر دور بمانند(۹).

سرطانهای پوستی غیرملانومی سیر مهاجم تری دارند و حتی بعد از برداشتن جراحی، عودهای موضعی مکرر محتمل است. متاستاز به غدد لنفاوی در ۵/۸ درصد بیماران دیده می‌شود که ۷۵ درصد آنها ناشی از SCC و تنها ۱۷ درصد آنها به علت ملانوم است. افزایش استعداد متاستاز SCC منجر به افزایش ۱۰ برابر در مرگ و میر ناشی از سرطان پوست شده است و به همین دلیل بیماران مبتلا، به یک درمان سریع و قاطع نیاز دارند(۱۰).

در آمارهای موجود که بر طبق آنها ۵/۱ درصد دریافت‌کنندگان پیوند به علت سرطان پوست مرده‌اند، ۶۰ درصد بدخیمی‌ها SCC و ۳۳ درصد آنها ملانوم بوده است(۵). در مقابل در جمعیت معمولی، ملانوم عامل عملده متاستاز به غدد لنفاوی و مرگ و میر در بین سرطانهای پوست است. بیماران با SCC مهاجم شخصاً سرطانهای متعدد از همان نوع (با یا بدون BCC)، دیس پلازی وسیع پوستی و سابقه تماس زیاد با اشعه ماوراءپنجه را دارند. SCC‌های مهاجم منحصر‌آبر روی سر قرار دارند و در بررسی بافت‌شناسی گسترش عمیق تابافت چربی زیر جلدی رانشان می‌دهند(۱۰).

اگرچه گزارشات متعدد از خصوصیات تهاجمی SCC وجود دارد و لیکن به نظر نمی‌رسد که BCC رفتار تهاجمی تری داشته باشد و فقط تعداد آنها زیادتر است. گزارشات نشان‌دهنده آن است که دریافت‌کنندگان پیوند تعداد بیشتری BCC دارند و اکثر BCC‌ها از انواع مهاجم‌تر نظیر انفیلتراتیو، اسکلروتیک و سطحی هستند. رفتار سرطانهای پوست در بیماران پیوندی تحت تأثیر چندین عامل است. دو عامل مهم عبارتند از: سن هنگام پیوند و میزان تماس با نور آفتاب. آسیب‌های آفتابی قبل از سن ۳۰ سالگی یک عامل عمدی در پیدایش SCC بعد از ۳۰ سالگی است(۷). همچنین نشان داده شده است که خطر SCC در کسانی که بعد از ۳۵ سالگی پیوند دریافت کرده‌اند بیشتر است که ممکن است به میزان آسیب آفتابی در هنگام پیوند ارتباط داشته باشد. لیکن در یک بررسی

پوست، لفوم‌ها، سارکوم کاپوزی، بدخیمی‌های کلیه، فرج و پریته، تومورهای سیستم کبدی - صفر اوی و سارکوم‌ها در میان سرطانهای پوست حداکثر میزان افزایش مربوط به Squamous Cell Carcinoma (SCC) است. اگرچه میزان افزایش Basal Cell Carcinoma (BCC) در بیماران پیوندی به نسبت جمعیت عادی ۱۰ برابر افزایش یافته است و لیکن میزان افزایش برای SCC ۴۰ تا ۲۵۰ برابر است که سبب معکوس شدن قابل ملاحظه نسبت BCC/SCC می‌شود. این نسبت در جمعیت عادی ۱:۱ است، در حالی که میزان متوسط آن در بیماران پیوندی ۱:۲/۴ تا ۱:۱/۸ می‌باشد(۵). همچنین سرطانهای پوستی غیرملانومی در بیماران جوانتر دیده می‌شود و متوسط سن پیدایش ۳۰ سال کمتر از جمعیت عادی است(۵). به نظر می‌رسد که ابتدا کراتوزهای آفتابی چند سال بعد از پیوند در نواحی در معرض آفتاب نظر پشت دست‌ها و سروگردن ایجاد شده و پس از مدتی نیز SCC در این نواحی ظاهر می‌شود(۶). ضایعات کراتوتیک پوست (شامل کراتوزهای آفتابی و زگیل‌ها) یک فاکتور خطر قوی و مستقل برای پیدایش سرطان پوست است(۷).

شانس ابتلا به سرطان پوست در کسانی که ۵۰ الی ۹۹ ضایعه دارند در مقایسه با کسانی که کمتر از ۵۰ ضایعه دارند ۴/۵ برابر است و این احتمال برای کسانی که بیش از ۱۰۰ ضایعه دارند در مقایسه با افرادی که کمتر از ۵۰ ضایعه دارند به ۲۰/۸ برابر می‌رسد. همچنین واضح است که میزان سرطان پوست در کسانی که در عرضهای جغرافیایی جنوبی‌تر زندگی می‌کنند بیشتر از کسانی است که در عرضهای جغرافیایی شمالی‌تر ساکن هستند(۷).

شیوع تومورهای متعدد زیاد است. در مطالعات متعددی گزارش شده است که ۲۹ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به یک سرطان پوستی غیرملانومی، در هنگام تشخیص و یا در سیر بدخیمی بیش از یک ضایعه را داشته‌اند. چندین بیمار نیز گزارش شده‌اند که هر یک بیش از ۱۰۰ سرطان پوست داشته‌اند(۸). در بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند، به نظر می‌رسد که یک "انفجاری" از تومورها حدود ۱۰ سال بعد از پیوند صورت می‌گیرد. این حالت در بیمارانی که درجات بیشتری از سرکوب ایمنی را دارند نظیر دریافت‌کنندگان پیوند قلب و یا قلب و ریه زودتر اتفاق

در بچه‌ها SCC بطور شایع در لبها دیده می‌شود و در مقایسه با SCC بالغین سیر مهاجم تری داشته و میزان متابستاز به غدد لنفاوی و مرگ و میر ناشی از آن بیشتر است. ملانوم نیز در بچه‌های پیوندی بیشتر دیده می‌شود و ۱۵ درصد تمام بدخیمی‌های پوست را تشکیل می‌دهد در حالی که این میزان در بالغین ۵ درصد است(۱۶).

حالهای ملانوسیتیک و ملانوم بدخیم

ظهور حالهای ملانوسیتیک خوش‌خیم نیز یکی از تبعات احتمالی مهار درازمدت سیستم ایمنی است. گزارشی از دو برادر دوقلو وجود دارد که در یکی از آنها بعد از پیوند کلیه بیش از ۱۰۰ عدد خال ظاهر شد، در حالی که در برادر دیگر خال وجود نداشت(۱۵). یک مطالعه دیگر نیز نشان داده است که تعداد خال دریافت‌کنندگان پیوند کلیه بطور متوسط ۹۳/۶ بوده است، در حالی که گروه کنترل بطور متوسط ۳۶/۱ خال داشته‌اند. افزایش قابل ملاحظه خالها در نواحی کف دستها و پاهای پشت و باسن مشاهده شده است(۱۶).

مانوم در مقایسه با BCC و SCC در دریافت‌کنندگان پیوند نادر است و لیکن بر اساس گزارشات موجود شیوع آن در بیماران پیوندی ۲ تا ۴ برابر جمعیت عادی است(۱۶). همچنین سیر مهاجم مشخص ملانوم در بیماران پیوندی بارزتر است. به عنوان مثال یک بررسی در استرالیا میزان مرگ و میر ملانوم در بیماران پیوند کلیه را تا ۵۰ درصد ذکر کرده است(۱۷). در یک بررسی بر روی ۹۳ بیمار دارای پیوند کلیه که مبتلا به ملانوم بوده‌اند، ملانوم بطور متوسط ۲۲ ماه بعد از پیوند ظاهر شده است(۱۸). در این گروه ملانوم از نوع سطحی گسترش یابنده (Superficial Spreading) مرحله اول بوده که بطور شایع در پشت قرار داشته است. این تومورها تهاجم عمیق داشته و براساس معیارهای سطح تهاجم و ضخامت تومور با پیش‌آگهی بدی همراه بوده‌اند. ۹۳ درصد این بیماران پاسخ غیرطبیعی به تومور به صورت فقدان انفیلتراسیون لنفویستی با یا بدون انفیلتراسیون ماکروفازی نشان داده‌اند. در ۷۱ درصد بیماران مشخص شده است که ملانوم از یک خال قبلی و بطور شایع خال دیسپلاستیک منشاً گرفته و در بقیه بیماران نیز ملانوم بزرگ و حجمی بوده و احتمال دارد

نشان داده شده است که حتی بعد از کنترل عامل تماس با نور خورشید نیز میزان احتمال SCC در بیماران ۶۰ ساله بیش از ۳ برابر بیماران ۳۰ ساله است. بنابراین ممکن است یک ضعف ذاتی سیستم ایمنی همراه با افزایش سن نیز وجود داشته باشد که بر روی پیدایش SCC اثر می‌گذارد(۱۲).

مطالعات دیگر نیز نشان داده است که از میان دریافت‌کنندگان پیوند، میزان سرطان پوست در کسانی که در نواحی کم آفتاب زندگی می‌کرده‌اند کمتر از کسانی بوده است که در نواحی با آفتاب زیاد بوده‌اند. میزان آسیب آفتابی و شدت تابش اشعه خورشید قبل از سن ۱۰ سالگی بر روی خطر پیدایش SCC و پیش از ۲۰ سالگی بر روی خطر پیدایش SCC تأثیر دارد. در بیماران دریافت‌کننده پیوند میزان سرطان پوست در نواحی از بدن که تماس محدود با آفتاب دارد ۴ تا ۷ برابر در نواحی باز بدن حداقل ۲۱ برابر بیش از جمعیت عادی است(۱۱).

فقدان وجود بیماری قند یک عامل مستقل و مهم در میزان خطر سرطان پوست است. بررسی‌های انجام شده بر روی جمعیت عادی نشان‌دهنده یک همراهی مثبت بین دیابت و برخی از انواع سرطان (لنفوم، ملانوم و کارسینوم پانکراس) است(۱۳). لیکن ۲ مطالعه نشان داده‌اند که در بیماران دیابتی دریافت‌کننده پیوند کلیه در مقایسه با گروه دیگری که مشکل اصلی کلیه آنها گلومرولونفریت بوده است در خطر کمتری از نظر پیدایش SCC بوده‌اند. در هیچ یک از این مقالات، نویسنده‌گان توضیحی درباره این که چرا افزایش قندخون یک حالت حفاظت در برابر SCC ایجاد می‌کند، ارایه نداده‌اند. این نتیجه تنها براساس تحلیل‌های آماری بدست آمده است و به همین جهت پذیرش این نظریه به تحقیق بیشتری نیاز دارد(۱۲).

سرطانهای پوست در کودکان

در میان کودکان دریافت‌کننده پیوند، لنفوم و نه سرطان پوست، شایع‌ترین بدخیمی است. سرطانهای پوست در این گروه ۲۰ درصد کل بدخیمی‌ها را تشکیل می‌دهد که درصد آن بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از رقم ۳۸ درصد مربوط به بالغین است. همچنین در این گروه شایع‌ترین است و نسبت BCC/SCC معادل ۱/۵ است.

است، در میان بیماران پیوند شده نیز این تومور همچنان بطور عمده در نژادهای مدیترانه‌ای، آفریقایی، یهودی و عربی دیده می‌شود. در عربستان سعودی سارکوم کاپوزی ۸۷/۵ درصد تمام بدخیمی‌های بیماران پیوند شده را تشکیل می‌دهد.

صرف سیکلوسپورین نیز میزان بروز سارکوم کاپوزی را افزایش داده و به ۱۰۰۰ برابر جمعیت مشابه از نظر زمینه نژادی می‌رساند(۲۱). فرم کلاسیک سارکوم کاپوزی که در افراد با ایمنی سالم دیده می‌شود در مردان ۱۷ بار شایع‌تر از زنان است. لیکن در میان دریافت‌کنندگان پیوند زنان استعداد بیشتری به سارکوم کاپوزی نشان می‌دهند و لذا نسبت زن به مرد معادل ۱:۲-۳ است(۲۲).

سن متوسط پیدایش سارکوم کاپوزی در جمعیت عادی ۵۰ الی ۸۰ سالگی است در حالی که در دریافت‌کنندگان پیوند ۲۰ الی ۶۰ سالگی می‌باشد. پیدایش سارکوم کاپوزی در مقایسه با سایر سرطانهای پوستی در فاصله زمانی کمتری از پیوند صورت می‌گیرد. زمان متوسط پیدایش سارکوم کاپوزی بعد از جراحی پیوند ۱۶/۵ تا ۲۱ ماه گزارش شده است. در بیماران با ضعف ایمنی ۶۰ درصد موارد سارکوم کاپوزی گرفتاری احشایی ندارند و ۴۰ درصد مبتلا به گرفتاری احشایی با یا بدون درگیری پوست هستند. در هر بیمار دریافت‌کننده پیوند که مبتلا به لکه‌های ارغوانی یا قهوه‌ای در پوست یا مخاط باشد، باید به سارکوم کاپوزی فکر کرد مخصوصاً اگر بیمار از نژادهای مدیترانه‌ای، آفریقایی، یهودی یا عرب باشد. بدلیل شیوع بالای گرفتاری احشایی، تمام بیمارانی که سارکوم کاپوزی پوستی تأیید شده دارند بایستی بطور کامل بررسی شوند که این بررسی باید شامل سی‌تی اسکن شکم و سینه و آندوسکوبی فوقانی و تحتانی دستگاه گوارش باشد(۲۳).

درمان انتخابی در بیماری از موارد شامل کاهش یا قطع تدریجی و با مراقبت داروهای سرکوب‌گر ایمنی همراه با کترول دقیق عضو پیوند شده از نظر رد پیوند است. بدنال قطع یا کاهش قابل ملاحظه داروهای سرکوب‌گر ایمنی در ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد سارکوم کاپوزی بطور کامل پسرفت پیدا می‌کند و لیکن با از سرگیری دوباره مصرف این داروهای عود سارکوم کاپوزی گزارش شده است. چنین تدبیری در بیمارانی که پیوند قلب دریافت‌کرده‌اند بسیار

که ضایعه اولیه را حذف کرده باشد. بنابراین محققان این طور نتیجه‌گیری کرده‌اند که در بیماران دریافت‌کننده پیوند، وجود خالهای آتبیک باید به عنوان شاهدی از افزایش خطر ملانوم بدخیم در نظر گرفته شود.

نکته جالب توجه دیگری که در یک مطالعه نشان داده شده، این است که در ۲۸ درصد پیوندهای مورد بررسی، ملانوم بدخیم بطور سهولی از دهنده به گیرنده انتقال یافته است(۱۹). از میان تمام تومورهایی که ممکن است بطور سهولی از دهنده به گیرنده انتقال یابند، ملانوم بدخیم از همه مهمتر است. بنابراین توصیه می‌شود که تمام دهنده‌گانی که سابقه‌ای از ملانوم بدخیم دارند به استثنای کسانی که ملانوم In Situ ثابت شده داشته‌اند، حذف گردند. اگر گیرنده پیوند به واسطه وجود ملانوم در عضو پیوندی مبتلا شود و متاستاز صورت گیرد، درمان انتخابی شامل خارج کردن عضو پیوندی و قطع درمانهای مهارکننده ایمنی است. در صورتی که متاستازها رو به کاهش نگذارند به روش‌های درمانی اضافی نظری پرتو درمانی، شیمی درمانی یا ایمنوتراپی با اینترفرون آلفا (IFN-a) نیاز خواهد بود.

سؤال دیگری که مطرح می‌شود این است که از بیمار با سابقه ملانوم بدخیم بعد از چه مدتی می‌توان پیوند دریافت کرد؟ بطورکلی توصیه می‌شود یک دوره انتظار ۲ ساله بین درمان و کترول بدخیمی و انجام پیوند وجود داشته باشد. لیکن ملانوم بدخیم یک استثنا است و بدلیل میزان بالای عود (۱۹٪) و رفتار غیرقابل پیش‌بینی، دوره انتظار بایستی در اکثر موارد ملانوم تا ۵ سال افزایش یابد.

سارکوم کاپوزی (Kaposi's Sarcoma)

سارکوم کاپوزی کلاسیک در افراد با ایمنی طبیعی به صورت ندولها و پلاکهای بزرگ مخصوصاً بر روی پاهای ظاهر می‌کنند، در حالی که در افراد با ضعف ایمنی به صورت پچها و پلاکهای منتشر در سراسر بدن است(۲۰). این بدخیمی در جمعیت عادی تنها ۰/۰۲ تا ۰/۰۷ درصد تمام سرطانها را تشکیل می‌دهد، در حالی که در بیماران پیوندی شیوع آن به ۵/۷ درصد می‌رسد(۱). بنابراین در بیماران پیوندی در مقایسه با کترول بدخیم مشابه از نظر زمینه نژادی میزان بروز آن ۴۰۰ تا ۵۰۰ برابر افزایش یافته

(مایکوزیس فونگوئید) در مقالات انگلیسی زبان وجود ندارد.

سایر یافته‌های پوستی

تغیرات پوستی ناشی از مهار سیستم ایمنی و مصرف کورتیکوستروئید در تمامی بیماران دریافت‌کننده پیوند دیده می‌شود^(۲). شایع‌ترین این تغیرات در جدول ۲ ذکر شده‌اند.

بدخیمی‌های در پیوند اعضای مختلف

اگر چه شباهت‌های فراوانی در میان دریافت‌کنندگان پیوند اعضای مختلف نظری افزایش در تعداد سرطانهای پوست و تغییر در نسبت BCC/SCC وجود دارد ولیکن تفاوت‌های عمدۀ‌ای نیز بین گروههای مختلف مشاهده می‌شود. اکثر مقالات بر روی پیوند کلیه متصرکز شده‌اند، ولیکن مطالعات دیگری نیز وجود دارند که اختلاف در سرطانهای پوست را در گیرندگان پیوند اعضای مختلف مقایسه کرده‌اند (جدول ۳)^(۳). عامل این اختلافات می‌تواند به خصوصیات متفاوت بیمارانی که به پیوند اعضای مختلف نیاز دارند و میزان مهار ایمنی لازم برای پیوند اعضای مختلف ارتباط داشته باشد.

مهمترین تفاوت‌ها مربوط می‌شود به شیوع، نوع و انتشار ضایعات و نیز فاصله زمانی که بین انجام پیوند و پیدایش ضایعات پیش‌سرطانی و یا سرطانی وجود دارد. در کسانی که پیوند قلب دریافت کرده‌اند، میزان ضایعات سرطانی و پیش‌سرطانی پوست در مقایسه با دریافت‌کنندگان پیوند کلیه ۲ برابر است و هر چه بیماران دریافت‌کننده پیوند قلب برای مدت طولانی تری تحت بررسی قرار می‌گیرند، این اختلاف بیشتر هم می‌شود^(۴).

همچنین به نظر می‌رسد که فاصله زمانی بین عمل پیوند و پیدایش ضایعات پیش‌سرطانی و سرطانی در دریافت‌کنندگان پیوند قلب بسیار کوتاه‌تر است. در یک مطالعه این فاصله در دریافت‌کنندگان پیوند قلب ۳/۹ سال و در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه ۶/۸ سال بوده است.

گزارشاتی نیز وجود دارد مبنی بر این که دریافت‌کنندگان پیوند کلیه در مقایسه با دریافت‌کنندگان سایر اعضاء (نظری قلب، ریه، قلب و ریه) شанс کمتری

خطرناک است زیرا واکنش عدم پیوند منجر به مرگ سریع خواهد شد. در موارد سارکوم کاپوزی لوكالیزه بدون گرفتاری احشایی، روش‌های درمانی متعدد دیگری علاوه بر کاهش درمان سرکوبگر ایمنی بکار برد شده که نتایج درمانی متغیری داشته است. این درمان‌ها شامل برداشتن جراحی، پرتو درمانی، تزریق داخل ضایعه بلشوایسین یا سایر داروها و استفاده از اینترفرون آلفا است. در بیماران با سارکوم کاپوزی منتشر یا احشایی که به کاهش یا قطع درمان سرکوبگر ایمنی پاسخ نداده‌اند، استفاده از شیمی درمانی سیستمیک با داروهایی نظیر دوکسورویسین، بلشوایسین و وینکریستین توصیه شده است^(۲۴).

اگر چه سارکوم کاپوزی اکثریت سارکوم‌های دریافت‌کنندگان پیوند را تشکیل می‌دهد، آنژیوسارکوم بندرت در این گروه دیده می‌شود. تاکنون در حدود ۱۵ مورد آنژیوسارکوم در بیماران پیوندی گزارش شده که تماماً در بیماران دریافت‌کننده کلیه بوده است. در این موارد نیز این تومور شدیداً بدخیم تمايل به نواحی با تغییرات عروقی، جراحی قبلی یا پرتو درمانی داشته است. یک محل شایع آنژیوسارکوم در بیماران دریافت‌کننده کلیه فیستول شربانی - وریدی است که در همودیالیز از آن استفاده می‌شود. صرف النظر از درمان پیش‌آگهی این بیماران بسیار بد است^(۲۵).

لنفوم

دو میان بدخیمی شایع در دریافت‌کنندگان پیوند لنفوم سیستمیک است^(۱). این بدخیمی ۲۴-۱۷ درصد کل سرطانهای همراه پیوند را تشکیل می‌دهد، در حالی که در جمعیت عادی تنها ۵-۳ درصد تمام سرطانها را شامل می‌شود. بیماری هوچکین نسبتاً نادر است و میزان بروز آن در دریافت‌کنندگان پیوند تنها یک ششم جمعیت عادی است. در مقابل میزان بروز لنفوم‌های غیرهوچکین به نسبت جمعیت عادی ۲۸ تا ۴۹ برابر افزایش یافته است. در نتیجه شیوع نسبی این دو لنفوم برخلاف جمعیت عادی است. در بیماران دریافت‌کننده پیوند برخلاف شیوع نسبتاً زیاد لنفوم‌های سیستمیک، لنفوم‌های پوستی تقریباً وجود ندارد. تنها یک مورد از لنفوم سلول B پوستی تاکنون گزارش شده و گزارشی از لنفوم سلول T پوست

می باشند (۳۲).
ویروس های پایپلومای انسانی انواع ۵، ۸، ۱۶ و ۱۸ در ارتباط با بروز ضایعات بد خیم و پیش ساز بد خیمی پوست و ویروس هرپس انسانی نوع ۸ نیز عامل پیدایش سارکوم کاپوزی می باشد. (۳۳ و ۳۴)

پیشگیری اولیه

پیشگیری اولیه شامل دخالت در عواملی است که سبب بروز بیماری می شوند. در بیماران دریافت کننده پیوند عوامل مشخصی که می توانند مورد مداخله قرار گیرند عبارتند از: اشعه ماوراء بینش، شدت درمانهای سرکوبگر ایمنی، عفونت با HPV و عدم تناسب HLA تماس با اشعه ماوراء بینش احتمالاً مهمترین عامل است (۳۵). پیشههاد می شود که تمامی بیماران کاندیدای پیوند، قبل از عمل توسط یک متخصص پوست ویزیت شوند و قبل از انجام پیوند اطلاعات لازم درباره اهمیت محافظت دائمی و جامع از اشعه ماوراء بینش به آنها داده شود. اقدامات محافظتی بایستی شامل استفاده از یک ضد آفتاب با SPF معادل ۱۵ یا بیشتر (با قدرت محافظت در برابر UVB و UVA)، لباس های محافظت کننده شامل کلاه و عینک آفتابی و یا پررهیز از آفتاب باشد. در یک مطالعه ۹۱ درصد از بیمارانی که مورد سؤال قرار گرفتند، از خطرات تماس با اشعه ماوراء بینش آگاه بودند و ۷۷ درصد می دانستند که آسیب پذیری آنها در برابر اشعه ماوراء بینش بعد از پیوند افزایش یافته است. با این وجود ۳۱ درصد آنان هیچ اقدامی برای کاهش تماس با اشعه ماوراء بینش انجام نمی دادند. این نتایج نشان می دهد که بیماران به روش های متفاوتی برای درک اقدامات محافظتی نیاز دارند.

شدت مهار ایمنی باید تا حداقل میزانی که برای عملکرد خوب عضو پیوندی ضرورت دارد پایین نگاه داشته شود (۱). در چندین بیماری که بطور سهولی به دنبال دریافت پیوند از گیرنده دارای سرطان مبتلا به بد خیمی شده اند، ضایعات بد خیم (حتی در زمانی که در گیرنده انتشار گسترده داشته اند) بعد از قطع درمان مهار کننده ایمنی و خارج کردن عضو پیوند شده و گاهی استفاده از پرتو درمانی در موضع پیوند یا استفاده از شیمی درمانی

برای ابتلا به لنفوم دارند. شیوع اختلالات لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند در دریافت کنندهان پیوند کلیه ۷/۰ درصد و در دریافت کنندهان سایر اعضا به جز کلیه ۶/۵ درصد است. این حالت نیز ناشی از شدت بیشتر سرکوب ایمنی در پیوند سایر اعضا است و نشان می دهد که این بیماران بایستی با دقت بیشتری پی گیری شوند.

پاتوفیزیولوژی سرطان پوست در بیماران پیوندی

سرطانهای پوست در بیماران پیوندی احتمالاً به علت رابطه مقابله چندین عامل مختلف به وجود می آیند. این عوامل شامل اثرات مستقیم درمانهای مهار کننده ایمنی (۲۷-۳۰)، تماس با اشعه ماوراء بینش (۳۱)، تأثیرات عوامل ژنتیکی نظیر نوع آنتی ژنهای لکو سیتها (HLA) (۳۲) و عفونت هم زمان با ویروس هرپس انسانی تیپ ۸ (۳۴) و (۳۳) یا سویه های سرطان زای ویروس پایپلومای انسانی است. تا به امروز اهمیت دقیق هر یک از این عوامل مشخص نشده است (۱).

داروهای سرکوبگر ایمنی از طریق تضعیف شدید توانایی سیستم ایمنی در مقابله با سلول های تومورال، Natural Killer Cell تضعیف عملکرد سلول های لانگرهانس در پوست، فعالیت بیشتر سلول های T مهاری (بخصوص در مورد سیکلولوسپورین که باعث افزایش خطر پیدایش کاپوزی سارکوما و لنفوم غیر هو جکتی می شود)، افزایش حساسیت پوست به اشعه ماوراء بینش (مانند آزانیوپرین) باعث افزایش خط ابتلا به سرطان می شوند. (۲۷-۳۰) اشعه ماوراء بینش با تخریب مستقیم DNA به دنبال ایجاد دایمی، اختلال در عرضه آنتی ژن توسط سلول های لانگرهانس و سرکوب عمومی ایمنی ناشی از تولید سیس اوروکانیک اسید و فتو آنتی ژن ها استعداد به ابتلا به سرطان را افزایش می دهد (۳۱).

مطالعات نشان داده است که HLA-B27 رابطه ضعیفی با بروز سرطان پوست دارد در حالی که HLA-A77 باعث مقاومت در برابر ابتلا به سرطان پوست می شود. همچنین HLA-B و HLA-DR (در صورت همو زیگوت بودن) در ارتباط با ایجاد SCC

پیگیری شوند. همچنین به بیماران توصیه می‌شود که به طور منظم توسط متخصص پوست ویزیت شوند. بیمارانی که ضایعات پیش‌سرطانی یا زگیل دارند بایستی هر دو تا سه ماه ویزیت شوند. انجام معاینات مکرر نه تنها به متخصص پوست اجازه می‌دهد که ضایعات بیمار را تحت نظر گرفته و درمان کند، بلکه سبب می‌شود که میزان درک و همراهی بیمار از آموزش پرهیز از آفتاب ارزیابی شود. در بیمارانی که وضعیت پوست آنها پایدار است بررسی هر ۶ ماه یک بار کافی خواهد بود. همچنین باید به این بیماران آموزش داده شود که در صورت پیدایش هر ضایعه جدید بلا فاصله به پزشک مراجعه کنند^(۳).

درمان

زگیل‌ها و کراتوزهای آفتایی باید بطور جدی و تهاجمی درمان شوند. در صورتی که تعداد ضایعات کم باشد، کراپوتراپی یک روش درمانی قابل قبول خواهد بود ولیکن اگر تعداد ضایعات زیاد باشد، باید از پیلینگ استفاده شود. از اسیدهای آلفا هیدروکسی یا بتا هیدروکسی برای پیلینگ ضعیف و از اسید تری کلرواستیک برای پیلینگ متوسط استفاده می‌شود. برای اثرات عمیق‌تر استفاده از لیزر دی‌اسید کربن برای Resurfacing یا تراش پوست (Dermabrasion) در نظر گرفته می‌شود. این روش‌های درمانی زمانی مؤثر خواهد بود که بیمار پرهیز کامل از آفتاب را رعایت کند. همچنین در بیماران مسن‌تر با تعداد زیاد SCC کوچک و کراتوزهای آفتایی از پرتو درمانی استفاده شده که منجر به کاهش موقتی در تعداد ضایعات شده است^(۳).

از آنجایی که سرطانهای پوست در تعدادی از بیماران پیوندی می‌تواند رفتار بسیار مهاجمی داشته باشد، لذا باید درمان مناسب بدون هیچ‌گونه تأخیری صورت گیرد و درمانهای تهاجمی‌تر در مراحل اولیه موردنیاز خواهد بود. برای تومورهای پوستی کوچک (کوچکتر از نیم سانتی‌متر) می‌توان از کورتاژ و کوتری ۳ بار متوالی و کراپوتراپی متعاقب آن استفاده کرد. برای ضایعات بزرگتر برداشتن جراحی ضروری است و استفاده از روش MOHS به برداشتن کامل ضایعه با حفظ بافت‌های سالم کمک می‌کند.

سیستمیک، بطور کامل کاهش پیدا کرده است. به علاوه چندین مورد سارکوم کاپوزی و لنفوم غیرهوچکینی (NHL) بعد از کاهش درمان مهارکننده ایمنی بطور نسبی یا کامل کاهش یافته‌اند.

پیشگیری از عفونتها ویروسی نیز باید میزان پیدایش تومورها را کاهش دهد. انواع پاییلوما ویروس‌هایی که از راه تماس جنسی منتقل می‌شوند را می‌توان به وسیله استفاده از روش‌های انسدادی جلوگیری از بارداری پیشگیری نمود. همچنین پیشنهاد شده است که این بیماران تحت درمان مهاری با داروهای ضد ویروسی قرار گیرند. با استفاده از داروهای جدید تحریک‌کننده سیستم ایمنی نظیر ایمیکوئیمود (Imiquimod) ممکن است بتوان زگیل‌های متعدد این گروه از بیماران را بهتر درمان کرد^(۱). بدلیل آن که برخی از مطالعات نشان داده‌اند که عدم تناسب HLA ممکن است خطر پیدایش سرطانهای پوست را افزایش دهد، لذا در صورت امکان بایستی از چنین پدیده‌ای اجتناب شود. البته بحث بر سر این موضوع فراوان است اما بطور کلی هر چه تناسب بیشتر باشد، نتیجه بهتر خواهد بود^(۳).

برخی از مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رژیم غذایی کم‌چربی از پیدایش ضایعات پیش‌سرطانی جلوگیری می‌کند و به همین جهت ممکن است از پیدایش سرطان پوست نیز جلوگیری کند. به دلیل آن که استفاده از رژیم غذایی کم‌چربی برای موارد پزشکی دیگری نظیر بیماری‌های قلبی و یا سایر بدخیمی‌ها مفید است، بنابراین منطقی است که در بیماران کاندیدای پیوند تغییر مناسب در رژیم غذایی صورت گیرد. استفاده از رژیم کم‌چربی همچنین به کاهش چربی خون که بسیاری از دریافت‌کنندگان پیوند به علت استفاده از درمان مهارکننده ایمنی به آن مبتلا هستند، کمک می‌کند^(۳۶).

پیشگیری ثانویه

مفهوم پیشگیری ثانویه شناسایی زودرس است. به دلیل آن که سن بیمار هنگام پیوند و میزان تماس با آفتاب از عوامل مهم در پیدایش سرطان پوست و رفتار آن است، لذا یک تاریخچه دقیق بایستی از بیمار اخذ گردد. بیماران مسن و کسانی که تماس شدید با آفتاب داشته‌اند، باید به دقت

می شود و بنابراین مصرف این داروها بایستی به صورت طولانی مدت باشد. در چنین شرایطی فواید مصرف دارو (نظیر کاهش در بد خیمی پوستی) در برابر مضار آن (نظیر تشکیل استخوان جدید پر پوستی، خارهای ستون فقرات، افزایش خطر بالارفتن تری گلیسیریدها و نظایر آن) بایستی سنجیده شود. ایزووتره تینوئین نیز از نظر نتایج و عود ضایعات مشابه با اترینات است ولی به نظر می رسد که خطر کمتری از نظر رد پیوند داشته باشد (۳۹). مقدار مصرف پیشنهادی برای ایزووتره تینوئین $5/0$ تا 1 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در روز است. یک درمان جایگزین سالم تر استفاده از تره تینوئین موضعی به تنها یعنی یا همراه با مقادیر کمتر رتینوئید حوراکی است (۴۰). بررسی انجام شده در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه کاهش قابل ملاحظه در تعداد ضایعات کراتوتیک بعد از چند ماه درمان موضعی را نشان داده است. در دسترس بودن تره تینوئین موضعی با غلظتها، فرمولا سیونها و پایه های مختلف، امکان درمان مداوم برای هر نوع پوست و در هر نوع آب و هوایی را فراهم نموده است. به دنبال قطع این درمان نیز نظیر رتینوئیدهای سیستمیک عود دیده می شود.

در ضایعات محدود درمانهای موضعی مؤثر است اما زمانی که گرفتاری وسیع باشد، درمان سیستمیک ضرورت پیدا می کند. برخی محققین کاهش دقیق درمانهای سرکوبگر اینمی را هر چه زودتر توصیه می کنند.

درمان پیشگیری کننده با رتینوئیدها

اترینات و آسیترین (که اسید آزاد اترینات است) سبب کاهش در ضایعات کراتوتیک پوست و زگیل ها شده و از عود سرطانهای پوست در بیماران پیوند شده جلوگیری کرده و یا میزان آن را کاهش می دهد (۳۷). مقدار مصرف آسیترین 10 الی 50 میلی گرم در روز و میزان مصرف اترینات 1 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در روز است. کنترل از نظر عوارض جانبی شامل ارزیابی ماهانه تست های عملکرد کبد، کلسترول، تری گلیسیرید و سطح کراتینین سرم و نیز اندازه گیری کراتینین ادرار 24 ساعته هر 3 ماه می باشد. اگر چه نگرانی هایی در ارتباط با احتمال واکنش در پارامترهای ایمتو لوزیک یا فعالیت عضو پیوند شده وجود دارد اما مطالعات موجود تغییری را نشان نداده است (۳۸). به دنبال قطع مصرف رتینوئیدها عود ضایعات پیش سرطانی دیده

جدول ۱ - داروهای تضعیف کننده ایمنی و مکانیزم اثر آنها

نام دارو	مکانیسم اثر	پاسخ ایمنی
کورتیکو استروئیدها	مداخله در توالی DNA اختصاصی برای تغییر در ظاهر اثر زن در مراحل اولیه سنتز پروتئین و همچنین قطع چرخد سلولی، Homing و عملکردهای احرابی لنفوцитها	سرکوب ا-IFN-G, IL-2, IL-1T سلولهای Killer در بین دیگر پاسخها، تنظیم ترشح هیستامین و سایر مدیاتورهای النهایی، تمایل به کموتاکسی سلولهای النهایی و مهاجرت خارج عروقی
آزاتیوپرین	مهار سنتز RNA با عمل به عنوان آنالوگ پورین و بنابراین جلوگیری از میتوزوپرولیفراسیون سلولهای در حال تقسیم سریع	تدخیل با پاسخ پرولیفراشیو لنفوцитهای سنتز شده با مهار پرولیفراسیون T سلها و تا حدودی B سلها
سیکلوسپورین	جلوگیری از سیگنال القائی به زن، برای سنتز لنفوکائین های متعدد، IPN-G, IL-6, IL-4, IL-3, IL-2 از بقیه، این موضوع سبب مهار تولید لنفوکائین ها به وسیله T کمکی CD4+ می شود	اختلال در فعالیت ر پرولیفراسیون T کمکی و سیترنوتکسیک می شود ولی T مهاری و B سلها نسبتاً تغییر نمی کنند
تاکرولیموس	جلوگیری از سیگنال القائی به زن، برای سنتز IL-2 و سایر سیترنوتکائین ها و نهایتاً مهار تولید آنها توسط T کمکی CD8+	مهار پرولیفراسیون T سللهای سیترنوتکسیک نظری سیکلوسپورین را تاکرولیموس بر T مهاری همث اثر می کند
راپامایسین	پاسخ T سلها به IL-2 و سایر سیترنوتکائین ها را به وسیله تداخل با رسپتور آن مهار می کند	مهار پرولیفراسیون T سللهای سیترنوتکسیک نظری سیکلوسپورین
ساپکوفنولات ماقبل	مهار غیرقابلی آنزیمی برای سنتز نوکلئوتیدهای گوانین که برای مسیر سنتز T و B سلها ضروری است	مهار انتخابی پرولیفراسیون T و B سللهای مهار احتمالی کموتاکسی لنفوцитها، مهار پرولیفراسیون سلولهای اندرتیال، فیبروبلاست و سلول های عضله عضاف
آنثی بادیهای ضد لنفوцит پلی کلورونال	IgG خالص بر علیه T سلها	پاک سازی سریع خون از T سللهای
آنثی بادیهای متکلرونال OKT3	مرکب از آنتی بادیهای ضد CD3 که به رسپتور CD3 روی T سلها باند شده، آنها را تقویت می کند و سب مهار تشخیص آنتی زن می شود	T سللهای از نظر ایمونولوژیک غیرفعال می شوند

جدول ۲ - سایر یافته‌های پوستی در گیرندگان پیوند

درصد بیماران مبتلا	یافته پوستی
۸۴/۷	ظاهر کوشینگورید
۷۶/۴	خشکی پوست
۴۳/۹	استریا
۲۱/۶	ازدیاد مو
۲۹/۷	قرمزی صورت
۲۱/۴	برافروختگی پوست
۲۰/۵	درماتیت سبوریک
۱۰/۸	هرپس زوستر
۳/۱	هرپس سیمپلکس
۸۲/۶	عفونت فارچی
۳۴-۷۷	زگیل

جدول ۳ - تفاوت‌های پیوند قلب و کلیه

کلیه	قلب	مشخصات پیوند
++	+++	تضعیف اینمنی
جوائز	پیرتر	سن بیمار پیوند شده
۱:۲/۳	۱:۱/۰.۸	نسبت BCC/SCC
>۵-۱۰	<۵	زمان نهفته بین پیوند و شروع سرطان پوستی (به سال)

منابع

- Penn I. Occurrence of cancer in immunosuppressed organ transplant recipients. Clin Transpl 1994; 7:99-109.
- Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. Transplant Proc 1991; 23: 1101-3.
- Orengo I, Brown T, Rosen T. Cutaneous neoplasia in organ transplant recipients. Curr probl Dermatol 1999; 11:121-65.
- Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. Arch Dermatol 1986; 122:1288-93.
- Penn I. Skin disorders in organ transplant recipients. Arch Dermatol 1997; 133:221-3.
- Salasche SJ, Cheney ML, Varvares MA. Recognition and management of the high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Curr Probl Dermatol 1993; 5:147-89.
- Bouwes Bavinck JN, De Boer A,

- Vermeer BJ, et al. Sun light, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993; 129:242-9.
- 8 - McGregor JM, Proby CM. Skin cancer in transplant recipients. *Lancet* 1995; 346:964-5.
- 9 - Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble C. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72:2198-206.
- 10 - Barrett WL, First MR, Aron BS, et al. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72:2186-9.
- 11 - Euvrard S, Kanitakis j, Pouteil-Noble C, et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27:1767-8.
- 12 - Roeger LS, Sheil AGR, Disney APS, et al. Risk factors associated with the development of squamous cell carcinoma in immunosuppressed renal transplant recipients. *Clin Transpl* 1992; 6:202-11.
- 13 - Kessler II. Cancer and diabetes mellitus:a review of literature. *J Pediatr Surg* 1994; 29:221-8.
- 14 - Penn I. De novo malignancy in pediatric organ transplant recipients. *J Pediatr Surg* 1994; 29:221-8.
- 15 - McGregor JM, Barker JN, MacDonald DM. The development of excess numbers of melanocytic naevi in an immunosuppressed identical twin. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:131-2.
- 16 - Szepietowski J, Wasik F, Szepietowski T, et al. Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. *Dermatology* 1997; 194:17-9.
- 17 - Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia:a follow up study. *Transplantation* 1996; 61:715-21.
- 18 - Greene MH, Young TI, Clark WH Jr. Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet* 1980; 1:1196-9.
- 19 - Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61:274-8.
- 20 - Besnard V, Euvrard S, Kanitakis J, et al. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *Dermatology* 1996; 193:100-4.
- 21 - Pedagogos E, Nicholls K, Dowling J, et al. Kaposi's sarcoma post renal transplantation. *Aust N Z J Med* 1994; 24:722-3.
- 22 - Montagnino G, Bencini PL, Tarantini A, et al. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14:121-6.
- 23 - Friedman-Kien A, Satzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic, African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcom. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1237-50.
- 24 - Aebsicher MC, Zala LB, Braathen LR. Kaposi's sarcoma as manifestation of immunosuppression in organ transplant recipients. *Dermatology* 1997; 195:91-2.

- 25 - Kibe Y, Kishimoto S, Katoh N, et al. Angiosarcoma of the scalp associated with renal transplantation. *Br J Dermatol* 1997; 136:752-6.
- 26 - Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:222-9.
- 27 - Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10:248-55.
- 28 - Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996; 28:876-8.
- 29 - Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, van der Woude FJ, et al. Skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 1991; 97:269-72.
- 30 - Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 78(1A Suppl): 44-9.
- 31 - Black HS, deGruyj FR, Forbes PD, et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol* 1997; 40:29-47.
- 32 - Bouwes Bavinck JN, Claas FH, Hardie DR, et al. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol* 1997; 108:708-11.
- 33 - Noel JC, Detremmerie O, Peny MO, et al. Transformation of common warts into squamous cell carcinoma on sunexposed areas in an immunosuppressed patient. *Dermatology* 1994; 189:308-11.
- 34 - Bouwes Bavinck JN, Gissman L, Class FHJ, et al. Relation between skin cancer, humoral responses to human papillomaviruses, and HLA class II molecules in renal transplant recipients. *J Immunol* 1993; 151:1579-86.
- 35 - Butt A, Roberts DL. Renal transplant recipients and protection from sun: need for education. *Lancet* 1997; 349:179-80.
- 36 - Black HS, Herd A, Goldberg LH, et al. Effect of a low-fatdiet on the incidence of actinic keratosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1272-5.
- 37 - Vandeghinste N, De Bersaques J, Geerts ML, et al. Acitretin as cancer chemoprophylaxis in a renal transplant recipient. *Dermatology* 1992; 185:307-8.
- 38 - McKerrow KJ, Mackie RM, Lesko MJ, et al. The effect of oral retinoid therapy on the normal human immune system. *Br J Dermatol* 1988; 119:313-20.
- 39 - Bellman BA, Eaglstein WH, Miller J. Low dose isotretinoin in the prophylaxis of skin cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 1996; 61:173.
- 40 - Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, et al. Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients. *Lancet* 1992; 340:48-9.