

# Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów

## Skin cancer in organ transplant recipients

Beata Imko-Walczuk<sup>1,2</sup>, Anna Ankudowicz<sup>1</sup>, Janusz Jaśkiewicz<sup>3</sup>, Sławomir Lizakowski<sup>4</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>4</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku  
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

<sup>2</sup>Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu  
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

<sup>4</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przeł Dermatol 2011, 98, 91–103

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
przeszczepienie narządów,  
immunosupresja, nowotwory  
skóry, profilaktyka.

**KEY WORDS:**  
organ transplantation,  
immunosuppression, skin  
cancers, preventive therapy.

Nowotwory stają się jedną z głównych przyczyn zgonów chorych po udanym przeszczepieniu narządów. Stale rosnąca liczba chorych żyjących z przeszczepionym narządem, a jednocześnie znacznie większa zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie wymagają szczególnego podejścia onkologicznego w tej populacji. W pracy dokonano przeglądu nowotworów skóry występujących u chorych po przeszczepieniach narządów, które są najczęstszymi zmianami nowotworowymi w tej grupie pacjentów i mają często odmienny obraz kliniczny niż w grupie chorych immunokompetentnych. W omawianej populacji nowotwory skóry – rak płaskonabłonkowy (SCC) i rak podstawnokomórkowy (BCC) występują najczęściej. Również takie nowotwory, jak: mięsak Kaposiego, czerniak, chłoniaki, nowotwory okolic anogenitalnych, rak z komórek Merkla oraz inne rzadkie guzy mogą występować częściej u chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Istotne jest zapoznanie się z cechami i odmiennościami klinicznymi dotyczącymi nowotworów u chorych po przeszczepieniach narządowych, aby móc je rozpoznać w jak najwcześniejszym stadium rozwoju.

### ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death after successful organ transplantation. The constantly rising number of patients living with transplanted organs, but at the same time higher morbidity rate, aggressive, rapid development of malignant tumours and unfavourable prognosis, require a special oncological approach in this population. In the group of patients with transplanted organs, skin cancers are the most common malignancies and present an atypical clinical picture different than in the group of immunocompetent patients. In the discussed population skin cancers – squamous cell carcinoma as well as basal cell carcinoma – are the most common types of tumours. Kaposi's sarcoma, melanoma, lymphoma, anogenital cancer, Merkel cell cancer and other rare tumours may occur more often in patients receiving immunosuppressive therapy. It is essential to become familiar with the features and

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Beata Imko-  
-Walczuk  
Oddział Dermatologii  
Pomorskie Centrum  
Traumatologii  
ul. Nowe Ogrody 1–6  
80-803 Gdańsk  
e-mail: bimko@wp.pl

clinical distinctness of these malignancies in patients with transplanted organs, in order to recognize them in the very early stage of neoplastic process.

## WPROWADZENIE

Udoskonalenie technik pobierania, przechowywania i transplantacji narządów, jak również poznanie czynników i mechanizmów, które wpływają na prawidłową funkcję przeszczepionego narządu, umożliwiło rozwój współczesnej transplantologii. Obecnie, kiedy za pomocą leków immunosupresyjnych można utrzymać prawidłowo funkcjonujący narząd przez wiele lat, coraz większą uwagę zwraca się również na powikłania towarzyszące przeszczepom. Obok powikłań chirurgicznych i infekcji we wczesnym okresie po zabiegu oraz internistycznych w okresie późniejszym (powikłania sercowo-naczyniowe), istotną rolę zaczyna również odgrywać znaczny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Nowotwory stały się drugą co do częstości przyczyną zgonów chorych po przeszczepieniu narządów [1-3].

Ze względu na stale rosnącą liczbę chorych żyjących z przeszczepionym narządem, a jednocześnie znacznie większą zachorowalność, agresywny, szybki postęp choroby nowotworowej i niepomyślne rokowanie populacja ta wymaga szczególnego podejścia onkologicznego. Można się spodziewać stałego wzrostu liczby nowotworów w omawianej grupie ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych poddawanych transplantacji, coraz starszy wiek pacjentów kwalifikowanych do przeszczepiania, starszy wiek dawców organów i dłuższy czas utrzymywania się przeszczepionego narządu, co wiąże się z dłuższym okresem immunosupresji.

W grupie chorych po przeszczepieniu narządów najczęstszymi zmianami nowotworowymi są nowotwory skóry. Uważa się, że ryzyko rozwoju nowotworów skóry może wynosić 7% po roku od przeszczepienia, 10-15% do 45% po 10 latach od przeszczepienia i 70% po 20 latach przyjmowania leków immunosupresyjnych.

W omawianej populacji nowotwory skóry – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) i rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) – występują najczęściej i mogą stanowić nawet 50% wszystkich nowotworów [4]. Również takie nowotwory, jak: mięsak Kaposiego, czerniak, chłoniaki, nowotwory okolic anogenitalnych, rak z komórek Merkla oraz inne rzadkie guzy,

mogą występować częściej u chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne w porównaniu z populacją pacjentów immunokompetentnych [1].

## RAK PŁASKONABŁONKOWY

Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym nowotworem skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. Wraz z BCC stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów skóry pojawiających się u tych chorych, a ryzyko jego powstania w tej populacji rośnie 4-250-krotnie.

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry u osób po przeszczepie zauważono po raz pierwszy w Australii w latach 70. XX wieku [5-9]. Na podstawie dalszych opublikowanych prac stwierdzono, że ryzyko wystąpienia raka skóry u tych pacjentów jest znacznie zwiększone, aczkolwiek podawana w piśmiennictwie częstość występowania różni się zasadniczo [5, 10]. Z badań pochodzących z Australii wynika, że ryzyko zachorowania na raka skóry jest nawet 250 razy większe w porównaniu z populacją ogólną. Autorzy z krajów skandynawskich podają 34-100-krotny wzrost ryzyka [5, 10, 11]. Mimo licznych prac, niewiele jest badań epidemiologicznych opartych na dużej liczbie chorych [5, 10, 11].

W badaniach Imko-Walczuk i wsp. stwierdzono w Polsce niemal 205-krotny wzrost częstości występowania raka skóry u osób po przeszczepie w porównaniu z populacją ogólną i jest to wynik statystycznie ( $p < 0,000001$ ) [1]. Tak istotny wzrost częstości jest najprawdopodobniej spowodowany cieplejszym klimatem w porównaniu z krajami skandynawskimi oraz inną metodyką badania. Chorych po przeszczepieniu nerki w Gdańsku objęto opieką dermatologiczną. Umożliwiło to rozpoznanie raka skóry na wczesnym etapie jego rozwoju i perspektywne włączenie do badania wszystkich nowotworów skóry w obserwowanej populacji. Zwraca uwagę fakt, że kilkumiesięczne regularne badanie dermatologiczne chorych przyczyniło się do znacznej poprawy wykrywalności zmian nowotworowych skóry, które często nie były zdiagnozowane od wielu miesięcy. Badania innych autorów były najczęściej prowadzone retrospektywnie, a przypadki nowotworów skóry włączano do badań z elektronicznych baz patomorfologicznych, bez obserwacji prospek-

tywnej, co mogło zaniżyć faktyczną liczbę nowotworów skóry w badanej populacji [1, 5, 12–15].

Dane dotyczące zapadalności na raki skóry w populacji ogólnej w różnych krajach różnią się od siebie znamienne mimo podobnych warunków klimatycznych. Może to wskazywać na dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu, takie jak uwarunkowania genetyczne oraz częstość zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV) [1].

Ryzyko zachorowania na SCC rośnie progresywnie wraz z upływem czasu od przeszczepienia narządu. W Holandii ryzyko wystąpienia raka skóry wynosiło 3% po 5 latach, 24% po 15 latach i nawet 40% po 20 latach od przeszczepienia narządów [15]. O jeszcze większym ryzyku, które po 3 latach od transplantacji wynosiło 18,1%, donoszono z Hiszpanii. W jednym z badań włoskich skumulowany współczynnik ryzyka po 5 latach wyniósł 7,5%, natomiast po 15 latach 28,8% [1, 15, 16]. Największe ryzyko zachorowania stwierdzono w Australii i wynosiło ono 20% po 5 latach, 45% po 10 latach i 75% po 20 latach od przeszczepienia nerki [12].

Większość autorów podaje, że inaczej niż w populacji ogólnej, SCC staje się znacznie częstszy niż BCC, a stosunek częstości SCC do BCC zmienia się w porównaniu z populacją ogólną z 0,2 : 1 na 2,7 : 1. Dla osób immunokompetentnych proporcja występowania BCC do SCC wynosi według różnych autorów od 2,6 : 1 do 5 : 1 [5, 10, 14, 17, 18]. Wielu autorów podkreśla odwrotny stosunek liczby BCC do SCC w populacji osób po transplantacji w porównaniu z populacją ogólną [4, 14, 19–23]. W badaniach Imko-Walczuk i wsp. zaobserwowano nieznaczny spadek liczby BCC w stosunku do SCC [1]. W badanej grupie wzrosła znacznie liczba nowotworów skóry, natomiast nie zmienił się ich procentowy rozkład w porównaniu z populacją ogólną. Podobne wyniki otrzymali jedynie autorzy dwóch prac z Hiszpanii i Włoch [wg 1]. Ferrandiz i wsp. uważają, że utrzymanie standardowego stosunku BCC do SCC jest wynikiem krótszego czasu immunosupresji w porównaniu z innymi opisywanymi badaniami oraz krótszym okresem rozwoju BCC [wg 1]. Autorzy podkreślali, że BCC wymaga krótszego niż SCC czasu inicjacji, co powoduje, że wśród chorych podanych immunosupresji przez stosunkowo krótki czas (nowy ośrodek transplantacyjny) nie obserwuje się jeszcze wzrostu częstości występowania SCC. Naldi i wsp. otrzymali również u osób po przeszczepie standardowy dla populacji ogólnej stosunek BCC do SCC, mimo że w ich obserwacji raki skóry – SCC i BCC – rozwijały się niemal w tym samym czasie od przeszczepienia nerki (odpowiednio 6 i 7 lat) [15]. Biorąc pod uwagę dane Imko-Walczuk i wsp. oraz doniesienia hiszpańskie i włoskie, wydaje się,

że stosunek ilościowy BCC do SCC może być wynikiem pewnych populacyjnych predyspozycji genetycznych, wpływu promieniowania UV, schematów leczenia immunosupresyjnego oraz częstości zakażenia danej populacji HPV.

Rak płaskonabłonkowy rozwija się często wielogniskowo i może mieć nietypowy obraz kliniczny – może przypominać brodawki płaskie, rogowacenie słoneczne lub rogowiaka kolczystokomórkowego, co powoduje znaczne trudności diagnostyczne (ryc. 1.). Większość danych z piśmiennictwa wskazuje, że raki skóry u biorców przeszczepów występują w 50% przypadków wielogniskowo [5, 12]. W takich przypadkach pierwszym i drugim rozpoznawanym nowotworem był najczęściej BCC, natomiast kolejne ogniska u danego chorego były zawsze SCC. Występowanie zmian wielogniskowych u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie narządów w starszym wieku, można wyjaśnić za pomocą teorii Moloneya i wsp. [14]. Autorzy ci uważają, że zwiększone, wielogniskowe występowanie raków skóry u ludzi starszych jest związane z nagłym uaktywnieniem pod wpływem włączonych leków immunosupresyjnych uprzednio kontrolowanych licznych mutacji DNA w skórze.

W badaniach Imko-Walczuk i wsp. lokalizacja raków skóry była podobna do obserwowanej w populacji ogólnej, zwłaszcza biorąc pod uwagę pierwszy pojawiający się nowotwór [1]. W populacji ogólnej około 76% SCC i 72% BCC dotyczy głowy i szyi. Na tułowie znajduje się około 16% zmian BCC i tylko 5% SCC, natomiast na kończynach górnych



**Rycina 1.** Wielogniskowy rak płaskonabłonkowy (SCC) u pacjenta po przeszczepieniu nerki. U chorego stwierdzono łącznie 9 niezależnych ognisk raka skóry. Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym rakiem skóry u osób po przeszczepieniach narządów

**Figure 1.** Multifocal squamous cell carcinoma (SCC) in renal transplant patient. The recipient developed nine non – melanoma skin cancers. SCC is the most common skin cancer in organ transplant recipients



i dolnych rozwija się około 19% SCC i 9% BCC [15]. W analizowanej populacji większość raków podstawnocomórkowych i płaskonabłonkowych było zlokalizowanych na głowie i szyi, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [1, 5, 10, 24–29].

Należy podkreślić, że rak płaskonabłonkowy u chorych po przeszczepieniu narządów rozwija się znacznie szybciej, ma skłonność do wzrostu naciekającego i w 8–12% przypadków daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [4, 12, 24]. Większość przerzutów pojawia się w okresie do około 15 miesięcy po usunięciu ogniska pierwotnego, ale obserwuje się również ich późniejsze powstawanie. Niekorzystne rokowniczo w tych przypadkach są: zmiany wielogniskowe, lokalizacja w obrębie głowy i szyi, wysoka ekspozycja słoneczna i starszy wiek chorego. Niemniej obserwowano również przerzuty raka płaskonabłonkowego po przeszczepieniu narządów u młodych dorosłych [30].

Zwraca uwagę także fakt, że nowotwory skóry u chorych po transplantacji mają tendencję do współwystępowania ze sobą. U 30–50% chorych z SCC stwierdzano także BCC, a średni czas między rozpoznaniem pierwszego i drugiego nowotworu wynosi 13–15 miesięcy [5]. W badaniu Lindelöfa i wsp. u 25% chorych rozwinął się kolejny nowotwór w ciągu kolejnych 13 miesięcy, natomiast 50% chorych miało kolejny nowotwór skóry po 3,5 roku [5]. W badaniach Imko-Walczuk i wsp. u wszystkich chorych z mnogimi rakami skóry rozwinął się drugi nowotwór skóry do roku od pierwszego ogniska nowotworowego [1]. Tak szybkie pojawianie się kolejnych nowotworów skóry może wskazywać na



Rycina 2. Rak podstawnocomórkowy u pacjenta po przeszczepieniu nerki

Figure 2. Basal cell carcinoma in renal transplant recipient

uaktywnienie się u starszych chorych w wyniku osłabienia własnej odpowiedzi immunologicznej pod wpływem leków immunosupresyjnych tzw. „milczących mutacji”.

Częstość występowania raków skóry różni się w zależności od przeszczepianego narządu. Niektórzy autorzy donoszą, iż ryzyko wystąpienia nowotworów skóry u chorych po przeszczepie serca jest 3-krotnie wyższe niż po przeszczepie nerki ze względu na stosowanie większych dawek leków immunosupresyjnych, natomiast u chorych po przeszczepie wątroby jest niższe ze względu na mniejsze dawki tych leków [4].

## RAK PODSTAWNOKOMÓRKOWY

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry u osób immunokompetentnych, ale częstość jego występowania zmienia się u osób po przeszczepieniach narządów. Liczba przypadków BCC zwiększa się 10-krotnie (tj. znacznie mniej niż SCC). Klinicznie BCC może się różnić u chorych po przeszczepieniach narządowych i przypominać włókniaki lub inne zmiany łagodne. Najczęściej jednak nowotwór manifestuje się powstaniem małego, przeświecającego, perłowego guzka lub grudki, z licznymi teleangiektazjami. Może również mieć postać powierzchownego owrzodzenia przypominającego zadrapanie lub rumieniowej, liszajowatej, rogowaciejącej grudki lub tarczki (ryc. 2.).

W większości przypadków BCC występuje w miejscach narażonych na promieniowanie słoneczne, głównie na głowie i szyi, ze szczególną predylekcją do górnej części twarzy. Rak podstawnocomórkowy u chorych po przeszczepieniu narządów jest częściej wielogniskowy i bardziej rozległy, rozwija się we wcześniejszym wieku niż w populacji ogólnej (nawet 15 lat wcześniej). Istotny jest również wiek, w jakim przeszczepiono narząd. W literaturze opisano, że ryzyko wystąpienia BCC u chorych po przeszczepieniu serca było 8,5-krotnie wyższe u pacjentów w wieku 59 lat i starszych niż u chorych przed 43. rokiem życia [2].

Na powstawanie raków skóry, zarówno SCC, jak i BCC, mają wpływ dawki leków immunosupresyjnych. Liczne, nawracające zmiany, także te o charakterze przerzutowym, mogą być rezultatem zbyt dużych dawek tych leków. Należy wówczas rozważyć zmniejszenie immunosupresji, uważając jednak, aby nie spowodować odrzucenia przeszczepu.

W powstawaniu nowotworów skóry istotny jest również odpowiedni dobór leków immunosupresyjnych. Stosowanie połączenia cyklosporyny, azatiopryny i prednizonu powoduje większe ryzyko powstania nowotworów skóry niż stosowanie jedy-

nie kombinacji azatiopryny i prednizonu. Wykazano również, że terapia bazująca na cyklosporynie powoduje większe ryzyko raków skóry niż ta z użyciem takrolimusu [4]. W piśmiennictwie można jednak znaleźć wiele sprzecznych opinii na temat wpływu leków immunosupresyjnych, przede wszystkim cyklosporyny, na rozwój raka skóry [15, 31–33]. Kilka wcześniejszych badań wskazywało, że chorzy leczeni cyklosporyną mają znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka skóry w porównaniu z chorymi leczonymi według innych schematów immunosupresji. Schuttleworth i wsp. [34] obserwowali znaczny wzrost zmian dysplastycznych skóry u chorych otrzymujących cyklosporynę, natomiast Fracasso i wsp. podkreślali zasadniczą rolę azatiopryny jako leku mutagennego [35].

Kauffman i wsp. przeprowadzili metaanalizę wpływu różnych leków immunosupresyjnych na powstawanie nowotworów. Wyniki wskazywały na zdecydowanie większy wpływ azatiopryny na powstawanie raka skóry w porównaniu z innymi lekami. Najmniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu skóry mieli chorzy leczeni takrolimusem, natomiast porównywalne chorzy leczeni cyklosporyną i mykofenolanem mofetylu [17].

Najnowsze badania, oparte na dużych grupach chorych, wskazują na korzystne oddziaływanie sirolimusu na obniżenie zachorowalności na raka skóry [17, 25, 36]. Szczególnie duże znaczenie kliniczne może mieć leczenie sirolimusem tych chorych, u których rozwijają się wieloogniskowe raki skóry oraz u których takie zmiany pojawiają w młodym wieku (< 40. roku życia).

Leczenie raków skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest najczęściej chirurgiczne. Przy zmianach powierzchniowych stosowana jest również krioterapia, leczenie miejscowe 5-fluorouracylem (Efudix) i imikwimodem (Aldara). W zależności od wskazań stosowana jest niekiedy radio- i chemioterapia [2].

W terapii nowotworów skóry u chorych po przeszczepach narządów stosuje się również retinoidy, które powodują zmniejszenie występowania zmian dysplastycznych i nowotworów skóry. Wielokrotnie opisywano korzystny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby ognisk raka skóry, zmian dysplastycznych i rogowacenia słonecznego wśród chorych po przeszczepieniach narządów [37, 38]. Jednocześnie warto podkreślić, że retinoidy nie zaburzą metabolizmu leków immunosupresyjnych i nie stymulują reakcji odrzucania. Powinny być podawane w niskich dawkach w celu uniknięcia efektów ubocznych, takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, podwyższenie poziomu trójglicerydów i enzymów wątrobowych oraz wystąpienie bólów mięśniowych i kostno-stawowych [38].

Ze względu na duże ryzyko odrzucenia przeszczepu, połączenie interferonu alfa i izotretynoiny powinno być zarezerwowane dla pacjentów z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym, u których istnieje możliwość powrotu do dializoterapii.

## CZERNIAK

Czerniak (ryc. 3.) w populacji osób po przeszczepieniu narządów wymaga oddzielnego omówienia ze względu na odmienną niż w rakach skóry biologię oraz inne rokowanie.

Istnieje znacznie mniej danych dotyczących częstości występowania czerniaka w porównaniu z rakami skóry w populacji osób po przeszczepieniu narządów. Niewiele również wiadomo na temat rokowania u biorców przeszczepów z czerniakiem oraz wyników odległych u chorych, którzy mieli rozpoznanego czerniaka przed przeszczepieniem narządu [39, 40]. Czerniak przeniesiony od dawcy jest jednym z najczęściej przenoszonych nowotworów i stanowi 28% wszystkich nowotworów rozwijających się w tym mechanizmie [1, 39, 40]. W inicjacji i promocji czerniaka biorą udział czynniki immunologiczne i dlatego w populacji chorych po przeszczepieniu narządów możemy się spodziewać wzrostu częstości występowania czerniaka oraz gorszego rokowania. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest wystąpienie czerniaka *de novo* po przeszczepieniu narządu lub w miejscu obecnego wcześniej znamienia. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany albo jako identyczny jak w grupie chorych immunokompetentnych, albo zwiększony nawet 12-krotnie [40]. W badaniu przeprowadzonym przez Imko-Walczuk i wsp. stwierdzono 5-krotnie zwiększoną zapadalność na czerniaka u pacjentów po przeszczepieniu narządów [1]. Taki wzrost zachorowalności na czerniaka w populacji



Rycina 3. Czerniak szerzący się powierzchniowo u pacjenta po przeszczepieniu nerki

Figure 3. Superficial spreading melanoma in renal transplant recipient



chorych po przeszczepieniu narządów był już wcześniej opisywany w literaturze. Istnieją również prace podające inne ryzyko zachorowania. Lindelof i wsp. przeprowadzili analizę 5356 szwedzkich chorych po przeszczepieniu narządów, wśród których u 6 rozwinął się czerniak. Nie wykazano różnicy w częstości występowania czerniaka w porównaniu z populacją ogólną [5]. Jensen i wsp. zbadali grupę 2561 chorych po przeszczepieniu nerki i serca w Norwegii, w której 12 chorych miało czerniaka. Wykazali 3,4-krotny wzrost częstości występowania tego nowotworu w porównaniu z grupą osób bez immunosupresji [10]. Jain i wsp. [41] obserwowali w okresie 8 lat 2 przypadki czerniaka wśród 1000 chorych po transplantacji wątroby. Nie wykazano różnic w częstości powstawania guza w porównaniu z populacją ogólną [41]. Analiza danych irlandzkich wykazała 6-krotnie większą częstość pojawiania się czerniaka w populacji biorców przeszczepów narządowych [2, 10]. W innym badaniu z Oxfordu stwierdzono 8-krotny wzrost częstości występowania czerniaka u chorych po przeszczepieniu nerki [wg 1]. Podobne dane otrzymała również grupa londyńska, przy czym oba zespoły włączały do badań również przypadki czerniaka *in situ*, co znamienne zwiększało częstość jego występowania [wg 40]. Podobne badanie w grupie chorych pochodzenia afrykańsko-amerykańskiego wykazało aż 17,2-krotny wzrost częstości występowania czerniaka wśród chorych po przeszczepieniu narządu [42].

Średni czas od transplantacji do pojawienia się czerniaka u biorców przeszczepów to około 5 lat. Podobnie jak u chorych immunokompetentnych rokowanie zależy od grubości naciekania i typu histopatologicznego guza oraz obecności mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, nie ma natomiast danych na temat różnic co do przeżycia odległego u chorych po przeszczepach w porównaniu z populacją ogólną.

W badaniu przeprowadzonym przez Imko-Walczuk i wsp. wykazano, że chorzy z czerniakami w stadium T1 i T2 (< 2 mm) rozwijającymi się po transplantacji mają podobne rokowanie jak chorzy z populacji ogólnej [2]. Wyniki analizy wskazują na znamienne gorsze rokowanie chorych po przeszczepieniu narządu z guzami czerniaka T3 i T4 w porównaniu z grupą kontrolną z AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*) ( $p < 0,0001$ ). Śmiertelność z powodu czerniaka w tej populacji wyniosła 13% [1]. Analiza przypadków z CTTR (ang. *Cincinnati Transplant Tumor Registry*) wskazuje na 32-procentową śmiertelność wśród 177 chorych, u których rozpoznano czerniaka już po przeszczepieniu narządu [43]. Jest to największa podawana w piśmiennictwie śmiertelność z powodu czerniaka u biorców narządów. Mniejsza śmiertelność w grupie badanej przez

polskich autorów wynikała najprawdopodobniej z tego, że w badaniu amerykańskim więcej guzów było w stadium T3 i T4 (31% czerniaków < 0,76 mm w grupie Penna i wsp. [43], 64% czerniaków < 1 mm w grupie Imko-Walczuk i wsp. [2]).

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w populacji ogólnej czerniak powstaje w około 25% przypadków w obrębie istniejących wcześniej znamion [1, 2]. Częstość występowania znamion atypowych w populacji ogólnej jest szacowana na około 5%, natomiast u chorych z rozpoznanym czerniakiem na 15% [1, 2]. Wśród chorych objętych badaniem polskich autorów aż 37% miało znamiona atypowe, a czerniak rozwinął się w obrębie wcześniej istniejącego znamienia u 38% [2]. Zwiększona częstość występowania znamion barwnikowych, zarówno typowych, jak i dysplastycznych, u chorych poddanych immunosupresji jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka w tej populacji [1, 23].

Znamiona barwnikowe i czerniak są częstsze po przeszczepieniu narządów u dzieci w porównaniu z dorosłymi [44]. Analiza danych z CTTR z lat 1968–1995 wykazała, że w okresie tym 4% wszystkich czerniaków wystąpiło u dzieci, podczas gdy czerniak złośliwy u dzieci immunokompetentnych stanowi tylko 0,3–0,4% wszystkich przypadków *melanoma*. Czerniak stanowił 12% wszystkich nowotworów skóry u chorych, którzy mieli wykonany przeszczep w dzieciństwie, i tylko 5% wszystkich nowotworów skóry u chorych poddanych przeszczepieniu w życiu dorosłym [1].

Leczenie czerniaka u pacjentów po transplantacji narządów należy prowadzić według wytycznych stosowanych u pacjentów immunokompetentnych. Choroba przerzutowa powinna być leczona w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych. Pojedyncze przerzuty mogą być usuwane chirurgicznie lub leczone radioterapią. Nie wykazano poprawy rokowania u pacjentów, u których zmniejszono dawki immunosupresantów, jednakże należy rozważać to indywidualnie u każdego chorego [2].

## MIĘSAK KAPOSIEGO

Mięsak Kaposiego (MK) jest złośliwym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego. Histopatologicznie charakteryzuje się nieprawidłową angiogenezą, rozrostem śródbłonek i nabłoneków przekształcających się w komórki wrzecionowate oraz obecnością nacieku zapalnego złożonego z limfocytów, komórek plazmatycznych i fibroblastów. Można wyróżnić kilka klinicznych odmian mięsaka Kaposiego: klasyczną, endemiczną afrykańską, epidemiczną, wnikającą zakażenie HIV oraz postać związaną z przeszczepieniem narządów (jatrogenną po leczeniu lekami immunosupresyjnymi). Częstość wystę-

powania MK jest 80–500 razy większa u chorych po przeszczepieniu narządów w porównaniu z populacją ogólną [4, 16, 36]. Istotną rolę w rozwoju nowotworu wykazują: stosowana immunosupresja (większa częstość u pacjentów otrzymujących przeciwciała poli- i monoklonalne oraz cyklosporynę), czynniki genetyczne (większa częstość u biorców pochodzenia afrykańskiego, karaibskiego oraz śródziemnomorskiego), jak też zakażenie wirusem HHV8 (ang. *human herpesvirus 8*). Częstość tego nowotworu u biorców przeszczepów zmienia się w zależności od szerokości geograficznej – od 0,4–5% w krajach Europy Zachodniej, 1,5% w północnych Włoszech, 3% w południowych Włoszech, do 4,1% w Arabii Saudyjskiej, gdzie MK jest najczęstszym nowotworem u chorych po przeszczepieniu nerki (stanowi w tym rejonie 40–70% wszystkich nowotworów u osób po przeszczepieniu narządów) [16]. W ogólnej populacji chorych po transplantacji uwzględnionych w CTTR mięsak Kaposiego stanowił, po wyłączeniu raków skóry i raka szyjki macicy, 5,7% wszystkich nowotworów [4]. Początkowo wykazano, że HHV8 stanowił przyczynę MK związanego z AIDS, natomiast obecnie wirus ten jest bezpośrednio wiązany ze wszystkimi epidemiologicznymi formami MK. Większość przypadków potransplantacyjnego MK łączy się z reaktywacją zakażenia HHV8. Ryzyko rozwoju MK u chorych HHV8-seropozytywnych wynosi 23–28% w porównaniu z niskim, 0,7-procentowym ryzykiem u pacjentów seronegatywnych [44]. Nowotwór ten zazwyczaj pojawia się dość wcześnie po przeszczepie (średnio 13 miesięcy), częściej dotyczy młodych mężczyzn (3,3 : 1), a średni wiek chorych to 43 lata. Mięsak Kaposiego zwykle zajmuje skórę, jednak w 10% dotyczy również narządów wewnętrznych. Na skórze, początkowo głównie kończyn dolnych, stwierdza się ciemnoniebieskie lub fioletowe guzki (ryc. 4.), które są często poprzedzone obrzękiem kończyn. Zmiany na śluzówkach jamy ustnej mają postać fioletowych plam. Poza skórą MK najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym oraz płucach. W przypadku MK z zajęciem jedynie skóry 5-letnie przeżycie określane jest na 90%, natomiast przy zajęciu narządowym na 70%.

W leczeniu MK należy rozważyć zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych. Analiza danych z Cincinnati wskazuje na remisję zmian po zmniejszeniu dawek immunosupresantów u 17% chorych w grupie 213 pacjentów z zaawansowaniem śluzówkowo-skórnym MK i u 16% – w grupie 143 chorych z zaawansowaniem narządowym tego nowotworu [45, 46]. Zastosowanie połączenia sirolimusu i inhibitorów kalcyneuryny jest rozpatrywane jako leczenie pierwszego rzutu u biorców przeszczepów z mięsiakiem Kaposiego. Inne metody leczenia tego nowo-



Rycina 4. Liczne ogniska mięsaka Kaposiego  
Figure 4. Multifocal Kaposi's sarcoma

tworu to krioterapia, kriochirurgia, laseroterapia, chirurgia, rzadziej chemioterapia i radioterapia [2].

## CHŁONIAKI SKÓRY

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (ang. *posttransplantation lymphoproliferative disease – PTLD*) jest niekontrolowaną proliferacją komórek układu chłonnego (najczęściej limfocytów B), która rozwija się w konsekwencji jatrogennej immunosupresji stosowanej po przeszczepieniu narządów unaczynionych lub szpiku kostnego [36]. U pacjentów po transplantacji PTLD jest drugą pod względem częstości chorobą nowotworową (po rakach skóry) i ryzyko jej wystąpienia jest nawet 25–50-krotnie większe w porównaniu z populacją ogólną. Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna rzadko dotyczy wyłącznie skóry, zazwyczaj zajmuje też narządy wewnętrzne.

W literaturze opisano 23 przypadki PTLD o lokalizacji pierwotnie skórnej [4]. Większość pacjentów stanowili mężczyźni, a pierwsze objawy choroby pojawiły się dopiero 5 lat po transplantacji. Siedemnastu z 23 chorych miało chłoniaka typu B, co wskazuje na zasadniczą różnicę w częstości skórnych chłoniaków typu B i T w porównaniu z populacją ogólną. W obrazie klinicznym najczęściej obserwowano pojedyncze lub mnogie, czasami wrzodzące grudki i guzki na twarzy, tułowiu i kończynach, o średnicy od 0,5 cm do 2 cm. Pozostałe 6 przypadków stanowiły chłoniaki T-komórkowe. Ich obraz kliniczny odpowiadał obrazom obserwowanym w populacji ogólnej – zmiany naciekowe i rumieniowo-złuszczające (ziarniniak grzybiasty) lub erythrodermia (zespół Sezary'ego) [4]. Mnogie i niecharakterystyczne objawy powodują, że rozpoznanie PTLD często jest ustalane z kilkumiesięcznym opóźnieniem [2].

Leczenie chłoniaków skóry u chorych po przeszczepach narządów jest zróżnicowane. Na początku

należy rozważyć zmniejszenie dawek immunosupresantów. Inne metody to: chirurgiczne wycięcie, napromienianie, zastosowanie rytuksymabu, interferonu alfa, kortykosteroidów oraz chemioterapii [2].

## RAK Z KOMÓREK MERKLA

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma* – MCC) jest bardzo złośliwym, neuroendokrynnym nowotworem skóry. Zachorowania są rzadkością i szacuje się je na 0,23 na 100 000 ludności rasy białej. W większości przypadków występuje u osób starszych (średnia wieku jest oceniana na 69 lat), częściej u mężczyzn niż u kobiet (2,3 : 1). Za główne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu uważa się: ekspozycję na promieniowanie słoneczne, promieniowanie UVA (np. u chorych na łuszczycę leczonych metodą PUVA), kontakt z arsenem oraz stany niedoborów immunologicznych (po zabiegach przeszczepienia narządów, u chorych zakażonych wirusem HIV oraz po przebytej radioterapii). Rak z komórek Merkla często współwystępuje z chorobami nowotworowymi, takimi jak: choroba Hodgkina, chłoniak B-komórkowy, przewlekła białaczka limfatyczna, rak piersi, rak jajnika, rak pęcherza moczowego i rak krtani. Zmiany lokalizują się najczęściej w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, niemal w połowie przypadków na twarzy i szyi. Klinicznie MCC objawia się jako czerwonosinawy guzek o gładkiej powierzchni z licznymi teleangiectazjami [3] (ryc. 5).

Dotychczas opisano około 600 przypadków MCC, z których 67 występowało u chorych po przeszczepieniach narządów. Dane z piśmiennictwa dotyczące częstości występowania raka z komórek Merkla u chorych po przeszczepieniach narządowych nie są jednoznaczne. Można się spotkać z doniesieniami zarówno o braku wzrostu jak i o 5-krotnym wzroście zachorowania na ten nowotwór [4]. W największym



Rycina 5. Rak z komórek Merkla u pacjenta po przeszczepieniu nerki

Figure 5. Merkel cell carcinoma in renal transplant recipient

badaniu nad rozwijającymi się *de novo* rozrostami nowotworowymi skóry u pacjentów po przeszczepieniach narządowych przeprowadzonym przez *Cincinnati Transplant Tumor Registry* (lata 1968–1998) w grupie 10 955 pacjentów nowotwór skóry rozwinął się aż u 40% chorych, z czego MCC stanowił 0,9% tych przypadków (39 pacjentów) i rozwinął się u 0,36% badanej populacji [4]. Do leków immunosupresyjnych o udowodnionym wpływie na występowanie MCC należą m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Wykazano, że na rozwój MCC większy wpływ ma długość terapii niż dawka leku [47, 48]. Na podstawie analizy opisanych dotychczas przypadków MCC u chorych po przeszczepieniach narządów można wnioskować, że nowotwór ten charakteryzuje się gorszym przebiegiem i rokowaniem niż w grupie chorych z prawidłowym układem immunologicznym. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez *Israel Penn International Transplant Tumor Registry* (IPITTR), 5-letnie przeżycie w badanej 45-osobowej grupie chorych z MCC po przeszczepieniu narządów wyniosło zaledwie 46%. Inne badanie, przeprowadzone na mniejszej grupie pacjentów, wskazuje, że średnia długość życia od rozpoznania choroby wynosi zaledwie kilka miesięcy [1, 48]. Najbardziej wiarygodne wyniki, z uwagi na wielkość próby, daje badanie ośrodka w Cincinnati, które wykazało w ciągu 2 lat od rozpoznania nowotworu zgon 56% pacjentów z MCC po przeszczepieniu narządów, podczas gdy w grupie chorych immunokompetentnych odsetek ten wynosił 25–35%. W grupie osób po transplantacjach narządów śmiertelność z powodu MCC wynosi około 4% [4]. Średnia wieku zachorowania na MCC u chorych w stanie immunosupresji jest niższa niż w populacji ogólnej [48]. Niemal połowa pacjentów w momencie diagnozy miała mniej niż 50 lat, natomiast wiek tych chorych w momencie przeszczepienia wynosił 19–67 lat, średnio 46 lat.

W leczeniu MCC stosuje się radykalną resekcję ogniska pierwotnego wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi, radioterapię i chemioterapię. U pacjentów po przeszczepieniu narządów, u których rozwinął się MCC należy rozważyć zmniejszenie dawek immunosupresantów. Leczenie jest podobne jak u pacjentów immunokompetentnych, ale pomimo to rokowanie jest gorsze – umiera około 60% pacjentów z rozpoznanym MCC leczonych immunosupresyjnie.

## RAK ODBYTNICZO-GENITALNY

Nowotwory okolicy anogenitalnej występują częściej u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Czynnikiem ryzyka są: liczne kontakty seksualne, intensywne palenie tytoniu,



brodawki okolicy anogenitalnej w wywiadzie, transplantacja narządów, immunosupresja, infekcja wirusem HPV.

U pacjentów po przeszczepieniach narządów nowotwory okolicy anogenitalnej są wieloogniskowe, bardziej rozległe i mogą dawać przerzuty. Znamienne częściej stwierdza się cechy inwazyjności w badaniu histopatologicznym. Nowotwory te występują w młodszym wieku w porównaniu z populacją ogólną i znajdują się na 4. miejscu pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów, którzy przeszli transplantację narządu w dzieciństwie [2].

W badaniu kohortowym wykonanym w Szwecji u 5931 pacjentów po transplantacji narządów wykazano 20-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia raków sromu i pochwy i 10-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka odbytu [wg 1]. W innych badaniach wykazano 30–100-krotnie większe ryzyko wystąpienia raków okolicy anogenitalnej w porównaniu z populacją ogólną [2].

W leczeniu nowotworów *in situ* można stosować laseroterapię, elektroauteryzację, 5-fluorouracyl. Inwazyjne nowotwory okolicy anogenitalnej wymagają leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. Opisywano również stosowanie cisplatyny jako uzupełnienia leczenia chirurgicznego [2].

Profilaktyka raków odbytniczo-genitalnych u pacjentów po przeszczepieniach narządów polega na wykonywaniu szczepień przeciwko HPV u pacjentów HPV-negatywnych, dokładnym oglądaniu zmian skórnych w tej okolicy, jak również regularnym wykonywaniu badania cytologicznego i kolposkopii u kobiet.

## RZADKIE NOWOTWORY SKÓRY

Kilkanaście rzadkich nowotworów skóry było częściej obserwowanych u pacjentów po przeszczepieniach narządów niż w populacji osób immunokompetentnych.

### Mięsaki naczyniowe

Mięsaki naczyniowe (*angiosarcoma* – AS) to rzadkie nowotwory skóry o nieznannej etiologii rozwijające się z naczyń krwionośnych lub limfatycznych, głównie u starszych pacjentów. W obrazie klinicznym najczęściej obserwuje się czerwono-fioletowe plamy lub guzy rozwijające się na skórze głowy, tułowia, kończyn.

W literaturze opisano 14 przypadków AS dotyczących skóry u pacjentów po przeszczepieniach narządów, głównie nerki [2]. Średni wiek zachorowania wyniósł 48 lat (31–71 lat). W 9 przypadkach byli to mężczyźni, a nowotwór wystąpił u nich śred-

nio po 6 latach od przeszczepu. Sześć guzów powstało wewnątrz lub w okolicy przetoki tętniczo-żylniej wytworzonej do hemodializoterapii. Inne lokalizacje, w których wystąpiły mięsaki naczyniowe, to: kończyny, skóra głowy oraz blizna na powłokach jamy brzusznej po transplantacji nerki. Pomimo agresywnego, zróżnicowanego leczenia, nowotwory powstawały w szybkim tempie i prowadziły w połowie przypadków do śmierci chorego w ciągu 7 miesięcy od ustalenia diagnozy. Leczenie mięsaków naczyniowych polega na chirurgicznym wycięciu i radioterapii, ale jego wyniki są często niezadowalające [2].

### Złośliwy włókniak histiocytarny

Złośliwy włókniak histiocytarny (ang. *malignant fibrous histiocytoma* – MFH) jest uważany za najczęstszy typ mięsaka tkanek miękkich, manifestujący się jako patologiczna masa zajmująca tkankę podskórną lub narządy wewnętrzne. Ma charakter guza, czasem wrzodziejącego, przypominającego SCC lub BCC. Jego powstanie może być związane ze zwiększoną ekspozycją na promieniowanie słoneczne, jak również z mutacjami w genie p 53.

W piśmiennictwie opisano dotychczas 10 przypadków tego nowotworu u pacjentów poddawanych immunosupresji – u 8 po przeszczepieniu nerki i u 2 po przeszczepieniu serca. Wykazano częstsze występowanie MFH u pacjentów po transplantacji narządów w porównaniu z populacją ogólną. Wszyscy chorzy byli mężczyznami, a średnia ich wieku wynosiła 58 lat. Najczęstszą lokalizacją była głowa i szyja, rzadziej kończyny. Pomimo leczenia chirurgicznego obserwowano częste wznowy tego nowotworu oraz przerzuty. Niepomyślny przebieg choroby odnotowano u 2 pacjentów z MFH [2].

### Guzowaty włókniakomięsak skóry

Guzowaty włókniakomięsak skóry (*dermatofibrosarcoma protuberans* – DFSP) jest najczęściej występującym mięsakiem skóry. Pojawia się głównie u młodych dorosłych i klinicznie manifestuje się jako brązowa, stwardniała tarczka, która stopniowo ewoluuje do zmiany wieloguzkowej. Etiopatogeneza DFSP jest nieznaną, możliwy jest związek z translokacją t (17;22). Guzowaty włókniakomięsak skóry wykazuje głównie złośliwość miejscową, ale może dawać przerzuty, przede wszystkim do płuc.

W literaturze opisano dotychczas 3 przypadki DFSP u pacjentów poddanych immunosupresji. Wszystkie przypadki dotyczyły chorych po przeszczepieniu nerki. Zmiany pojawiły się u pacjentów w wieku: 34, 45 i 61 lat. Guzy były zlokalizowane na policzku, w przetoce tętniczo-żylniej i na dłoni. U wszystkich chorych zmiany usunięto, uzyskując całkowite wyleczenie [2].

## Mięśniakomięsak gładkokomórkowy

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma* – LMS) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z mięśni gładkich. Zanotowano kilkanaście przypadków LMS u pacjentów po przeszczepieniach narządów, szczególnie u dzieci. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy jest związany z aktywacją wirusa EBV. Postać skórna LMS ma charakter pojedynczego, stwardniałego guzka lub tarczki, umiejscowionych głównie na kończynach dolnych.

W piśmiennictwie opisano dotychczas trzy przypadki skórno LMS u chorych po transplantacji nerki. W jednym przypadku konieczna była amputacja kończyny z powodu zaawansowania guza, inny pacjent zmarł w wyniku rozsiania procesu nowotworowego [2].

## Profilaktyka nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu narządów

Pacjenci po przeszczepieniu narządów mają zdecydowanie wyższe ryzyko wystąpienia nowotworów skóry, szczególnie SCC. Zmiany te częściej są rozsiane, bardziej agresywne, sprawiają trudności terapeutyczne i wiążą się z gorszym rokowaniem. W związku z tym podstawowym działaniem w tej populacji jest profilaktyka nowotworów.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raków skóry w populacji ogólnej i jednocześnie w populacji chorych po przeszczepieniu narządów jest ekspozycja na promieniowanie UV. Jest to szczególnie istotny czynnik u chorych z jasnym fototypem skóry. W profilaktyce raka skóry największe znaczenie ma zmniejszenie całkowitej ekspozycji na słońce, w tym oparzeń słonecznych, przed 30. rokiem życia. W profilaktyce raka skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest to jedyny czynnik ryzyka, który jesteśmy w stanie modyfikować. Z wielu prac wynika, że profilaktyka nowotworów skóry powinna dotyczyć wszystkich chorych po przeszczepieniach narządów i muszą się na nią składać działania zarówno lekarzy, jak i samych chorych. Ze strony służby zdrowia oczekuje się działań podnoszących świadomość pacjentów, stosowania sirolimusu u młodych chorych, którzy przed przeszczepieniem nerki lub po nim mieli nowotwór skóry, oraz włączania niskich dawek retinoidów u biorców przeszczepu nerki, u których rozwijają się zmiany wielogniskowe. Każdy chory powinien być regularnie, co 12 miesięcy, oglądany przez dermatologa. W przypadku rozwoju raka skóry kontrole powinny być przeprowadzane co 6 miesięcy, a w przypadku czerniaka złośliwego co 3 miesiące. Pacjenci powinni stosować maksymalną ochronę przeciwsłoneczną przez cały rok. W miesiącach letnich zaleca się stosowanie odzieży ochronnej (koszula z długim rękawem, kapelusz) oraz kremów z filtrem przeciwsłonecznym o faktorze SPF 50+. W miesiącach zimowych i jesiennych pacjent powinien stosować krem z filtrem z faktorem SPF co najmniej 30+. W ciągu roku każdy chory powinien zużywać co najmniej cztery 200-gramowe tubki kremu [49, 51]. W miesiącach zimowych krem należy nanosić na twarz, szyję i ręce, natomiast latem na wszystkie powierzchnie odkryte.

Badania wielu autorów dowodzą, że informacja ustna, która jest przekazywana tuż przed przeszczepieniem narządu lub po zabiegu, nie jest często w pełni rozumiana. Uważa się, że tylko informacja w formie pisemnej, powtarzana wielokrotnie może się przyczynić do większej świadomości i aktywnej profilaktyki ze strony chorych [49–51].

Wychodząc naprzeciw tym potrzebom, w trakcie trwania naszych badań [1, 2] przygotowano i wydano broszury oraz plakaty opisujące najczęstsze zmiany infekcyjne i nowotworowe u chorych po przeszczepieniu nerki wraz z zalecanymi metodami profilaktyki (ryc. 6.). Wszystkie ośrodki transplantacyjne w Polsce otrzymały powyższe materiały dla swoich chorych. Istnieje również możliwość przekazania tych materiałów informacyjnych ośrodkom dermatologicznym mającym pod opieką chorych po przeszczepieniach narządów.

Wychodząc naprzeciw tym potrzebom, w trakcie trwania naszych badań [1, 2] przygotowano i wydano broszury oraz plakaty opisujące najczęstsze zmiany infekcyjne i nowotworowe u chorych po przeszczepieniu nerki wraz z zalecanymi metodami profilaktyki (ryc. 6.). Wszystkie ośrodki transplantacyjne w Polsce otrzymały powyższe materiały dla swoich chorych. Istnieje również możliwość przekazania tych materiałów informacyjnych ośrodkom dermatologicznym mającym pod opieką chorych po przeszczepieniach narządów.

## PODSUMOWANIE

W wielu krajach istnieją systemy powszechnej rejestracji zmian nowotworowych u chorych po przeszczepieniu narządów. Wydzielone są one najczęściej z systemów rejestrujących wszystkie nowotwory złośliwe w kraju. W Szwecji, Norwegii, Irlandii, a ostatnio również w Wielkiej Brytanii i Francji system powszechnej rejestracji zmian nowotworowych pozwala na dokładną ocenę stopnia zagrożenia chorobami nowotworowymi w populacji chorych po przeszczepieniu narządów, co z kolei ułatwia zaplanowanie działań profilaktycznych. W bazach tych rejestrowane są zarówno nowotwory narządowe, jak i złośliwe nowotwory skóry, takie jak czerniak, SCC, BCC i inne rzadsze nowotwory, np. MCC. Prace naukowe z tych ośrodków dokładnie podają stopień zagrożenia poszczególnymi nowotworami. W Polsce możliwość oceny skali zagrożenia jest w dużej mierze ograniczona z powodu braku systemu ogólnopolskiej rejestracji powstających nowotworów, a w związku z tym braku danych o częstości poszczególnych zmian nowotworowych w populacji pacjentów po przeszczepieniach narządów.

W celu zorganizowania działań profilaktycznych i prawidłowego oszacowania liczby powstających



## Nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu narządów

### Szanowni pacjenci!

Z uwagi na stałą konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych pacjenci z przeszczepami narządów narażeni są na zwiększone ryzyko chorób skóry. Choroby te mogą być powodowane zakażeniami skóry przez bakterie, grzyby lub wirusy. Należy liczyć się również z zwiększonym ryzykiem raka skóry. Ten plakat ma pomóc wyjaśnić jak unikać najczęściej występujących zmian nowotworowych skóry i jak je wczesnie rozpoznawać.

### CO TO JEST RAK SKÓRY?

Rak skóry jest chorobą skóry objawiającą się powstawaniem guzków, owadzeń lub plam poszarżających się obwodo, która nie leczona może niszczyć tkanki lub nawet dawać odległe przerzuty. Nawet najdrobniejsza zmiana na powierzchni skóry, na przykład jej lekkie odbarwienie, stanowią wskazania do wizyty u dermatologa. Ponizaj przedstawiamy najczęściej postaci raka skóry występujące u pacjentów po przeszczepieniu. Zauważenia podobnych objawów u siebie, powinno skłonić do jak najszybszej wizyty u lekarza. Im szybciej rak zostanie rozpoznany, tym łatwiejsza jest jego leczenie.

### JAK WYGLĄDAJĄ NOWOTWORY SKÓRY?

Rak kolczystokomórkowy jest u pacjentów z przeszczepami narządów najczęściej występującą formą raka skóry. Zazwyczaj występuje w miejscach wystawianych na słońce (głowa, podbranie, wrosły, uszy, usta, szyja, przedramiona, powierzchnia grzbietowa rąk). Klinicznie rak kolczystokomórkowy objawia się jako czerwona plama lub guzek. Często objawami towarzyszącymi są złuszczenie oraz krwawienie i strupy. W zaawansowanym stadium może dochodzić do przerzutów.

Rogowacenie słoneczne to wczesny stan przedrakowy. Występuje często na powierzchni skóry narażonej na działanie słońca, przybierając postać rozszarżanych lub rzadziej pojedynczych, łuszczących się, różowych lub szarobrunatnych plam z podbarwieniami i podbarwieniami. Poszczególne ławki ja wyznaczone przaskając palcami (szorstka powierzchnia skóry) nie zobaczają. Szczególnie niebezpieczną postacią stanowią tzw. świdła zapalenia czerwieni wąsowej.

Rak podstawnokomórkowy różni się od innych, lekko zarostkowy guzek lub wypukłość na skórze. Może również przyjmować postać nadtękni albo białej otoczony często jaśniejszym, piankowatym włosem. Na powierzchni guzka mogą być widoczne charakterystyczne, rozszerzone naczynia krwionośne. Także ten typ nowotworu występuje najczęściej w okolicach okosonowanych na słońce, jednak zdarza się również na innych powierzchniach ciała. Zwiększa na łupieża światła się zmiany, które przypominają mogą niepozorną bliznę. Niszcząca cała okalająca skóra nie wnika głęboko w skórę i stabilnie między i struktury kostne. Ważne jest w związku z tym, by usunąć go możliwie jak najwcześniej. Przerzuty, inaczej niż w przypadku raka kolczystokomórkowego występują bardzo rzadko.

Czerniak złośliwy na początku wyglądem może przypominać dużą plamę barwnikową lub znamiona. U pacjentów z przeszczepami narządów występują tylko nieliczne przypadki raka u pacjentów bez przeszczepów. Mimo to, nierównomiernie zabarwione znamiona o nieregularnych, nieostrych granicach powinny zostać ocenione przez dermatologa. To samo dotyczy wszystkich rozrastających się lub nowo powstałych, ciemnych plam na skórze.

### DLACZEGO PACJENCI PO PRZESZCZEPACH TAK CZĘSTO CHOROŹĄ NA CHOROBY SKÓRY?

Skóra jest organem o łącznej powierzchni około 2 m<sup>2</sup>, a zatem największym narządem człowieka i jednocześnie barierą chroniącą przed wpływami z zewnątrz, takimi jak: klimat, zmiany temperatury, środki toksyczne czy promieniowanie ultrafioletowe. Z racji funkcji jako oparcia, skóra musi podlegać stałej regeneracji. Dodatkowo chroni ją skomplikowany system immunologiczny.

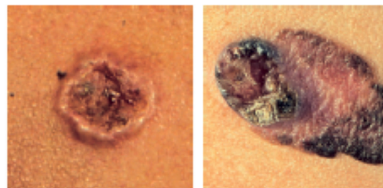
Każdemu pacjentowi po przeszczepie lekarz zleca dostosowaną specjalnie do jego potrzeb, indywidualną terapię immunosupresyjną. Długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych może jednak prowadzić do osłabienia funkcji obronnych organizmu. Jeśli skóra nie jest w stanie zabezpieczyć się przed wpływami otoczenia, ulaga łatwo zakażeniom grzybami, bakteriami i wirusami. Czynniki zewnętrzne takie jak światło słoneczne, niektóre substancje chemiczne, jak również niektóre typy wirusów powodują zmiany naturalnego funkcjonowania komórek skóry, lub sprzyjają powstawaniu takich zmian. Jeśli osłabiony system immunologiczny nie wykryje i nie zwalczy ich w porę, może dojść do powstania złośliwego nowotworu.

W kwestii zapobiegania nowotworom skóry bardzo wiele możemy zrobić sami. Dzięki uwzględnieniu sobie czynników ryzyka (swiatlo sloneczne, polanie tytoniu) i odpowiedniemu do nich podjeciu mozna w duzej mierze uniknac raka i innych chorob skory!



Rogowacenie słoneczne

Rak kolczystokomórkowy



Rak podstawnokomórkowy

Czerniak złośliwy

### JAK CHRONIĆ SIĘ SAMEMU?

- Codziennie chronić skórę kremem z filtrem, skutecznie chroniącym zarówno przed promieniowaniem z zakresu UVA jak i UVB, o współczynniku ochrony przed słońcem (SPF) co najmniej 30.
  - Używać kremu z filtrem nawet w pochmurne dni! Warstwa chmur średniej grubości przepuszcza około 80% promieni ultrafioletowych. W cieniu nadal jesteśmy narażeni na działanie około 50 % promieniowania.
  - Pamiętać o smarowaniu często pomijanych partii skóry, takich jak kark, uszy, powieki, łechtaczka, usta.
  - Chronić warstwę skóry trzeba z reguły uzupełnić po upływie kilku godzin, ruch oraz pocenie się stale ją usuwają.
  - Odzież również chroni skórę (podkoszulka, nakrycie głowy!).
  - Unikać świadomego, zamierzonego opalenia i wizyt w solarium.
  - Wszyscy pacjenci z przeszczepami powinni przynajmniej raz w roku zgłaszać się do dermatologa na wizytę kontrolną. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem zachorowania, a zatem ci, u których rozpoznano wcześniej stadia nowotworów lub usunęto komórki rakowe powinni zgłaszać się na kontrolę co 3 - 6 miesięcy.
- Warto poradzić się lekarza, jaka terapia immunosupresyjna będzie najbardziej korzystna pod względem zapobiegania chorobom skóry w każdym pojedynczym przypadku.
- Raz w miesiącu należy samodzielnie dokładnie skontrolować stan swojej skóry i najon węzłów chłonnych.
  - W razie zauważenia podejrzanych zmian na skórze bezwzględnie zgłosić się do dermatologa.

© C. Ulich, J. Stockfleth for the SCOPE Collaboration

Wersja polska: lek. med. Beata Imko-Walczuk, prof. med. dr hab. n. med. Janusz Jakubowski, prof. dr hab. Waldemar Fliszek

Wyeth

Rycina 6. Broszura informacyjna dla osób po przeszczepieniu narządów  
Figure 6. The brochure for organ transplant recipients

nowotworów u osób po przeszczepieniu narządów należy wprowadzić ogólnopolski rejestr nowotworów w tej populacji. Autorzy pracy zwracają się do ośrodków dermatologicznych, które mają pod opieką chorych po przeszczepieniu narządów z klinik transplantologicznych, z prośbą o nawiązanie współpracy i udział w tworzonej ogólnopolskiej bazie danych dotyczących nowotworów skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. Jednocześnie podkreślamy, że istnieje organizacja międzynarodowa SCOPE (ang. *Skin Care in Organ Transplant Patients - Europe*), zajmująca się chorymi po prze-

szczeniu narządów w Europie, której Polska jest członkiem od 2005 roku.

### Piśmiennictwo

1. Imko-Walczuk B.: Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki. Praca doktorska, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2009.
2. Imko-Walczuk B., Turner T., Wojnarowska F.: Malignant melanoma. *Cancer Treat Res* 2009, 146, 311-322.
3. Głombiowska M., Imko-Walczuk B., Jaśkiewicz J., Biernat W., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. i inni: Rak z komórek Merkla ze szczególnym uwzględnieniem chorych lecz-



- nych immunosupresyjnie. *Nowotwory J Oncol* 2010, 60, 554-559.
4. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A.: Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am J Cancer* 2002, 1, 109-120.
  5. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gabel H., Stern RS.: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000, 143, 513-519.
  6. Walder B.K., Robertson M.R., Jeremy D.: Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971, 2, 1282-1283.
  7. Marshall V.: Pre-malignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1974, 17, 272-275.
  8. Sheil A.G.R.: Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1977, 9, 1133-1136.
  9. Hepburn D.J., Divakar D., Bailey R.R., Macdonald KJ.: Cutaneous manifestation of renal transplantation in New Zealand population. *N Z Med J* 1994, 107, 497-499.
  10. Jensen P., Hansen S., Moller B.: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 177-186.
  11. Birkeland S.A., Storm H.H., Lamm L.U., Barlow L., Blohme I., Forsberg B. i inni: Cancer risk after renal transplant in the Nordic countries. *Int J Cancer* 1995, 60, 183-189.
  12. Bouwes Bavinck J.N., Hardie D.R., Green A., Cutmore S., MacNaught A., O'Sullivan B.: The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996, 61, 715-721.
  13. Brown V.L., Matin R.N., Cerio R., Leedham-Green M., Proby C.M., Harwood C.A.: Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol* 2007, 156, 165-167.
  14. Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P., O'Kelly P.J., Conlon P., Murphy G.M.: A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006, 154, 498-504.
  15. Naldi L., Fortina A.B., Lovati S., Barba A., Gotti E., Tessari G.: Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry - based study. *Transplantation* 2000, 70, 1479-1484.
  16. Lesnoni La Parola I., Masini C., Nanni G., Diociaiuti A., Panocchia N., Cerimele D.: Kaposi's sarcoma in renal - transplant recipients: experience at the Catholic University in Rome, 1988-1996. *Dermatology* 1997, 194, 229-233.
  17. Kauffmann H.M., Cherkh W.S., McBride M.A., Cheng Y., Hanto D.W.: Posttransplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant Int* 2006, 19, 607-619.
  18. Lutz J., Heemann U.: Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2003, 13, 105-109.
  19. Wójcik J., Bułto B., Jassem J., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Wtórne nowotwory u biorców przeszczepów nerek - opis czterech przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Nowotwory* 1998, 48, 751-757.
  20. First M.R.: Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993, 22, 477-486.
  21. Penn I.: Development of cancer as a complication of clinical transplantation. *Transpl Proc* 1977, 9, 1121-1127.
  22. Penn I.: Neoplasm in renal transplant recipients. [w:] *The Kidney*. B.M. Brenner, F.C. Rector (red.), W.B. Sanders, Philadelphia 1991, 1526-1530.
  23. Hoover R., Fraumeni J.F.: Risk of cancer in renal - transplant recipients. *Lancet* 1973, 2, 55-57.
  24. Glover D., Deeks J.J., Raftery M.J., Cunningham J., Leigh M.: Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997, 349, 398.
  25. Euvrard S., Ulrich C., Lefrançois N.: Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004, 30, 628-633.
  26. Behrend M.C., Kolditz M., Kliem V., Oldhafer K.J., Brunckhorst R., Frei U. i inni: Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29, 834-835.
  27. Euvrard S.: Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol* 1991, 1, 175-184.
  28. Penn I.: Epidemiology of cancer in transplant patients. [w:] *Cancer in transplantation: prevention and treatment*. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Beteul (red.), Kluwer Academic Publishers, Norewell, Mass 1996, 3-15.
  29. Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M., Vermeer B.J., Vandembrouke J.P.: Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990, 49, 506-509.
  30. Nocera A., Ghio L., Dall'Amico R., Fontana I.: De novo cancers in paediatric renal transplant recipients: a multicentre analysis within the North Italy Transplant Programme. *Eur J Cancer* 2000, 36, 80-86.
  31. Dantal J., Houmant M., Cantarovich D.: Effect of long-term immunosuppression in kidney - graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998, 351, 623-628.
  32. Herman M., Weinstein T., Korzets A., Chagnac A., Ori Y., Zevin D.: Effect of cyclosporine A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001, 137, 14-20.
  33. Hojo M., Morimoto T., Maluccio M., Asano T., Morimoto K., Lagman M. i inni: Cyclosporine induces cancer progression by a cell - autonomous mechanism. *Nature* 1999, 397, 530-534.
  34. Schuttleworth D., Marks R., Griffin P.J.A., Salaman J.R.: Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients, a comparison with azathioprine. *Br J Dermatol* 1989, 120, 551-554.
  35. Fracasso M.E., Barba A., Tessari G., Gasperini S., Brunello F.: Urinary mutagenic activity after different immunosuppressive protocols in renal transplant recipients. *Mutat Res* 1993, 319, 279-283.
  36. Lizakowski S., Rutkowski P.: Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. [w:] *Leczenie nerkozastępcze*. B. Rutkowski (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 409-418.
  37. McKenna G.H., Murphy G.M.: Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low - dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999, 140, 656-660.
  38. DiGiovanna I.J.: Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant Proc* 1998, 30, 2771-2775.
  39. Matin R.N., Mesher D., Proby M.C., McGregor J.M., Bouwes Bavinck J.N., del Marmol V. i inni: Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transpl* 2008, 8, 1891-1900.
  40. Brown V.L., Matin R.N., Cerio R., Leedham-Green M.E., Proby C.M., Harwood C.A.: Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study: reply from authors. *Br J Dermatol* 2007, 156, 167-169.
  41. Jain A.: Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long-term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc* 1998, 30, 1403-1404.
  42. Hollenbeak C.S., Todd M.M., Billingsley E.M., Harper G., Dyer A.M., Lengerich E.J.: Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 2005, 104, 1962-1967.

43. Penn I.: Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997, 2, 14-17.
44. Thomson M.A., Suggett N.R., Nightingale P.G., Milford D.V., Baumann U., Kelly D.A. i inni: Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol* 2007, 156, 45-50.
45. Al-Khader A.A., Suleiman M., Al-Hasani Haleem A.: Post-transplant Kaposi sarcoma: staging as a guide to therapy and prognosis. *Nephron* 1988, 48, 165-172.
46. Euvrard S., Kaniakakis J., Pouteil-Noble C., Dureau G., Touraine J.L., Faure M. i inni: Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 222-229.
47. Matichard E., Descamps V., Grossin M., Genin R., Bouvet E., Crickx B. i inni: Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002, 146, 671-673.
48. Gooptu C., Woollons A., Ross J. Price M., Wojnarowska F., Morris P.J. i inni: Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997, 137, 637-641.
49. Robinson J.K., Rigel D.S.: Sun protection attitudes and behaviors of solid organ transplant recipients. *Dermatol Surgery* 2004, 30, 610-615.
50. Cowen E., Bilingsley E.M.: Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 697-701.
51. Moloney F.J., Almarzouqi E., O'Kelly P., Conlon P., Murphy G.M. i inni: Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005, 141, 978-982.

**Otrzymano:** 16 II 2011 r.

**Zaakceptowano:** 16 III 2011 r.