

Rak z komórek Merkla u chorych po przeszczepieniu nerki – opis przypadków i przegląd piśmiennictwa

Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients: case reports and literature review

Dorota Jaśkiewicz¹, Beata Imko-Walczuk^{2,3}, Janusz Jaśkiewicz⁴, Sławomir Lizakowski⁵, Alicja Dębska-Ślizień⁵, Bolesław Rutkowski⁵

¹Szpital Specjalistyczny Świętego Wojciecha w Gdańsku
Dyrektor: mgr Krystyna Grzenia

²Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

³Wyższa Szkoła Pielęgnacji, Zdrowia i Urody w Poznaniu
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Janusz Jaśkiewicz

⁵Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przeegl Dermatol 2011, 98, 395–399

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

immunosupresja, nowotwory skóry, profilaktyka, przeszczepienie nerki.

KEY WORDS:

immunosuppression, skin cancers, preventive therapy, renal transplantation.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Beata
Imko-Walczuk
Oddział Dermatologii
Pomorskie Centrum
Traumatologii
ul. Nowe Ogrody 1-6
80-803 Gdańsk
tel: 509 014 566
e-mail: bimko@wp.pl

Wprowadzenie. Rak z komórek Merkla to rzadki nowotwór neuroendokrynni skóry charakteryzujący się bardzo agresywnym przebiegiem. Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu jest długoterminowo stosowane leczenie immunosupresyjne. Znaczący odsetek osób z rakiem Merkla to chorzy po przeszczepieniach narządowych. Zarówno przebieg, jak i rokowanie jest w tej grupie pacjentów znamienne gorsze.

Cel pracy. Przedstawienie różnic w przebiegu raka z komórek Merkla między chorymi poddawany mi leczeniu immunosupresyjnemu a populacją ogólną.

Opis przypadków. Przypadek 1. – chory 69-letni, po dwóch przeszczepieniach nerki, zgłosił się do Kliniki Dermatologii z powodu guzka na skórze twarzy. Zmianę usunięto chirurgicznie i w badaniu histopatologicznym rozpoznano jako rak z komórek Merkla. U pacjenta zredukowano dawki leków immunosupresyjnych i obecnie pozostaje on pod stałą opieką dermatologiczną. Nie stwierdzono dotychczas dalszej progresji choroby. Przypadek 2. – chora 72-letnia, po przeszczepieniu nerki, zgłosiła się do dermatologa z powodu zmiany na skórze czoła. W badaniu histopatologicznym, po chirurgicznym usunięciu zmiany, rozpoznano raka z komórek Merkla. W badaniu metodą tomografii komputerowej stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz płuc. Pacjentka zmarła pół roku po pojawieniu się zmiany skórnej z powodu przerzutów. Przypadek 3. – pacjent 79-letni, po przeszczepieniu nerki, był konsultowany na oddziale dermatologii z powodu guza na prawym skrzydełku nosa. Zmianę początkowo rozpoznano jako rak płaskonabłonkowy, a pacjenta poddano radioterapii. Po 3 latach ponownie go hospitalizowano z powodu znacznego powiększenia szyjnych węzłów chłonnych. W badaniu histopatolo-

gicznym węzłów chłonnych rozpoznano raka z komórek Merkla. Chory zmarł z powodu przerzutów do płuc.

Wnioski. Ryzyko rozwoju raka z komórek Merkla jest znamienne większe, a rokowanie gorsze w grupie chorych po przeszczepieniach narządowych niż w populacji ogólnej. Z tego powodu poszukiwane są metody jak najlepszej profilaktyki, aby zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność u tych szczególnie narażonych chorych.

ABSTRACT

Introduction. Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, but very aggressive tumour of neuroendocrine cell origin. Long-term immunosuppression is proven to play one of the most significant roles in MCC development. Organ transplant recipients represent an important percentage of patients with Merkel cell cancer. Prognosis in this group is poor, apparently worse than in non-immunosuppressed patients with MCC.

Objective. To present differences in Merkel cell carcinoma between patients undergoing immunosuppressive therapy and the general population.

Case reports. Case 1. A 69-year-old male patient, who underwent kidney transplantation, was referred to the Dermatology Department, because of a facial skin tumour. The lesion was surgically removed and Merkel cell carcinoma diagnosis was confirmed histopathologically. The doses of immunosuppressants were decreased and the patient is under dermatological care with no further progression. Case 2. A 72-year-old female kidney transplant recipient visited a dermatologist, due to a lesion on her forehead. Histopathology test revealed Merkel cell carcinoma. Computed tomography showed metastases in regional lymph nodes and lungs. The patient died six months after occurrence of the skin lesion. Case 3. A 79-year-old male patient after kidney transplantation was examined in the Dermatology Department, presenting a tumour on his right nostril. Initially a squamous cell carcinoma was diagnosed and he underwent radiotherapy. After 18 months, he was readmitted to the hospital, due to a significant lymph node enlargement. Histopathological examination revealed Merkel cell carcinoma. The patient died because of lung metastases.

Conclusions. Merkel cell carcinoma presents a much higher incidence and worse prognosis in organ transplant recipients than in the general population. Therefore to reduce the significant potential of morbidity and mortality, the search for better methods of prevention is necessary.

WPROWADZENIE

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma* – MCC) to bardzo rzadki nowotwór wywodzący się z komórek neuroendokrynych warstwy podstawnej naskórka. Charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem, z dużą częstością występowania wznów miejscowych (20–75%), wczesną progresją w postaci przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (31–80%) oraz przerzutów odległych (26–75%). Najczęściej spotyka się go u osób starszych, średnią wiekiem chorych szacuje się na około 69 lat. Nowotwór ten rozwija się 1,4 razy częściej u mężczyzn.

Rak z komórek Merkla klinicznie objawia się jako szybko rosnący, spoisty guzek o barwie czerwonej, wielkości do około 3 cm, lokalizujący się w 41–49% przypadków na twarzy i szyi, rzadziej w innych okolicach narażonych na działanie promieniowania słonecznego [1, 2].

Grupę zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu stanowią chorzy poddawani przewlekłej immunosupresji, do których należą przede wszystkim osoby po przeszczepieniach narządowych. Wśród nich najliczniejszą grupą są pacjenci po transplantacjach nerek, u których ryzyko rozwoju MCC

wynosi około 0,13 na 1000 osób rocznie i jest znacznie większe w porównaniu z populacją pacjentów immunokompetentnych, dla których ryzyko to szacuje się na około 0,0023 na 1000 osób rocznie. Zarówno przebieg, jak i rokowanie są w tej grupie znamienne gorzej, a śmiertelność z powodu MCC przekracza 50%. Rak z komórek Merkla stanowi przyczynę 4% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami skóry u pacjentów po przeszczepieniach nerek [1, 3, 4].

CEL PRACY

Celem pracy jest opisanie 3 chorych po transplantacjach nerek, u których rozwinął się MCC. W artykule przedstawiono zasadnicze różnice etiologiczne, kliniczne i histopatologiczne w przebiegu MCC między chorymi przyjmującymi przewlekłe leczenie immunosupresyjne a populacją ogólną.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

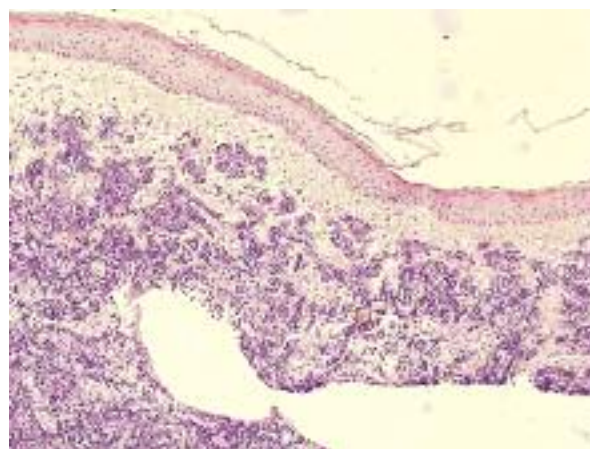
Chory 69-letni, po dwóch przeszczepieniach nerki (7 czerwca 1975 roku i 24 czerwca 1986 roku), zgłosił się do Kliniki Dermatologii w maju 1995 roku z powodu guzka w okolicy brwi. Chory 3 miesiące wcześniej zauważył zmianę, która stopniowo rosła, nie dając żadnych dolegliwości subiektywnych. W dniu pierwszej wizyty stwierdzono czerwony guzek wielkości 1,2 cm, gładki, dobrze odgraniczony od skóry zdrowej i lekko naciekający podłoże. Chorego skierowano do chirurgicznego usunięcia zmiany. W badaniu histopatologicznym rozpoznano MCC (ryc. 1.). Głębokość naciekania przekraczała 1,5 cm. Zaobserwowano również komórki raka w linii cięcia. Po docięciu 1 cm marginesu uzyskano brzegi wolne od naciekania przez nowotwór. Chory miał II fototyp skóry według klasyfikacji Fitzpatricka, z dużą kumulacją promieniowania ultrafioletowego w ciągu życia. Od 1990 roku przyjmował przewlekłe acytretynę (10–20 mg/dobę) z powodu licznych raków płaskonabłonkowych skóry (24 ogniska w latach 1989–1994) i dwóch raków podstawnkomórkowych. Po rozpoznaniu MCC u pacjenta zredukowano dawkę przyjmowanych leków immunosupresyjnych – azatiopryny (ze 100 mg do 50 mg) i cyklosporyny (ze 150 mg do 100 mg) oraz usunięto regionalne węzły chłonne. Nie wykonano badania węzła wartownika. Pacjent nie otrzymał innej terapii dodatkowej. Chory pozostaje pod stałą opieką dermatologiczną, jest konsultowany regularnie co 3 miesiące i dotychczas nie stwierdzono dalszej progresji choroby.

Przypadek 2.

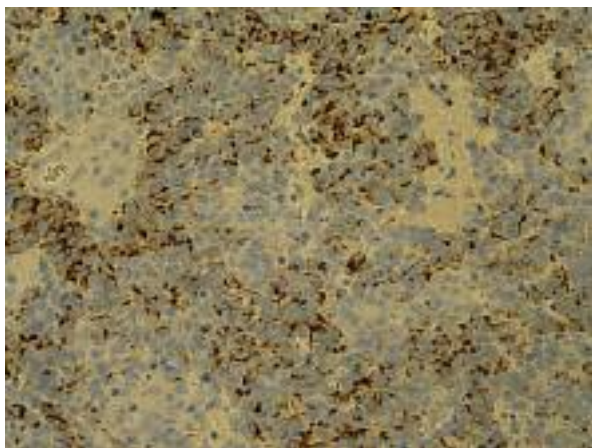
Kobieta 72-letnia, po przeszczepieniu nerki w styczniu 1982 roku, zgłosiła się do dermatologa w czerwcu 1998 roku z powodu szybko rosnącej, czerwono-brązowej zmiany na skórze czoła. W badaniu fizykalnym stwierdzono guzek o średnicy 3 cm, gładki z teleangiektazjami na powierzchni i lekkim naciekaniem podłoża. Pacjentka miała I fototyp skóry według klasyfikacji Fitzpatricka, z dużą kumulacyjną dawką promieniowania ultrafioletowego. Nie obserwowano u niej wcześniej zmian nowotworowych skóry. Chorą skierowano do usunięcia chirurgicznego guza z szerokim 1-centymetrowym marginesem. W badaniu histopatologicznym rozpoznano MCC. W badaniu metodą tomografii komputerowej stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz płuc. Nie przeprowadzono limfadenektomii zajętych węzłów chłonnych. Zredukowano znamienne dawki leków immunosupresyjnych – cyklosporyny (ze 150 mg do 100 mg) i azatiopryny (ze 100 mg do 50 mg). Pacjentka w październiku 1998 roku zmarła z powodu przerzutów MCC.

Przypadek 3.

Chory 79-letni, po przeszczepieniu nerki w 1994 roku, był konsultowany na oddziale dermatologii w 2002 roku z powodu guza wielkości 1,5 cm na prawym skrzydełku nosa. Początkowo zmianę rozpoznano klinicznie i histopatologicznie jako rak płaskonabłonkowy. Po konsultacji onkologicznej u chorego zastosowano napromienianie dawką 33 Gy w 15 frakcjach na okolicę łoży po usunięciu guza. Mężczyznę ponownie hospitalizowano na oddziale onkologii w 2005 roku z powodu znacznego powiększenia szyjnych węzłów chłonnych po stronie prawej. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego



Rycina 1. Typowy obraz histopatologiczny raka z komórek Merkla. Gniazdowaty i lity układ komórek o skąpej cytoplazmie
Figure 1. Typical histopathological picture of Merkel cell carcinoma. Cluster and solid arrangement of cells with scanty cytoplasm



Rycina 2. Typowy obraz raka z komórek Merkla, z ekspresją cytokeratyny 20 w postaci odczynu cytoplazmatycznego
Figure 2. Typical Merkel cell carcinoma, presenting cytoplasmic cytokeratin 20 expression

rozpoznano MCC. Okolicę napromieniano dawką 44 Gy w 15 frakcjach na obszarze $8,5 \times 18,5$ cm, stosując wiązkę 6 MeV. Chory zmarł w 2006 roku z powodu przerzutów do płuc. Zmianę z nosa zwerfikowano za pomocą badania immunohistochemicznego na cytokeratynę (CK20), w którym potwierdzono pierwotne ognisko MCC (ryc. 2).

OMÓWIENIE

Chorzy po przeszczepieniach narządów poddawani przewlekłej immunosupresji są grupą szczególnie narażoną na rozwój nowotworów skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy, czerniak czy mięsak Kaposiego. Dotyczy to również MCC, który jest bardzo rzadki w populacji ludzi zdrowych, natomiast wśród pacjentów po transplantacji nerek współczynnik zachorowalności jest znacznie większy [3, 5, 6]. Dane z piśmiennictwa dotyczące częstości rozwoju MCC u chorych po przeszczepieniach narządowych nie są jednoznaczne. Można spotkać doniesienia aż o 5-krotnym wzroście zachorowań na ten nowotwór w omawianej populacji chorych. W badaniach przeprowadzonych przez *Cincinnati Tumor Registry* (lata 1968–1998) w grupie 10 955 pacjentów po transplantacjach odsektek zachorowań na nowotwory skóry sięgał 40% [7, 8]. Według danych IPITTR (*Israel Penn International Transplant Tumor Registry*) 0,9% nowotworów, które rozwijają się u pacjentów po transplantacji narządów, stanowi MCC [8].

Najprawdopodobniej etiologia MCC jest wieloczynnikowa. Jednym z podstawowych czynników ryzyka jest leczenie immunosupresyjne. Zazwyczaj biorcy przeszczepów nerek mają schematy immunosupresji oparte na kilku lekach. Wykazano większy

wpływ czasu trwania terapii niż dawki leku na rozwój MCC. W przedstawionych przypadkach pacjenci przyjmowali azatioprynę oraz cyklosporynę, które mają udowodniony wpływ na rozwój tego nowotworu. Potwierdzeniem tak dużej roli niedoborów odpornościowych w rozwoju MCC jest fakt jego częściowej regresji po redukcji dawek leków immunosupresyjnych [7, 9]. Poza stanami niedoborów immunologicznych wśród czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu wymienia się ekspozycję na promieniowanie słoneczne, promieniowanie ultrafioletowe typu A czy kontakt z arsenem.

Tak duża częstość zachorowań na MCC u pacjentów z niedoborami immunologicznymi może sugerować tło infekcyjne tego schorzenia. Obecnie prowadzone są badania nad rolą w etiopatogenezie MCC infekcji wirusem z rodziny poliowirusów, który nazwano *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV lub MCV). Wykazano znacznie większe rozpowszechnienie tego wirusa wśród osób z MCC niż w populacji ludzi zdrowych. W badaniu przeprowadzonym przez grupę Fenga i wsp. wykazano u 8 z 10 pacjentów chorujących na MCC obecność wirusa MCV [10].

Rak Merkla w grupie chorych po przeszczepieniach narządów charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem niż w populacji pacjentów bez zaburzeń immunologicznych. Zazwyczaj w momencie rozpoznania chorych kwalifikuje się do II lub III stadium choroby. Średnia wieku w tej grupie osób jest zazwyczaj mniejsza – niemal połowa pacjentów w momencie diagnozy ma mniej niż 50 lat. Wcześniej dochodzi również do progresji w postaci przerzutów odległych. Szacowany średni czas rozwoju tego nowotworu to około 6,9 roku. U mężczyzn MCC rozwija się niemal 2-krotnie częściej, co może być jednak związane z większą liczbą pacjentów płci męskiej poddawanych przeszczepieniom narządowym. Lokalizacja nowotworu u tych osób jest podobna jak w populacji ludzi immunokompetentnych, natomiast zdarzają się przypadki rozwoju mnogich zmian nowotworowych. W tej grupie chorych również często dochodzi do współistnienia MCC z innymi nowotworami, takimi jak: rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy czy rak Bowena [1, 4, 11–13].

Dane z piśmiennictwa wskazują także na pewne różnice histopatologiczne w budowie MCC u chorych poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. W jednej z publikacji przedstawiono 2 pacjentów po transplantacjach narządowych, u których komórki MCC wykazywały znaczny epidermotropizm. Zjawisko to rzadko występuje u ludzi immunokompetentnych. Ponadto w badaniu histopatologicznym, oprócz cech typowych dla MCC, obecne były również cechy charakterystyczne dla choroby Bowena [6, 14].

Rokowanie w przebiegu MCC u pacjentów poddawanych immunosupresji jest znacznie gorsze niż w populacji ogólnej. U 1/3 chorych dochodzi do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych do wątroby, kości i płuc. U prawie połowy osób współistnieją inne zmiany nowotworowe, a śmiertelność z powodu MCC jest w omawianej populacji znacznie większa niż w populacji ogólnej. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez IPITTR w 45-osobowej grupie pacjentów po transplantacjach narządowych 5-letnie przeżycie wyniosło jedynie 46% [1, 5, 7, 14].

PODSUMOWANIE

Ryzyko rozwoju MCC jest znamienne większe, a rokowanie gorsze w grupie chorych po przeszczepieniach narządowych niż w populacji ogólnej. Należy więc zwrócić szczególną uwagę na działania profilaktyczne w omawianej populacji. Pełna profilaktyka MCC powinna polegać na regularnej kontroli dermatologicznej, z oglądaniem całej powierzchni skóry, co 6–12 miesięcy, a także na zastosowaniu specjalnej ochrony przeciwko promieniowaniu ultrafioletowemu. Potwierdzenie etiologii wirusowej MCC u pacjentów po przeszczepieniach narządowych umożliwia rozszerzenie profilaktyki poprzez zastosowanie szczepień. Takie działanie pozwoliłoby na zmniejszenie zachorowalności na ten szczególnie agresywny nowotwór wśród osób po przeszczepieniach narządów, które są znacznie bardziej na nią narażone.

Wśród chorych stosujących inhibitory kalcyneury (cyklosporyna, takrolimus) potencjalnego działania profilaktycznego można poszukiwać w zamiastie tych leków na leki z grupy inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus). Dotychczas po takim działaniu potwierdzono znamiennej redukcję ogólnej liczby zachorowań na nowotwory skóry, jest jednak zbyt mało danych, aby ocenić wpływ tego postępowania na przebieg i rokowanie w MCC [15].

Piśmiennictwo

1. **Kanitakis J.:** Merkel cell carcinoma. [w:] *Skin cancer after organ transplantation*. S.T. Rosen, E. Stockflecht, U. Class (red.). Springer US Boston, 2009, 329-341.
2. **Thomas V.D., Aasi S.Z., Wilson L.D., Leffell D.J.:** Cancer of the skin. [w:] *Cancer, principles and practice of oncology*. V.T. DeVita, S.L. Theodore, S.A. Rosenberg (red.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008, 1863-1887.
3. **Głombiowska M., Imko-Walczyk B., Jaśkiewicz J., Biernat W., Dębiska-Ślizień A., Rutkowski B. i inni:** Rak z komórek Merkla ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie. *Nowotwory J Oncol* 2010, 60, 554-559.
4. **Penn I.:** Merkel's cell carcinoma in organ recipients, report of 41 cases. *Transplantation* 1999, 68, 1717-1721.
5. **Buell J.F., Trofe J., Hanaway M.J., Beebe T.M., Gross T.G., Alloway R.R.:** Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc* 2002, 34, 1780-1781.
6. **Kanitakis J., Euvrard J., Chouvet B., Butnarr A.C., Claudy A.:** Merkel cell carcinoma in organ-transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. *J Cutan Pathol* 2006, 33, 686-694.
7. **Goopu 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.
8. **Euvard S., Kanitakis J., Claudy A.:** Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am J Canc* 2002, 1, 109-120.
9. **Matichard E., Descamps V., Grossin M., Genin R., Bouvet E., Crickx B.:** Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002, 146, 671-673.
10. **Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.:** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1100.
11. **Urbatsch A., Sams W.M., Urist M.M., Sturdivant R.:** Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 289-291.
12. **Plunkett T.A., Harris A.J., Ogg C.S., MacDonald D.M., Harper P.G.:** The treatment of Merkel cell carcinoma and its association with immunosuppression. *Br J Dermatol* 1998, 139, 345-346.
13. **Piccioletto F., Basolo B., Massara C., Aloï F., Segoloni G., Quarello F.:** Tumori cutanei rari in pazienti con trapianto d'organo: nostra esperienza personale e revisione della letteratura. *Giorn Ital Dermatol Venereol* 2000, 135, 597-605.
14. **Imko-Walczyk B., Ankudowicz A., Jaśkiewicz J., Lizakowski S., Dębiska-Ślizień A., Rutkowski B.:** Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. *Przeł Dermatol* 2011, 98, 1-13.
15. **Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y., Hanto D.W., Kahan B.D.:** Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005, 80, 883-889.

Otrzymano: 8 VI 2011 r.

Zaakceptowano: 12 VIII 2011 r.