

Rak łojowy u chorych poddanych przewlekłej immunosupresji

Sebaceous carcinoma in patients on long-term immunosuppressive treatment

Anna Kryś^{1,2}, Beata Imko-Walczuk^{2,3}, Sławomir Lizakowski⁴, Alicja Dębska-Ślizień⁴, Bolesław Rutkowski⁴,
Wojciech Biernat⁵

¹Oddział Dermatologii, Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Koszalinie

²Pomorskie Centrum Traumatologii w Gdańsku

³Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu

⁴Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatoł 2014, 101, 60–64

DOI: 10.5114/dr.2014.41073

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

transplantacja, immunosupresja,
nowotwory skóry,
rak z gruczołów łojowych.

KEY WORDS:

transplantation,
immunosuppression,
skin cancers,
sebaceous gland carcinoma.

Rak łojowy (ang. *sebaceous carcinoma*, *sebaceous gland carcinoma* – SC) jest rzadkim, ale bardzo agresywnym nowotworem nabłonkowym skóry, który wykazuje różnicowanie łojowe. W grupie szczególnego ryzyka zachorowania na ten nowotwór znajdują się osoby narażone na długotrwałą ekspozycję słoneczną oraz poddane długotrwałej immunosupresji. Nowotwór ten został po raz pierwszy opisany w 1891 roku. Stanowi on mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych skóry oraz 1–5% wszystkich nowotworów występujących na powiekach, które są najczęstszym miejscem pojawienia się tego guza. Punktem wyjścia SC w tej lokalizacji są zazwyczaj gruczoły tarczkowe lub gruczoły Zeissa. Wyodrębnia się pozaoczne postaci skórno SC ze względu na odrębność histogenetyczną i odmienne rokowanie. W większości przypadków chorują kobiety pomiędzy 60. a 80. rokiem życia, jednak SC może wystąpić u osób w każdym wieku, nawet u dzieci. Klinicznie SC najczęściej występuje jako niewielki, wolno rosnący, niebolesny i twardy guzek, czasami jako żółtawa płytka lub owrzodzenie. Rak może nawracać miejscowo lub dawać odległe przerzuty. Częstość występowania nawrotów, które obserwuje się najczęściej w ciągu pierwszych 5 lat choroby, mieści się w granicach od 9% do 36%. Podstawową metodą terapii SC jest leczenie chirurgiczne (jeżeli to możliwe – chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa). Przerzuty występują u 14–25% pacjentów. Mogą one zajmować miejscowe węzły chłonne, a odległy rozsiew może obejmować wątrobę, płuca, kości i mózg. Śmiertelność wynosi około 22%, a wystąpienie przerzutów zwiększa ją do 50% w ciągu 5 lat.

ABSTRACT

Sebaceous carcinoma (sebaceous gland carcinoma – SC) is a very aggressive malignant skin tumor that arises from the epithelium of sebaceous glands. Sun exposure and long-term immunosuppression, mainly in organ transplant recipients, are the most common risk factors. The tumor was first well described by Allaire in 1891. Sebaceous carcinoma is rare and accounts for less than 1% of all cutaneous malignancies and from 1% to 5.5% of all eyelid malignancies. The most common localization is the eyelids, where it derives from the Meibomian and Zeiss glands. Most cases occur in woman between 60 and 80 years of age, but the

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Anna Kryś
ul. Szara 9/67
80-116 Gdańsk

tumor can be seen at any age, even in childhood. It appears mostly as a small, slowly growing, painless and firm mass, sometimes as a small yellowish plaque or ulceration. SC has a tendency for local recurrence and distant metastases. The local recurrence rate ranges from 9 to 36% and tends to appear within the first 5 years from diagnosis. The most effective method of treatment is surgical excision (Mohs' microsurgical excision if it is possible). The rate of metastases is about 14-25%. The sites of metastases are usually lymph nodes, liver, lungs, bones, and brain. The mortality rate is about 22% but it increases to 50% at 5 years in patients with metastatic disease.

WPROWADZENIE

Rak łojowy (ang. *sebaceous carcinoma*, *sebaceous gland carcinoma* – SC) jest złośliwym nowotworem, który historycznie wyodrębniano jako postać oczną i pozaoczną. Wykazuje on zróżnicowanie łojowe, jednak stopień dojrzałości tego zróżnicowania bywa różnie wyrażony. Po raz pierwszy został opisany przez Allaire'a w 1891 roku (wg [1]). W grupie szczególnego ryzyka znajdują się osoby z długotrwałą ekspozycją słoneczną w wywiadzie oraz poddane długotrwałej immunosupresji, głównie chorzy po przeszczepieniach narządowych [1-3].

EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA

Rak łojowy stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych skóry [4-6], w związku z czym uznawany jest za nowotwór pojawiający się rzadko. Ryzyko rozwoju SC u pacjentów po przeszczepieniu nerki nie jest jeszcze dokładnie oszacowane, jednak większość autorów sugeruje, że jest ono 5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [1]. Większość pacjentów, u których występuje rak gruczołów łojowych, jest w wieku średnim lub starszym. Średni wiek występowania SC u osób poddawanych immunosupresji jest niższy niż u pacjentów w populacji ogólnej. U chorych na SC po przeszczepie nerki średnia wieku wynosi około 60 lat. Większość guzów pojawia się u kobiet pomiędzy 60. a 80. rokiem życia, ale nowotwór może wystąpić w każdym wieku, nawet u dzieci [7-10].

Istnieje kilka czynników, które mogą się przyczynić do rozwoju SC. Najbardziej istotny wpływ na występowanie tego nowotworu mają osłabienie systemu odpornościowego i ekspozycja na słońce. Osłabienie systemu odpornościowego zwiększające ryzyko zachorowania na SC występuje najczęściej w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności i w przebiegu nowotworów, a także w czasie stosowa-

nia leków immunosupresyjnych po przeszczepieniach narządowych lub w leczeniu schorzeń autoimmunologicznych, takich jak reumatologiczne zapalenie stawów, łuszczyca czy toczeń rumieniowaty układowy [10-13]. Do leków immunosupresyjnych o udowodnionym wpływie na zwiększenie częstości występowania SC należą cyklosporyna, azatiopryna i prednizon. Wpływ dawki leku na zwiększone ryzyko powstania SC potwierdzają obserwacje kliniczne, które wskazują na regresję guza u chorych po jej redukcji. Na podstawie analizy opisanych przypadków SC u chorych po przeszczepach narządów można stwierdzić, że guz ten charakteryzuje się gorszym przebiegiem i rokowaniem niż u osób immunokompetentnych. Na jedną z przyczyn takiego stanu wskazują badania przeprowadzone przez Harwood i wsp. [3], które wykazały niestabilność mikrosatelitarną i utratę ekspresji białka MSH2 (ang. *mutS protein homolog2-MSH2*) u pacjentów chorujących na SC będących biorcami narządowymi. Niestabilność mikrosatelitarna ściśle koreluje z utratą ekspresji genu hMSH2, który koduje białko uczestniczące w naprawie błędnie sparowanych zasad powstających podczas replikacji DNA, co objawia się zmianami w wielkości alleli mikrosatelitarnych guza w porównaniu z tkanką prawidłową [3, 14]. Sugeruje się na podstawie badań klinicznych, że leki immunosupresyjne, głównie azatiopryna, mogą powodować powyższe mutacje i tym samym predysponować do rozwoju SC [13].

Czas od transplantacji oraz płeć pacjenta również wpływają na częstość występowania SC. Zauważono, że u 80% chorych nowotwór ten występował w okresie krótszym niż 10 lat po przeszczepie, u pozostałych 20% SC pojawił się nawet 28 lat po przeszczepie. Rak łojowy występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, również w populacji chorych po przeszczepieniach [7, 11, 12].

Wydaje się, że dodatkowym czynnikiem wpływającym na rozwój SC może być radioterapia. Potwierdza to fakt rozpoznawania SC w młodym wieku



Rycina 1. Rak łojowy na skórze czoła u chorego po przeszczepieniu serca

Figure 1. Sebaceous carcinoma of the skin on the forehead in a patient after heart transplantation

w wyniku naświetlań promieniowaniem jonizującym w okresie dziecięcym.

Rak z gruczołów łojowych stanowi również składową zespołu Muira-Torre'a (ang. *Muir-Torre syndrome* – MTS). W przebiegu tego zespołu występują rodzinne raki jelita grubego, macicy, żołądka, jajników, jelit, dróg moczowych, wątroby, dróg żółciowych. Jednocześnie u chorych z tym zespołem stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju SC, który jest często jego pierwszym objawem [7, 11, 12].

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny SC bywa bardzo zróżnicowany. U pacjentów po przeszczepach narządowych jest on zbliżony do obserwowanego w populacji ogólnej. Podobnie jak u osób immunokompetentnych zmiany chorobowe są zazwyczaj zlokalizowane w obrębie głowy i szyi – 49%, na ramionach – 45%, i na tułowiu – 15%. Najczęstszym miejscem występowania SC są powieki, gdzie powstaje on z gruczołów Meiboma i Zeissa oraz gruczołów wokół mieszków włosowych. Nowotwór ten około trzy razy częściej stwierdza się na powiece górnej niż na powiece dolnej [4, 7]. Należy jednak pamiętać, że SC może pojawić się w dowolnej lokalizacji. Ponieważ rak ten powstaje z gruczołów łojowych w skórze, dlatego może wystąpić na twarzy, szyi, ramionach, nogach, w uszach i na narządach płciowych [7, 14, 15]. Odnotowano również rozwój SC ze znamienia łojowego w obrębie skóry owłosionej głowy [4, 6, 7].

Rak łojowy zazwyczaj występuje jako mała, powoli rosnąca, bezbolesna i głęboko drążąca masa, czasami jako mała żółtawa płytka lub owrzodzenie [8] (ryc. 1).

Zmiana może krwawić – objaw ten odnotowano u około 30% chorych [7, 11, 12]. Guz może spowodować zaburzenia widzenia oraz utratę rzęs. Początkowo SC może imitować wiele innych stanów zapalnych w ob-

rzebie oka, takich jak: gradówka, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie gruczołu tarczowego, oraz nowotwory, takie jak rak podstawnokomórkowy lub rak kolczystokomórkowy [16].

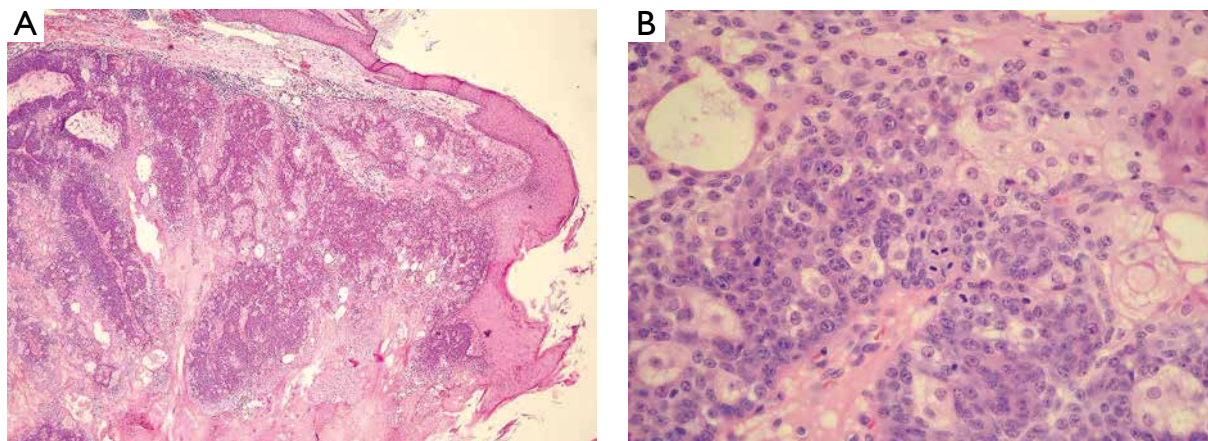
Z powodu stosunkowo zróżnicowanego obrazu klinicznego i trudnego diagnostycznie obrazu histopatologicznego rozpoznanie jest często bardzo opóźnione w czasie. Dlatego każdy stan zapalny oka, szczególnie zapalenie spojówek lub gradówka, które nie ulegają poprawie w ciągu 3 miesięcy, powinien być poddany biopsji [12].

PATOMORFOLOGIA RAKA ŁOJOWEGO

Histopatologicznie rak łojowy jest zmianą morfologicznie asymetryczną, wykazującą utkanie zrazikowe. Stopień zróżnicowania guza może być różny, ale cechą łączącą nowotwory z tego spektrum jest występowanie różnicowania łojowego. Objawia się ono obecnością sebocytów, owalnych komórek o piankowej cytoplazmie, z centralnie położonym jądrem. Liczba sebocytów może być różna, w zależności od stopnia dojrzałości guza. W nowotworach odróżnicowanych mogą być one pojedyncze i wymagać różnicowania z rakiem płaskonabłonkowym lub rakiem podstawnokomórkowym. W guzach wysoko dojrzałych są one liczne i mogą być błędnie rozpoznane jako gruczolaki lub rozrosty gruczołów łojowych. Istotną cechą zmian złośliwych, poza asymetrią wzrostu guza, jest obecność pleomorfizmu komórkowego oraz aktywność mitotyczna [4, 5, 17, 21] (ryc. 2.). Specjalną postacią, która wymaga uwzględnienia zespołu MTS, jest wariant torbielowy SC.

LECZENIE

Terapią z wyboru raka z komórek gruczołów łojowych jest wycięcie chirurgiczne zmiany z szerokim marginesem oraz usunięcie zmienionych regionalnych węzłów chłonnych. Istnieją różne opinie dotyczące zastosowania dodatkowej terapii pooperacyjnej, czyli napromieniania lub chemioterapii. Wiele czynników musi być wziętych pod uwagę w celu ustalenia najlepszego dla pacjenta programu leczenia. Należy uwzględnić: wiek pacjenta, ogólny stan zdrowia oraz lokalizację zmian [22]. Chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa, czyli precyzyjne usuwanie zmian przy kontroli onkologicznej brzegów usuwanych tkanek, jest również standardowo stosowana w terapii SC. Umożliwia to leczenie z maksymalnym oszczędzeniem zdrowych tkanek, co ma największe znaczenie w takich lokalizacjach, jak powieki. Standardowo jednak duże guzy powinny być wycinane chirurgicznie z szerokim marginesem.



Rycina 2. *Sebaceous carcinoma*. Rak łojowy rozwija się w kontakcie z naskórkiem i stwierdza się naciekający typ wzrostu (A), umiarkowanego stopnia atypię jądrową i liczne figury podziału (B)

Figure 2. *Sebaceous carcinoma develops in contact with the epidermis showing invasive growth pattern (A), moderate nuclear atypia and numerous mitoses (B)*

Jeżeli usunięcie chirurgiczne guza nie jest możliwe, można zastosować głęboką kriochirurgię [23].

Przerzuty SC leczy się chirurgicznie z adiuwantową radioterapią lub chemioterapią. Najczęstszymi schematami sugerowanymi w terapii tego nowotworu są: 6 cykli cisplatyną, gemcytabiną lub kombinacją karboplatyny i 5-fluorouracylu. Radioterapia, ze względu na jej przypuszczalną rolę w rozwoju SC, powinna być rozważana jako leczenie paliatywne tylko u pacjentów, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego [11, 12, 17].

ROKOWANIE

Pacjenci poddawani przewlekłej immunosupresji to w większości osoby po przeszczepach narządów, z których największą grupę stanowią chorzy po przeszczepie nerek (93%), wątroby (4%) i serca (4%) [1].

Rak ma tendencję do miejscowych nawrotów i przerzutów odległych. Częstość występowania nawrotów miejscowych mieści się w granicach od 9% do 36%. Zazwyczaj występują one w ciągu pierwszych 5 lat od wyleczenia ogniska pierwotnego. Przerzuty do innych narządów stwierdza się u około 14–25% pacjentów, w każdej z postaci raka z komórek gruczołowych, zarówno w ocznej, jak i pozaocznej. Głównie są to przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz wątroby, płuc, kości i mózgu. Śmiertelność w SC wynosi około 22%. Śmiertelność u chorych z przerzutami wzrasta do 50% w ciągu 5 lat [7, 11, 12].

PODSUMOWANIE

Rak łojowy jest nowotworem złośliwym dość rzadko występującym w populacji osób zdrowych, natomiast w populacji chorych po przeszczepach narządowych stwierdza się zwiększone ryzyko wy-

stępowania tego nowotworu. W piśmiennictwie opisano dotychczas co najmniej 10 takich przypadków.

Ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi tego nowotworu są stany obniżonej odporności, zwłaszcza komórkowej. Do leków immunosupresyjnych o udowodnionym wpływie na występowanie SC należą m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Rolę wpływu dawki leków immunosupresyjnych na progresję guza potwierdzają obserwacje dotyczące regresji guza po jej redukcji. Poza SC u biorców narządów mogą występować również inne nowotwory, głównie: rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, czerniak, mięsak Kaposiego i rak prostaty. Wydaje się, że problemy w diagnostyce klinicznej i histopatologicznej powodują zaniżenie wskaźnika zachorowalności na SC zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród biorców narządów. Rak łojowy ma znacznie gorszy przebieg oraz rokowanie u chorych po przeszczepach narządowych niż u chorych immunokompetentnych. W tej pierwszej grupie osób wymagana jest dokładna kontrola dermatologiczna w celu rozpoznania wszystkich nowotworów skóry we wczesnej fazie, szczególnie tych o złym rokowaniu.

Piśmiennictwo

1. Harwood C.A., Proby C.M., Rino C.: Appendageal malignancies. [w:] Skin cancer after organ transplantation. The SCOPE Collaborative Group (red.), Springer, New York, 2009, 353-374.
2. Kass L.G., Hornblase A.: Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Surv Ophthalmol* 1989, 33, 477-490.
3. Harwood C.A., Swale V.J., Bataille V.A., Quinn A.G., Ghali L., Patel S.V. i inni: An association between sebaceous carcinoma and microsatellite instability in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 246-253.
4. Rao N.A., Hidayat A.A., McLean I.W., Zimmerman L.E.: Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: a clinicopatho-

- logic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol* 1982, 13, 113-22.
5. **Kwitko M.L., Boniuk M., Zimmerman L.E.:** Eyelid tumors with reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. Incidence and errors in diagnosis. *Arch Ophthalmol* 1963, 69, 693-697.
 6. **Ni C., Searl S.S., Kuo P.K., Chu F.R., Chong C.S., Albert D.M.:** Sebaceous cell carcinomas of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin* 1982, 22, 23-61.
 7. **Nelson B.R., Hamlet R., Gillard M.:** Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 1-15.
 8. **Wick M.R., Goellner J.R., Wolfe J.T. 3rd, Su W.P.:** Adnexal carcinoma of the skin. II Extraocular sebaceous carcinomas. *Cancer* 1985, 56, 1163-1172.
 9. **Weadon D.:** Skin pathology. Churchill Livingstone, London, 1998, 727-728.
 10. **Elder D., Elenitsas R., Ragsdale B.D.:** Tumors of the epidermal appendages. [w:] *Lever's histopathology of the skin*. D. Elder, R. Elenitsas, C. Jaworsky (red.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 2005, 768-769.
 11. **Blake P.W., Bradford P.T., Devesa S.S., Toro I.R.:** Cutaneous appendageal carcinoma incidence and survival patterns in the United States: a population-based study. *Arch Dermatol* 2010, 146, 625-632.
 12. **Martinelli P.T., Cohen P.R., Schulze K.E.:** Sebaceous carcinoma. [w:] *Skin cancer*. K. Nouri (red.) McGraw Hill Medical, United States, 2008, 240-249.
 13. **Mudhar H.S., Parsons M.A., Farr R., Ford A., Gudgeon P., Collins C. i inni:** Steatosebocystadenoma: a novel cystic sebaceous neoplasm in an immunosuppressed individual. *Histopathology* 2005, 47, 429-441.
 14. **Gomes C.C., Lacerda J.C., Pimenta F.J., do Carmo M.A., Gomez R.S.:** Intraoral sebaceous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007, 264, 829-832.
 15. **Jacobs D.M., Sandles L.G., Leboit P.E.:** Sebaceous carcinoma arising from Bowen's disease of the vulva. *Arch Dermatol* 1986, 122, 1191-1193.
 16. **Tan O., Ergen D., Arslan R.:** Sebaceous carcinoma on the scalp. *Dermatol Surg* 2006, 32, 1290-1293.
 17. **LeBoit P.E., Burg G., Weedon D.:** WHO classification of tumours. *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC, Lyon, 2006.
 18. **Ansai S., Hashimoto H., Aoki T., Hozumi Y., Aso K.:** A histochemical and immunohistochemical study of extra-ocular sebaceous carcinoma. *Histopathology* 1993, 22, 127-133.
 19. **Ansai S., Hozumi Y., Kondo S.:** An immunohistochemical study of BCA-225 in various skin cancers. *J Dermatol* 1994, 21, 204.
 20. **Sugiki H., Ansai S., Imaizumi T., Hozumi Y., Kondo S.:** Ocular sebaceous carcinoma. Two unusual cases, and their histochemical and immunohistochemical findings. *Dermatology* 1996, 192, 364-367.
 21. **Steffen C., Ackerman A.B.:** Neoplasms with sebaceous differentiation. Lea and Febiger, Philadelphia, 1994.
 22. **Ghosh S.K., Bandyopadhyay D., Gupta S., Chatterjee G., Ghosh A.:** Rapidly growing extraocular sebaceous carcinoma occurring during pregnancy: a case report. *Dermatol Online J* 2008, 14, 8.
 23. **Thomas R.M., Amonette R.A.:** Mohs micrographic surgery. *Am Fam Physician* 1998, 37, 135-142.

Otrzymano: 10 XII 2013 r.

Zaakceptowano: 27 I 2014 r.