

Плоскоклеточный рак кожи после трансплантации сердца: клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, М.А. Огнерубова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Актуальность. Пациенты после трансплантации паренхиматозных органов имеют высокий риск развития немеланомных опухолей кожи. Среди них больные после трансплантации сердца склонны к более высокой частоте развития злокачественных опухолей кожи. Это обусловлено проведением интенсивной иммуносупрессивной терапии. Причем наиболее распространенным гистологическим вариантом является плоскоклеточный, а затем и базальноклеточный рак. Клинически эти опухоли имеют более агрессивное течение, включая частоту рецидивирования и метастазирования, а также склонность к первичной множественности.

Материалы и методы. Мы представляем клинический случай первично-множественного плоскоклеточного рака с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у пациента после трансплантации сердца.

Результаты. Пациенту 67 лет в сентябре 2018 г. по поводу ишемической кардиомиопатии успешно выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В последующем проводилась иммуносупрессивная терапия, включая такролимус в комбинации с микофенолатом мофетилем и преднизолоном. В мае 2022 г. на коже лопаточной области справа появилась плотная опухоль с изъязвлением. Через некоторое время на коже теменной области слева, задней поверхности ушной раковины и затылочной области слева появились аналогичные опухоли. Позднее пациент обнаружил плотную безболезненную опухоль в области угла нижней челюсти слева. При обследовании в онкодиспансере произведена биопсия опухоли кожи лопаточной области, соскобы с опухолей и аспирационная биопсия подчелюстных лимфоузлов. При гистологическом и цитологическом исследовании во всех образованиях установлен плоскоклеточный ороговевающий рак с метастазами в подчелюстные лимфоузлы. По данным дополнительных методов обследования признаков прогрессирования не обнаружено. Установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак кожи: лопаточной области справа – стадия III cT3N0M0, теменной области слева – стадия II cT2N0M0, затылочной области – стадия I cT1N0M0, ушной раковины слева – стадия IV cT1N2M0. С учетом локализации опухолей выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения опухолей лопаточной и теменной областей. На метастатически пораженные лимфоузлы проведена лучевая терапия. Через 6 мес обнаружен рецидив опухоли в зоне облучения.

Заключение. После трансплантации сердца плоскоклеточный рак кожи является распространенным гистологическим вариантом. Чаще он поражает кожу головы и шеи с метастазами в регионарные лимфоузлы, склонен к рецидивированию. Основным методом лечения является хирургический и лучевая терапия.

Ключевые слова: трансплантация сердца, рак кожи, плоскоклеточный вариант, лечение, прогноз

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Огнерубова М.А. Плоскоклеточный рак кожи после трансплантации сердца: клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(2):253–256. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202298

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Реципиенты трансплантированных органов подвержены значительно повышенному риску развития злокачественных опухолей. Причем немеланомный рак кожи (НРК) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО). Частота его развития у реципиентов сердца и легких, по данным различных авторов, весьма вариабельна. Она составляет 41% через 5 лет и 67% через 10 лет, а для плоскоклеточного рака – 33 и 62% соответственно [1, 2].

Среди них плоскоклеточный вариант опухоли встречается чаще всего [1, 3]. Базальноклеточный рак занимает 2-е место. Больные после трансплантации солидных органов длительно получают иммуносупрессивную терапию, которая рассматривается как фактор риска возникновения ЗНО [4, 5]. Как правило, эти опухоли протекают более агрессивно, включая более высокий, примерно на 8%, риск метастазирования, чем в общей популяции [3, 6].

Мы представляем клиническое наблюдение пациента, у которого после трансплантации сердца развился первично-множественный синхронный плоскоклеточный РК (ПРК) в лопаточной области и области головы.

Пациент П., 67 лет, поступил в хирургическое отделение с жалобами на наличие опухолей кожи в лопаточной, темен-

ной, ушной раковины слева и затылочной областях для оперативного лечения.

Из анамнеза известно, что сентябре 2018 г. по поводу ишемической кардиомиопатии ему выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В послеоперационном периоде пациент получал комбинированную иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, микофенолата мофетил и преднизолон на протяжении 1 года с последующим пожизненным приемом такролимуса и микофенолата.

В мае 2022 г. он обнаружил опухоль кожи с изъязвлением в лопаточной области справа. Обратился за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства. Назначена длительная местная терапия. Спустя 2 мес больной отметил появление опухолей в затылочной и левой теменной областях, а несколько позднее – на ушной раковине и в углу нижней челюсти слева. В последнее время стал отмечать увеличение размеров опухолей кожи.

В октябре 2022 г. обследован в онкологическом диспансере. При объективном исследовании в лопаточной области справа на коже имеется экзофитная опухоль размером 5×6 см, с распадом, дно ее покрыто некротическими массами, подвижность ограничена. Подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон – размерами 0,7×1,1 см эластической консистенции. На коже затылочной области имеется

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Marina A. Ognerubova – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Squamous cell carcinoma of the skin after cardiac transplantation: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Marina A. Ognerubova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Solid organ transplantation recipients have a high risk of non-melanoma skin tumors. Patients after heart transplantation are prone to a higher incidence of malignant skin tumors due to intensive immunosuppressive therapy. The most common histological type is squamous cell carcinoma, followed by basal cell carcinoma. These tumors have a more aggressive clinical course, including the frequency of recurrence and metastasis, and a tendency to multifocal lesions.

Materials and methods. We present a clinical case of primary multiple squamous cell carcinoma with metastatic lesions of regional lymph nodes in a patient after heart transplantation.

Results. A 67-year-old patient underwent an orthotopic heart transplant in September 2018 for ischemic cardiomyopathy. Subsequently, triple immunosuppressive therapy was administered, including tacrolimus combined with mycophenolate mofetil and prednisolone. In May 2022, a solid tumor with ulceration occurred on the skin of the right scapular region. After some time, similar tumors appeared on the skin of the temporal region on the left, the posterior surface of the auricle and the parietal region on the left. The patient later found a solid, painless tumor on the left jaw angle. As a part of the examination in the oncology dispensary, a biopsy of the scapular skin tumor, scrapings from tumors, and aspiration biopsy of the submandibular lymph nodes were performed. Histological and cytological studies of all neoplasms showed squamous cell keratinizing cancer with metastases to the submandibular lymph nodes. Additional examination methods showed no signs of progression. The diagnosis was made: primary multiple synchronous skin cancer: right scapular area, stage III, cT3N0M0; left parietal area, stage II, cT2N0M0; occipital area, stage I, cT1N0M0; left auricle, stage IV, cT1N2M0. Considering the localization of tumors, surgical treatment was performed, including of excision of tumors in the scapular and parietal regions. Radiation therapy was performed on lymph nodes with metastases. After 6 months, a tumor recurrence was detected in the irradiation area.

Conclusion. After heart transplantation, squamous cell carcinoma of the skin is common. Usually, it affects the scalp and neck with metastases to the regional lymph nodes and is prone to recurrence. The primary treatment method is surgical and radiation therapy.

Keywords: heart transplantation, skin cancer, squamous cell carcinoma, treatment, prognosis

For citation: Ognerubov NA, Ognerubova MA. Squamous cell carcinoma of the skin after cardiac transplantation: a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):253–256. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202298

экзофитная опухоль кожи размерами 0,6×1,5 см. В теменной области слева аналогичная опухоль размером 2,5×2 см. На задней поверхности ушной раковины слева определяется изъязвление кожи размером 0,7×1,5 см. У угла нижней челюсти слева определяется опухолевый конгломерат синюшно-багрового цвета размером 8×6 см, плотный, подвижность ограничена (рис. 1).

Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, при котором в области угла нижней челюсти слева определяется объемное образование средней эхогенности, солидной структуры, размером 45×52 мм, вокруг которого лоцируется кровоток.

Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки – очаговой патологии не выявлено. Произведена инцизионная биопсия опухоли кожи лопаточной области, соскобы с опухолей и аспирационная биопсия подчелюстных лимфоузлов. При гистологическом и цитологических исследованиях во всех образованиях установлен плоскоклеточный ороговевающий рак с метастазами в лимфоузлы.

Установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак кожи: лопаточной области справа – стадия III cT3N0M0, теменной области слева – стадия II cT2N0M0, затылочной области – стадия I cT1N0M0, ушной раковины слева – стадия IV cT1N2M0.

С учетом локализации опухолей выполнено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухолей лопаточной, затылочной и теменной областей. При гистологическом исследовании во всех препаратах – плоскоклеточный ороговевающий рак, удаленный в пределах здоровых тканей.

На метастатически пораженные лимфоузлы проведена лучевая терапия, суммарная очаговая доза 40 Гр.

Через 6 мес в зоне облучения диагностирован рецидив размером 1,5×2 см, плотный, неподвижный, с багровой кожей над ним. При цитологическом исследовании пунктата выявлены клетки недифференцированного рака.

Обсуждение

НРК – плоскоклеточный и базальноклеточный гистологические варианты – является наиболее распространенным ЗНО у реципиентов паренхиматозных органов. На долю этих вариантов приходится около 40% [7]. При этом относительно общей популяции риск развития плоскоклеточного и базальноклеточного варианта РК в 65–250 и 10–16 раз соответственно выше, что становится более значимой причиной смерти [2, 7–9].

Такая особенность развития злокачественных опухолей обусловлена наличием ряда факторов риска. К ним относятся прежде всего интенсивность и продолжительность иммуносупрессивной терапии [10], вид трансплантируемого органа [11, 12], возраст на момент трансплантации [7, 10, 13], генетические факторы [14]. Кроме того, показано, что наличие ПРК способствует развитию опухоли аналогичного гистологического варианта в других органах [15, 16].

Немеланомные опухоли кожи у реципиентов паренхиматозных органов протекают более агрессивно, с высокой частотой местного рецидивирования, развитием регионарных и отдаленных метастазов [17–19]. Причем смертность от РК у этих пациентов почти в 9 раз выше [20]. В представленном нами наблюдении через 6 мес в зоне облучения развился рецидив, подтвержденный морфологически.

Вопросы частоты развития немеланомных опухолей кожи, особенности клинического течения, диагностики, лечения и наблюдения у реципиентов с трансплантацией различных органов изучались в различных странах мира [1, 9, 19].

N. De Rosa и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного когорного исследования в Австралийском третичном центре по частоте развития НРК и факторам риска у реципиентов сердца и легких в Австралии за период с марта по декабрь 2016 г. С этой целью оценена когорта из 94 пациентов, перенесших трансплантацию сердца и легких [1]. Первичной конечной точкой было возникновение НРК.

Среди пациентов они отмечали преобладание мужчин. При этом средний возраст на момент трансплантации составил 51,9 года. Длительность латентного периода от транс-

Рис. 1. Больной П., 67 лет. ПРК: а – лопаточной области справа; б – теменной области слева; с – ушной раковины слева; д – метастазы в подчелюстные лимфатические узлы.
Fig. 1. Patient P., 67 years old. Squamous cell carcinoma: а – right scapular area; б – left parietal area; с – left auricle; д – submandibular lymph node metastases.



плантации до диагностики РК составила 8,4 года, а диагноза – от 0,4 до 27 лет. В представленном случае опухоли кожи появились через 44 мес. Посттрансплантационный РК выявлен у 61% больных. Вероятность развития плоскоклеточного рака после трансплантации сердца через 2, 5 и 10 лет составила 17, 33 и 62% соответственно.

Из исследованных факторов риска только пожилой возраст, наличие РК до трансплантации и курение были связаны с повышенным риском развития ПРК. Соотношение плоскоклеточного рака к базальноклеточной карциноме составило 2,8:1. В то же время тип кожи по Фитцпатрику от III до VI связан со сниженным риском возникновения НРК после трансплантации.

Авторы пришли к выводу, что в Австралии наблюдается самая высокая частота НРК у пациентов после трансплантации сердца и легких. Это обусловлено высоким бременем приема иммуносупрессивных препаратов и географией места проведения исследования – Австралия, где отмечается самая высокая частота в мире НРК [1].

Аналогичное проспективное когортное исследование проведено в Швейцарии с мая 2008 по июнь 2013 г. [9]. Его участниками являлись 2192 реципиента различных паренхиматозных органов. Среди них большая часть (56,7%) представлена реципиентами почек, в 20,2% случаев выполнена трансплантация печени и у 7,4% больных – сердца. Среднее время наблюдения составило 32,4 мес, а медиана возраста – 53,3 года. Отмечалось преобладание лиц мужского пола – 64,1%. НРК среди реципиентов всех органов наблюдался у 6,2%. Среди них на долю плоскоклеточного рака приходилось 3,6%, а базальноклеточного – 3,5%; 79,4% больных РК – мужчины. Соотношение плоскоклеточного рака к базальноклеточному составило 1,4:1. После трансплантации сердца любой РК встречался в 1,7 раза чаще, составляя 3,7%, среди них плоскоклеточный – в 1,2% наблюдений. Медиана времени появления РК после трансплантации всех органов равнялась 14 (8,4–22,7) мес, а сердца – 15,2 (12,5–22,5) мес.

Проведенный многофакторный анализ позволил авторам отнести возраст на момент выполнения трансплантации, мужской пол, наличие РК в анамнезе, предшествующее количество иммуносупрессивных препаратов к факторам риска развития первичного РК [9].

В 2012 г. опубликованы результаты шведского популяционного исследования по изучению риска развития РК и других ЗНО у 10 476 реципиентов почек, печени, сердца и легких за период с 1970 по 2008 г. [2]. В этом крупном национальном исследовании показано, что риск развития ПРК превышал риск других злокачественных опухолей. За 20 лет риск его утроился независимо от трансплантированного органа. Самые высокие величины наблюдались у реципиентов сердца и/или легких, стандартизованный коэффициент заболеваемости у них составил 198 [2].

Такой рост заболеваемости ПРК, а также другими злокачественными опухолями при трансплантации сердца и/или легких по сравнению с другими органами авторы объясняют применением агрессивной иммуносупрессии. Они подтверждают важность и необходимость регулярного скрининга РК у данной когорты пациентов [2].

Для профилактики развития НРК после трансплантации сердца предлагается защита от инсоляции, информирование пациентов о риске возникновения РК с регулярным осмотром, а также ежедневное употребление витамина D [1, 21].

Заключение

Пациенты с трансплантацией сердца по сравнению с реципиентами других органов имеют более высокую частоту развития злокачественных опухолей кожи. Это обусловлено применением агрессивной и пожизненной иммуносупрессивной терапии. Среди гистологических вариантов чаще всего встречается ПРК в области головы и шеи. С течением времени вероятность развития немеланомных опухолей кожи после трансплантации увеличивается.

Лечение этих опухолей требует мультидисциплинарного подхода. Среди них хирургический метод является основным. В ряде случаев назначается лучевая терапия.

В представленном наблюдении на первом этапе выполнено хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией зоны метастатического поражения.

Немеланомные опухоли кожи у реципиентов трансплантированных органов, как правило, носят первично-множественный характер, протекают более агрессивно с высокой частотой рецидивирования, регионарным и отдаленным метастазированием. С целью ранней диагностики опухолей кожи у реципиентов паренхиматозных органов необходимо наблюдение онколога.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Rosa N, Paddon VL, Liu Z, et al. Nonmelanoma skin cancer frequency and risk factors in Australian heart and lung transplant recipients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):716–9. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.4789
2. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – A Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132:1429–38. DOI:10.1002/ijc.27765
3. Rudež LK, Šklebar T, Čeović R. Nonmelanoma skin cancer in a heart transplant patient: a case report and review of the literature. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):157–65. DOI:10.20471/acc.2022.61.01.21
4. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509–30. DOI:10.1111/ajt.14382
5. Secnikova Z, Gopfertova D, Hoskova L, et al. Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(4):648–51. DOI:10.5507/bp.2015.011
6. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):66–71. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.4406
7. Greenberg JN, Zwald FO. Management of Skin Cancer in solid-organ transplant recipients: a multidisciplinary approach. *Dermatol Clin.* 2011;29(2):231–41.
8. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498–504.
9. Stenz NA, Stampf S, Arnold AW, et al; Swiss Transplant Cohort Study. Skin Cancer Development in Solid Organ Transplant Recipients in Switzerland (Swiss Transplant Cohort Study). *Dermatology.* 2021;237(6):970–80. DOI:10.1159/000510685
10. Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140(9):1079–85.
11. Park GH, Chang SE, Won CH, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: an 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):465–72.
12. Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, et al. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):92–8.
13. Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation.* 2000;102(19 suppl. 3):III222–7.
14. Laing ME, Dicker P, Moloney FJ, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of squamous cell carcinoma in renal transplant patients. *Transplantation.* 2007;84(1):113–6.
15. Yu NY, DeWees TA, Alam M, et al. Risk of recurrence and 10-year outcomes in surgically treated nonmelanoma skin cancer in cardiac and liver transplant recipients. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(5):366–70. DOI:10.1097/COC.0000000000000677
16. Singh M, Lim C, Eriksson E. Role of decreased immunosuppression regimen in a heart transplant recipient with more than 500 squamous cell cancers. *Med Oncol.* 2015;32(9):229. DOI:10.1007/s12032-015-0674-z
17. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, et al. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck.* 2001;23(9):744–8.
18. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck.* 2014;36(2):181–6.
19. Adamson R, Obispo E, Dychter S, et al. High incidence and clinical course of aggressive skin cancer in heart transplant patients: a single-center study. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1124–6.
20. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, et al. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):106–12.
21. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1391–6. DOI:10.1001/archdermatol.2009.276

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023