



Клинические наблюдения

Редкие клинические наблюдения «комбинированных» карцином кожи у реципиентов аллотрансплантата трупной почки

Казанцева И.А.¹ • Гуревич Л.Е.¹ • Бобров М.А.¹

Наиболее распространенная разновидность рака кожи у реципиентов трансплантированных органов – плоскоклеточный рак, за ним следует базальноклеточный рак. Заболеваемость и смертность от рака кожи у реципиентов трансплантированных органов намного выше, чем в общей популяции, что связывают с длительной лекарственной иммуносупрессией. Для данной группы пациентов также характерно развитие множественных опухолей. В статье приводится описание двух редких сочетаний карцином кожи различного гистологического строения у пациентов с аллотрансплантатом трупной почки. Клиническое наблюдение 1: пациентка 43 лет. В 2011 г. пациентке выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТП) по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, обусловленной врожденной кистозной дисплазией (поликистозом) почек, с последующим удалением трансплантата спустя 1,5 месяца; в 2014 г. – повторная АТП, до настоящего времени получает иммуносупрессивную терапию. В 2013 г. больная отметила появление на коже надключичной области справа и слева двух медленно увеличивающихся новообразований; клинически новообразования были расценены как базальноклеточный

рак и удалены хирургически. При гистологическом исследовании резецированных фрагментов кожи в эпидермисе обнаружены очаги плоскоклеточной карциномы *in situ* (болезнь Бовена), чередующиеся с фокусами поверхностной базалиомы; в дерме, вплоть до подкожной жировой клетчатки, – разрастания плоскоклеточного ороговевающего рака полиморфного строения с преобладанием акантолитического варианта, базальноклеточной карциномы типа морфеа и базальноплоскоклеточной карциномы. Клиническое наблюдение 2: пациент 63 лет. В 2007 г. пациенту проведена АТП по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, обусловленной почечнокаменной болезнью с хроническим пиелонефритом. При осмотре в 2013 г. на коже передней поверхности шеи в области яремной вырезки грудины обнаружена грибовидная опухоль диаметром 3 см на ножке диаметром 1 см, с эритематозной бугристой поверхностью. Выполнено иссечение опухоли в пределах неизменной кожи. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлено, что образование состоит из двух различных опухолей, тесно прилежащих друг к другу и разделенных узкой прослойкой дермы – нейроэндокринной

карциномы кожи из клеток Меркеля и порокарциномы с признаками плоскоклеточной и себацной дифференцировки. **Заключение.** Приведенные описания редких наблюдений подтверждают актуальность проблемы трансплантационной онкопатологии кожи, которая в условиях свойственного этому органу постоянного обновления тканевых компонентов и ослабления иммунного надзора за процессами пролиферации и дифференцировки отличается разнообразием гистологических вариантов и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: трансплантация почки, рак кожи, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, порокарцинома, карцинома Меркеля

Для цитирования: Казанцева ИА, Гуревич ЛЕ, Бобров МА. Редкие клинические наблюдения «комбинированных» карцином кожи у реципиентов аллотрансплантата трупной почки. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):367–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373.

Поступила 22.03.2018;
принята к публикации 21.05.2018

Известно, что заболеваемость и смертность от рака кожи у реципиентов трансплантированных органов (РТО) намного выше, чем в общей популяции. Это объясняют длительной лекарственной иммуносупрессией, стимулирующей ультрафиолетовое повреждение ДНК эпидермоцитов и способствующей реактивации потенциально онкогенных вирусов [1]. По данным, приведенным J. Wu и соавт. [2], этот риск у пациентов с пересаженными органами в 4–5 раз выше, чем в общей популяции, а по данным A. Tuzuner и соавт. [3] – в 100 раз. Частая встречаемость рака кожи

у РТО побудила международное сообщество организовать в 2004 г. ассоциацию дерматологов США и Австралии (International Skin Cancer in Organ Transplant Patients Collaborative Group – ITSCC) для совместного изучения этой проблемы и создания регистра трансплантационных опухолей кожи. Ранее, в 2002 г., подобный общеевропейский регистр (Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe – SCOPE) был создан во Франции и Италии. Согласно международным рекомендациям, факторами высокого риска развития трансплантационного рака кожи считаются следующие: рак кожи и/или актинический кератоз



Казанцева Ирина Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения¹

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: larisgur@mail.ru

Бобров Максим Александрович – ст. науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

в анамнезе, светлая кожа, хроническая инсоляция или солнечные ожоги, пожилой возраст, продолжительность и выраженность иммуносупрессии, инфекция вирусом папилломы человека, пониженное содержание CD4 Т-лимфоцитов-хелперов в крови [4]. Наиболее распространенная разновидность рака кожи у РТО – плоскоклеточный рак (ПКР), за ним следует базальноклеточный рак (БКР). Мы располагаем двумя наблюдениями сочетания разных гистологических вариантов карцином кожи в одном очаге у реципиентов аллотрансплантата трупной почки.

Наблюдение 1

Пациентке 43 лет в 2011 г. проведена аллотрансплантация трупной почки (АТТП) по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, обусловленной врожденной кистозной дисплазией (поликистозом) почек, с последующим удалением трансплантата спустя 1,5 месяца; в 2014 г. – повторная АТТП, до настоящего времени получает иммуносупрессивную терапию. В 2013 г. отметила появление на коже надключичной области справа и слева двух медленно увеличивающихся новообразований с неровными контурами, шелушащихся, светло-коричневого цвета, слегка выступающих над поверхностью кожи, достигших к сентябрю 2015 г. размеров 1×2,5 и 1×1 см. Регионарные лимфатические узлы не увеличены; 09.09.2015 под местной анестезией оба новообразования удалены хирургическим путем с отступом на 1 см от видимых границ опухолей. Клинически новообразования были расценены как БКР.

При гистологическом исследовании в эпидермисе резецированных фрагментов кожи определяются множественные четко отграниченные участки карциномы *in situ* (болезнь Бовена), чередующиеся с фокусами поверхностной базалиомы, некоторые из них располагаются непосредственно на «бовенизированном» эпидермисе (рис. 1 А, Б). В подлежащей дерме вплоть до подкожной жировой клетчатки определяются разрастания плоскоклеточного ороговевающего рака полиморфного строения с преобладанием структур редкого акантолитического варианта опухоли и выраженным ороговением раковых акантолитических клеток. В тех же участках, наряду со структурами ПКР, имеются разрастания БКР типа морфеа с высоким инвазивным потенциалом. В отдельных комплексах базалиомы определяются признаки плоскоклеточной дифференцировки и акантолиза. И наконец, имеются участки «метатипического» рака, как бы промежуточного между ПКР и БКР, с необычной высококлеточной стромой (рис. 1 В–Д). При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) как плоскоклеточные, так и базальноклеточные участки опухоли экспрессируют

эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), цитokerатины (ЦК) широкого спектра (клон AE1/AE3), ЦК5/6 и ЦК14, то есть обладают иммунофенотипом плоскоклеточной карциномы; характерной для базалиомы экспрессии bcl-2 и CD10 не обнаружено, что подтверждает выявленную гистологически тенденцию к трансформации базальноклеточных структур опухоли в ПКР (рис. 1 Е, Ж). Опухолевая инвазия ограничена дермой, резекция проведена радикально, периневральной и/или васкулярной инвазии не выявлено. Пациентка находилась на динамическом наблюдении у онкодерматолога и челюстно-лицевого хирурга, в течение 4 месяцев продолженного роста или рецидива не отмечено. Однако спустя 6 месяцев в левой подмышечной области слева обнаружен подкожный опухолевый узел диаметром до 4 см; при гистологическом исследовании – метастаз в лимфатический узел акантолитического ПКР с выраженным индивидуальноклеточным ороговением, при этом базальноклеточный компонент в метастатической опухоли отсутствовал (рис. 1 З).

Наблюдение 2

Пациенту 63 лет 10 лет назад выполнена АТТП по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, обусловленной почечнокаменной болезнью с хроническим пиелонефритом, все это время получал иммуносупрессивную терапию. При осмотре в 2013 г. на коже передней поверхности шеи в области яремной вырезки грудины определяется грибовидная опухоль диаметром 3 см на ножке диаметром 1 см, с эритематозной бугристой поверхностью. Кожа вокруг опухоли мацерирована, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Выполнено иссечение опухоли в пределах неизменной кожи. Спустя год область послеоперационного рубца без особенностей. При гистологическом исследовании установлено, что образование состоит из двух различных опухолей, тесно прилежащих друг к другу и разделенных узкой прослойкой дермы. Эпидермис частично сохранен, имеется поверхностное изъязвление, в дне которого определяется опухоль с солидно-диффузным типом роста и формированием мелких гнезд из округлых клеток с мелкодисперсным хроматином ядер и узким ободком цитоплазмы. Митозы многочисленны, часто встречается рексис ядер опухолевых клеток и очаги некроза (рис. 2 А, Б). При ИГХ исследовании опухолевые клетки экспрессируют общие маркеры нейроэндокринной дифференцировки – CD56, хромогранин А и синаптофизин, а также по «точечному» типу (dot-like) экспрессируют ЦК20, что характерно для карцином Меркеля. Гистологическое строение опухоли и ее иммунофенотип соответствуют нейроэндокринной карциноме кожи из клеток Меркеля (рис. 2 В–Д). Вторая опухоль исходила из стенки кистозной

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

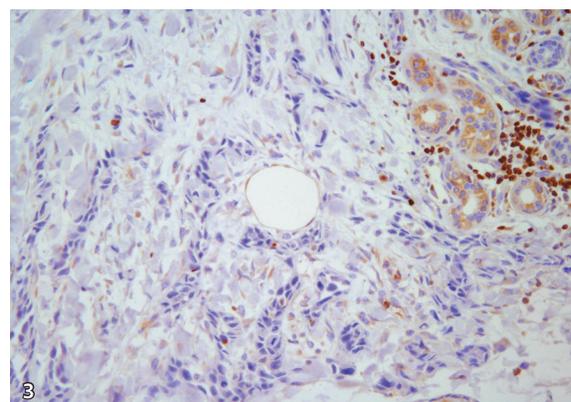
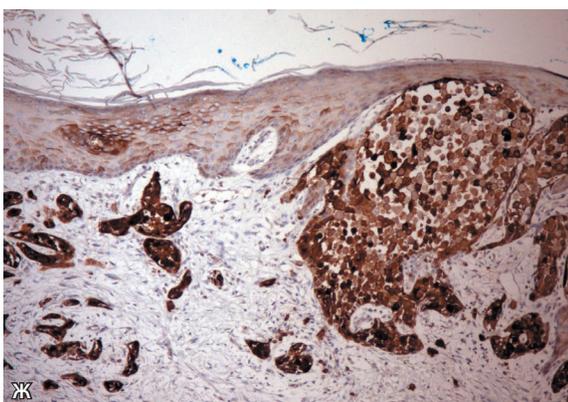
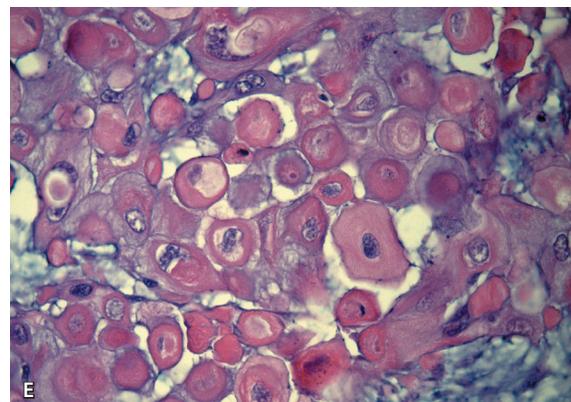
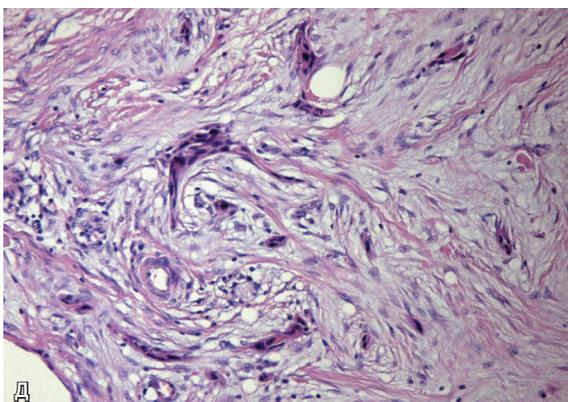
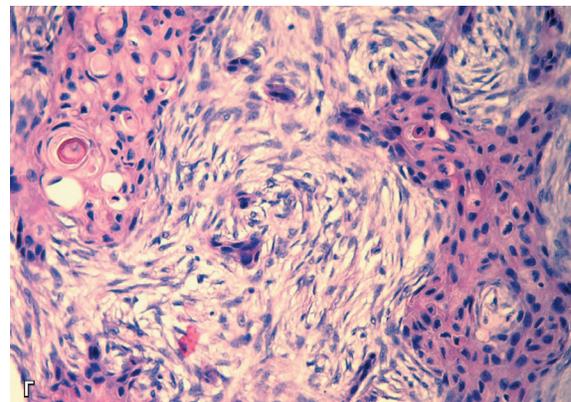
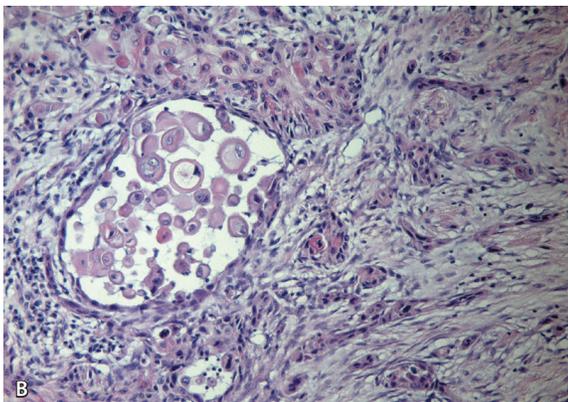
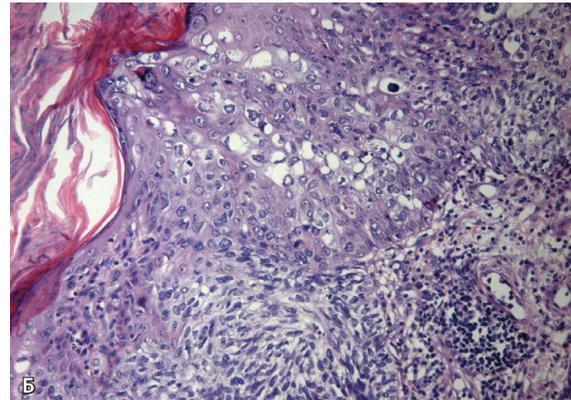
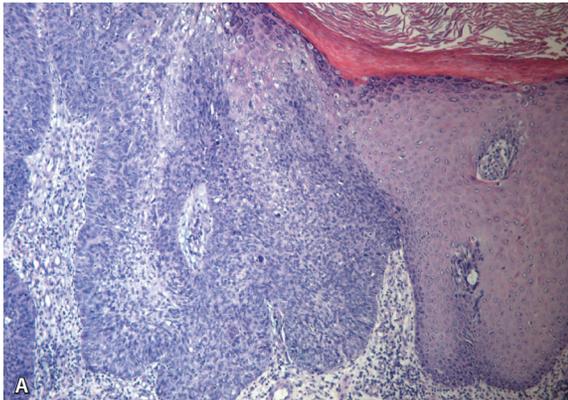


Рис. 1. Наблюдение 1, пациентка 43 лет:
А – плоскоклеточная карцинома *in situ* (слева), $\times 100$;
Б – поверхностный базальноклеточный рак и болезнь Боуена в одном очаге, $\times 200$;
В – инвазивный компонент плоскоклеточного рака с выраженным акантолизом, $\times 200$;
Г – «метатипический» рак с клеточной стромой, $\times 200$;
Д – базалиома типа морфеа, $\times 200$;
Е – метастаз плоскоклеточного рака в лимфатический узел, представленный ороговевшими акантолитическими клетками, $\times 400$;
Ж – экспрессия клетками опухоли ЕМА, $\times 100$;
З – отсутствие экспрессии Vcl-2 в клетках опухоли, $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином (**А–Е**), иммуногистохимическое исследование (**Ж, З**)

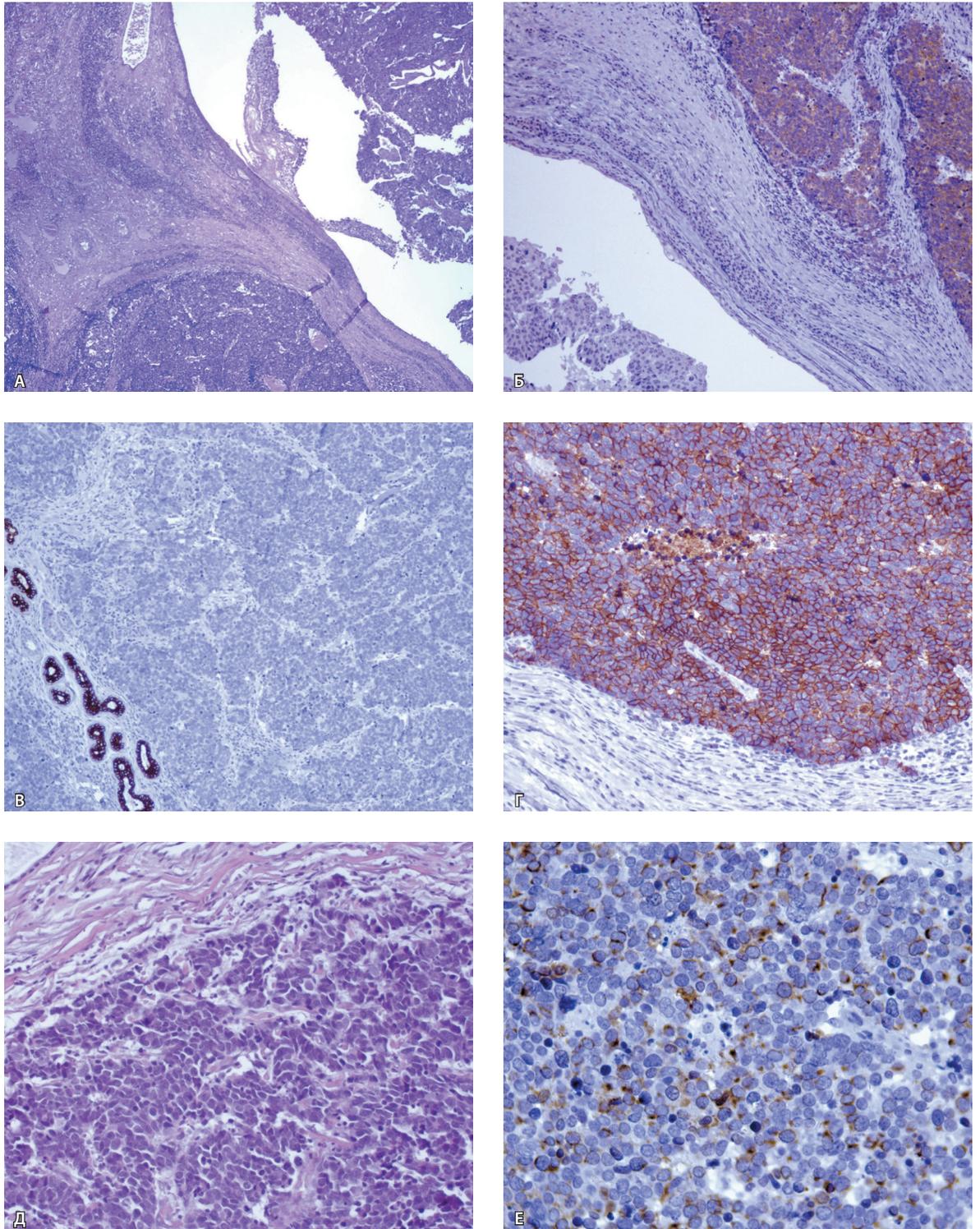


Рис. 2. Наблюдение 2, пациент 63 лет: **А** – комбинированное строение опухолевого узла: карцинома Меркеля (слева внизу), порокарцинома (справа вверху), $\times 40$; **Б** – тот же участок, экспрессия хромогранина А в карциноме Меркеля, $\times 100$; **В** – карцинома Меркеля, $\times 200$; **Г** – экспрессия CD56 в клетках карциномы Меркеля, $\times 200$; **Д** – отсутствие экспрессии цитокератина 7 в клетках карциномы Меркеля. В прослойке дермы СК7-позитивные протоки потовых желез, $\times 100$; **Е** – «точечный» (dot-like) тип экспрессии цитокератина 20 в клетках карциномы Меркеля, $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином (**А, В**), иммуногистохимическое исследование (**Б, Г–Е**)

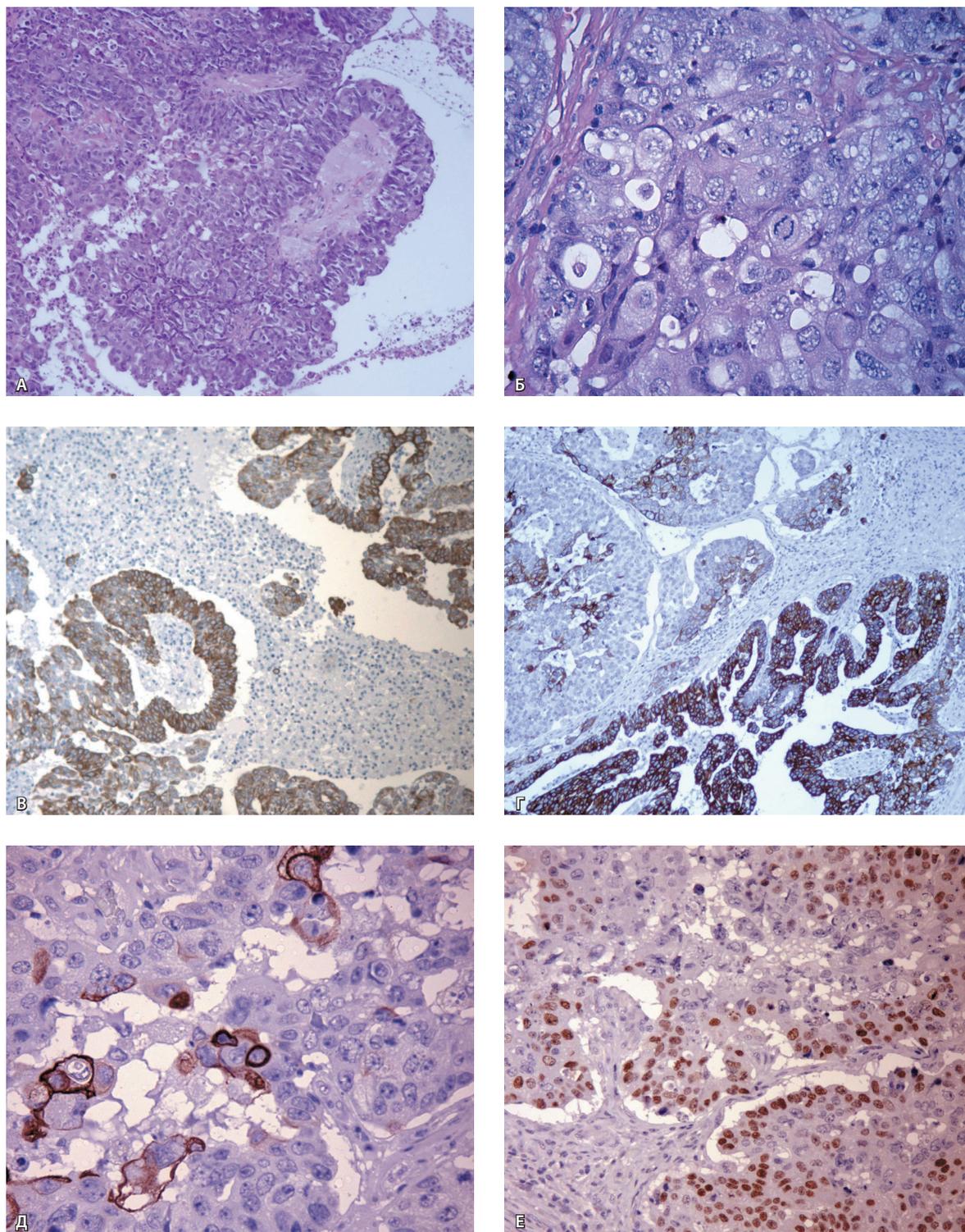


Рис. 3. Наблюдение 2, пациент 63 лет (продолжение). Порокарцинома: **А** – папилломатозные структуры в просвете кистозной полости, $\times 100$; **Б** – себациная дифференцировка клеток опухоли, $\times 400$; **В** – экспрессия цитокератина 14 в порокарциноме, $\times 40$; **Г** – экспрессия цитокератина 7 в порокарциноме, $\times 40$; **Д** – экспрессия цитокератина 5/6 единичными клетками порокарциномы, $\times 400$; **Е** – экспрессия p63 в ядрах опухолевых клеток, $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином (**А, Б**), иммуногистохимическое исследование (**В–Е**)



полости, предположительно, трихоломмальной кисты или расширенной поры, и инвазировала окружающую дерму, формируя солидные и папиллярные структуры из крупных полиморфных клеток с пузырьковидными ядрами, заметными ядрышками и слабо эозинофильной цитоплазмой. Часть клеток содержала в цитоплазме крупные оптически пустые вакуоли (признаки себацной дифференцировки). Митозы опухолевых клеток многочисленны, в том числе патологические (рис. 3 А–Г). При ИГХ-исследовании опухолевые клетки экспрессируют p63, ЦК широкого спектра (клон AE1/AE3), ЦК7, в отдельных клетках – ЦК5/6 и ЦК14 (рис. 3 Д, Е). По своим морфологическим и иммунофенотипическим характеристикам опухоль более всего соответствует порокарциноме с признаками плоскоклеточной и себацной дифференцировки.

Обсуждение

В статье описаны два уникальных клинических наблюдения пациентов с трансплантированной почкой, у которых на фоне иммуносупрессии в разные сроки после трансплантации развились несколько различных опухолей кожи: акантолитический вариант ПКР и БКР, карцинома из клеток Меркеля и низкодифференцированная порокарцинома. Частота развития ПКР кожи находится в прямой зависимости от длительности и дозы иммуносупрессивной терапии: в 7% случаев при иммуносупрессивной терапии в течение 1 года, в 82% – после 20 лет [5]. В сумме на ПКР и БКР кожи приходится более 90% всех случаев рака кожи у РТО. Наиболее частая локализация опухолей – голова, шея, верхняя конечности. Если в общей популяции соотношение БКР/ПКР составляет 4:1, то у РТО оно обратное, при этом у 30–50% пациентов имеется сочетание ПКР и БКР [6, 7]. Трансплантационные карциномы кожи обычно ассоциированы с множественными бородавками и предраковыми кератозами, болезнью Бовена и кератоакантомами; на базе этих поражений встречаются случаи нетипичного для

общей популяции быстрого развития инвазивного ПКР кожи высокой степени злокачественности [8, 9]. В целом заболеваемость злокачественными опухолями кожи у РТО возрастает в 100 раз. Так, в Норвегии частота ПКР кожи после трансплантации почки и сердца увеличилась в 65 раз, саркомы Капоши – в 84 раза, ПКР губы – в 20 раз, меланомы – всего втрое [10]. Установлено, что у РТО нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля встречается более часто и протекает более злокачественно. В литературе описано только 55 случаев карциномы Меркеля у РТО, развившейся в среднем через 7,5 года после трансплантации и ассоциированной с другими кожными карциномами [11]. ПКР кожи у РТО диагностируется в более молодом возрасте, спустя 3–5 лет после трансплантации, часто возникает мультицентрично. Течение ПКР в этих случаях может быть необычно агрессивным. По данным опухолевого регистра штата Цинциннати (США), 5,2% всех РТО умирают от злокачественных опухолей кожи, из них 63% приходится на ПКР кожи [12]. В группе умерших австралийских пациентов с трансплантированным сердцем (41 наблюдение) ПКР кожи послужил причиной смерти в 27% случаев. Локальные рецидивы ПКР в течение 6 месяцев установлены у 13,4% пациентов, метастазы – у 5–8%; последние обычно диагностируются в течение второго года после удаления первичной опухоли [13].

Заключение

Приведенные в статье редкие клинические наблюдения подтверждают актуальность проблемы трансплантационной онкопатологии кожи, которая в условиях свойственного этому органу постоянного обновления тканевых компонентов и ослабления иммунного надзора за процессами пролиферации и дифференцировки отличается разнообразием гистологических вариантов и неблагоприятным прогнозом. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2014;27(4):385–94. doi: 10.1007/s40620-014-0098-4.
2. Wu J, Wang X, Lin C, Yu S, Cai L, Gao Z. Carcinosarcoma of native renal pelvis in recipient after a renal transplant: a case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:407. doi: 10.1186/1477-7819-12-407.
3. Tuzuner A, Çakir F, Akyol C, Çelebi ZK, Ceylaner S, Ceylaner G, Sengül S, Keven K. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma of the allograft after renal transplantation: report of two cases. *Transplant Proc.* 2013;45(3):958–60. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.054.
4. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, Stockfleth E, Tope WD; International Transplant-Skin Cancer Collaborative; European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004;30(4 Pt 2):642–50. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30150.x.
5. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol.* 2002;147(5):950–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04976.x.
6. Euvrard S. Skin cancers after organ transplants. *Presse Med.* 2008;37(10):1475–9. doi: 10.1016/j.lpm.2008.06.004.



7. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, Van Der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996;61(5):715–21.
8. Cooper SM, Wojnarowska F. The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):436–8. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01069.x.
9. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*. 2013;80(6):302–9. doi: 10.1159/000350757.
10. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):177–86. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70185-4.
11. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68(11):1717–21.
12. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7(2):431–45. doi: 10.1016/S0889-8588(18)30250-8.
13. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(1):27–34. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70525-6.

Rare clinical cases of “combined” skin carcinomas in cadaver renal allograft recipients

I.A. Kazantseva¹ • L.E. Gurevich¹ • M.A. Bobrov¹

The most prevalent skin cancer in the transplant organ recipients is squamous cell cancer, followed by basal cell cancer. The skin cancer incidence and related mortality in the transplant organ recipient are significantly higher than those in the general population, which is to be linked with prolonged pharmaceutical immunosuppression. Multiple tumors are also typical for this patient group. The article describes two rare combinations of skin carcinomas with different histological characteristics in patients with cadaver renal allograft (CRA). Clinical case 1: A 43-year old female patient. In 2011, she was transplanted with a CRA due to end-stage renal failure caused by congenital cystic dysplasia (multicystic kidney disease), with subsequent removal of the allograft at 1.5 months after the transplantation. In 2014, she had her second CRA transplanted and until now is on immunosuppressive therapy. In 2013, the patient noticed two slowly growing masses in her right and left supraclavicular areas; they were clinically assessed as basal cell cancer and surgically resected. Histological examination of the resected skin fragments showed squamous cell carcinoma focuses *in situ* (Bowen's disease), with alternating superficial basalioma focuses; proliferating keratinizing squamous cell cancer with polymorphous structure, with prevailing acantholytic type, morphoeic basal cell carcinoma and basal squamous cell carcinoma were found throughout the dermal layer, up to the subcutaneous tissue. Clinical case 2: A 63-year old male patient was transplanted with CRA in 2007, due to end-stage renal failure caused by

nephrolithiasis and chronic pyelonephritis. During the examination performed in 2013, a mushroom-like tumor (with a 3 cm diameter and a stipe of 1 cm in diameter, with erythematous tuberous surface) was found on the anterior neck surface, near the suprasternal notch. The tumor was surgically resected within the normal skin. Histological and immunochemical examinations showed that the mass consisted of two different tumors closely adjacent one to the other and separated by a narrow dermal layer, namely, neuroendocrine Merkel cell skin carcinoma and porocarcinoma with some signs of squamous cell and sebaceous cell differentiation. **Conclusion:** The descriptions of the rare cases confirm that transplantation-related skin cancers are highly relevant. Due to continuous renewal of the tissue components that is intrinsic to this organ, and due to deterioration of the immune control over proliferation and differentiation, they are characterized by a multiplicity of histological types and an unfavorable prognosis.

Key words: renal transplantation, skin cancer, squamous cell cancer, basal cell cancer, porocarcinoma, Merkel cell carcinoma

For citation: Kazantseva IA, Gurevich LE, Bobrov MA. Rare clinical cases of “combined” skin carcinomas in cadaver renal allograft recipients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(4):367–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373.

Received 22 March 2018; accepted 21 May 2018

Irina A. Kazantseva – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy¹

Larisa E. Gurevich – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: larisgur@mail.ru

Maksim A. Bobrov – MD, Senior Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation