

Czerniak w populacji chorych po przeszczepieniu narządów

Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Agnieszka Cegielska³, Janusz Jaśkiewicz⁴,
Alicja Dębska-Ślizień⁵, Bolesław Rutkowski⁵

Stale wzrastająca liczba wykonywanych przeszczepień narządów, dłuższy czas utrzymywania się przeszczepu, a co się z tym wiąże, dłuższy okres immunosupresji, której poddawani są ich biorcy, skutkuje zwiększoną ilością nowotworów rozpoznawanych u pacjentów po przeszczepieniu. Wśród nich stwierdza się zwiększoną zachorowalność na nowotwory złośliwe skóry, w tym czerniaka.

W poniższym artykule omówiono występowanie czerniaka u biorców narządów unaczynionych, gdy rozwija się on *de novo* po transplantacji, jako wznowa ognisk leczonych przed transplantacją lub jest wynikiem przeniesienia od biorcy wraz z przeszczepionym narządem. Podkreślono, jak ważna jest profilaktyka i wczesne wykrywanie nowotworu u pacjentów w stanie immunosupresji, gdyż dynamika rozwoju choroby jest u nich znacznie większa i częściej niż w populacji ogólnej doprowadza do zgonu.

Malignant melanoma in organ transplant recipients

The increasing number of solid organ transplantations and elongated immunosuppressive treatment causes a higher incidence of malignancies in organ transplant recipients, including malignancies of the skin, such as malignant melanoma. The paper discusses cases of malignant melanoma in transplant recipients — lesions that develop *de novo* after transplantation, lesions appearing due to the activation of previous malignant melanoma foci and lesions transmitted from the transplanted organ. We emphasize the significant role of prevention and early diagnosis of melanoma, as the tumor may have a more aggressive course in immunosuppressed patients.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 2: 109–114

Słowa kluczowe: czerniak, przeszczepianie narządów, immunosupresja

Key words: malignant melanoma, organ transplantation, immunosuppression

Wstęp

Czerniak jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów skóry, stanowiącym najczęstszą przyczynę zgonów wywołanych nowotworami tej lokalizacji. Wywodzi się on z melanocytów położonych w dolnych warstwach naskórka bądź będących elementem znamienia, które nabyło zdolność do przemieszczania się i tworzenia przerzutów. Będąc stosunkowo rzadkim nowotworem skóry, charakteryzuje się on jednak dużą dynamiką wzrostu zachorowań. Szacuje

się, że w ciągu ostatnich 30 lat liczba zachorowań wzrosła trzykrotnie [1–3]. W Polsce współczynnik zachorowalności wynosi 4/100 000. Charakteryzuje się jednak dużą dynamiką wzrostu liczby zachorowań.

Do najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju czerniaka zalicza się ekspozycję na promieniowanie UV, zarówno naturalne jak i sztuczne (solaria) oraz oparzenia słoneczne szczególnie w dzieciństwie. Istotny czynnik ryzyka stanowi

¹Oddział Dermatologii, Pomorskie Centrum Traumatologii w Gdańsku

²Wyższa Szkoła Zawodowa Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

³Indywidualna Praktyka Lekarska w Gdańsku

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

również fototyp skóry I i II (wg Fitzpatricka), obecność dużej ilości znamion, w tym atypowych oraz predyspozycja genetyczna, związana z mutacjami genów *CDKN2A*, *CDK4* i *BRAF* [4–6].

Niewątpliwą rolę, zarówno w zapobieganiu jak i ograniczeniu rozwoju czerniaka odgrywa układ immunologiczny, stąd przypuszczenie, że pacjenci poddawani immunosupresji są w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu.

Mechanizmy immunologiczne odgrywają podstawowe znaczenie w ochronie przed inicjacją i promocją rozwoju czerniaka. Interleukina 2, która jest odpowiedzialna za odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki przeciwko czerniakowi, jest znacząco hamowana przez inhibitory kalcyneuryny, standardowo przyjmowane jako część leczenia immunosupresyjnego przez chorych po przeszczepieniach. Biorąc to pod uwagę, można przypuszczać, że immunosupresja może znacząco zwiększać częstość występowania, ryzyko wznowy i przerzutów czerniaka u chorych po przeszczepieniach narządowych, a tym samym znacząco pogarszać ich rokowanie co do wyleczenia i przeżycia. Innym faktem potwierdzającym znaczenie mechanizmów immunologicznych w rozwoju czerniaka, jest skuteczność nowego leku ipilimumabu, który niedawno został zarejestrowany do leczenia tego nowotworu w Stanach Zjednoczonych. Ipilimumab to monoklonalne przeciwciało klasy IgG, skierowane przeciwko CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Część cząsteczka CTLA4 ulega nadekspresji na aktywowanych limfocytach T i limfocytach supresorowych oraz hamuje dalszą aktywację limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺. Ipilimumab jako przeciwciało anti-CTLA4 wyłącza ten mechanizm immunosupresji i umożliwia ciągłą stymulację limfocytów T. Wieloośrodkowe randomizowane badania III fazy wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (III i IV stopień zaawansowania) leczonych ipilimumabem, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z dakarbazyną.

Czerniak może rozwinąć się *de novo* ze skóry niezmienionej, bądź z istniejącego wcześniej znamienia melanocytowego. Dla dalszego rokowania bardzo ważne znaczenie ma rozpoznanie nowotworu w możliwie jak najwcześniejszym stadium. W tym celu wprowadzono do oceny klinicznej zmian melanocytowych różne skale, w tym skalę Fridmana i wsp. — ABCDE oraz skalę Glasgow. Innymi narzędziami, coraz częściej wykorzystywanymi przez klinicystów w rozpoznawaniu tego nowotworu, są dermoskopia i refleksyjna laserowa mikroskopia konfokalna skóry.

Klinicznie czerniak prezentuje 6 podtypów, wyodrębnionych na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Clarka i McGovern, gdzie kluczowe znaczenie ma długość fazy wzrostu poziomego, poprzedzającego wzrost inwazyjny [7]. Wyróżnia się więc czerniaka szerzącego się powierzchownie, postać guzkową czerniaka z odmianą amelanocytową, czer-

niaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, postać dystalną czerniaka, czerniaka niesklasyfikowanego oraz pozostałe postacie czerniaka, do których zalicza się czerniaka błon śluzowych i pozaskórnego.

Nowoty i przerzuty czerniaka obserwuje się u około 25% chorych, zazwyczaj w pierwszym roku od rozpoznania, ale bywa, że i wiele lat później. Ryzyko ich pojawienia się zależy przede wszystkim od głębokości nacieku zmiany. Początkowo choroba szerzy się drogą naczyń chłonnych, a przerzuty odległe pojawiają się w takich narządach jak płuca, wątroba, mózg, rzadziej w kościach i przewodzie pokarmowym. W Polsce zgony z powodu czerniaka sięgają 50% chorych.

Ostateczne rozpoznanie czerniaka ocenia się na podstawie badania histopatologicznego usuniętej w całości zmiany. W trakcie badania mikroskopowego oznacza się również głębokość nacieku nowotworowego, wykorzystując do tego skalę Breslowa, mierząc w milimetrach grubość nacieku od warstwy ziarnistej naskórka do najgłębszej części guza oraz skalę Clarka, oceniającą naciekanie poszczególnych warstw skóry właściwej. Skalę Breslowa uważa się za najważniejszy patologiczny wskaźnik rokowniczy, gdzie 10-letnie przeżycie obserwuje się u 95% chorych z guzem o grubości mniejszej niż 1 mm, zaś u pacjentów z guzem o grubości większej niż 3,5 mm odsetek ten spada do 30–50% [7, 8]. Poza grubością nacieku, do innych czynników rokowniczych zalicza się obecność (mikro)owrodzenia ogniska, liczbę mitoz (w przypadku czerniaków sklasyfikowanych jako pT1) oraz obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Charakterystyka czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów

W porównaniu z rakami skóry istnieje znacznie mniej danych na temat częstości występowania czerniaka w populacji chorych po przeszczepieniu narządów. Niewiele również wiadomo na temat rokowania u biorców przeszczepów z czerniakiem, w porównaniu z populacją ogólną oraz wyników odległych chorych, którzy mieli rozpoznane czerniaka przed przeszczepieniem narządu. W inicjacji i promocji czerniaka biorą udział czynniki immunologiczne. Z tego względu możemy spodziewać się wzrostu częstości występowania czerniaka oraz gorszego rokowania w populacji chorych po przeszczepieniu narządów.

Zagadnienie występowania czerniaka u osób po przeszczepieniu narządów należy rozpatrywać w trzech aspektach klinicznych: u pacjentów może rozwinąć się czerniak *de novo* po transplantacji, pacjent z czerniakiem w wywiadzie może być biorcą przeszczepu, może również dojść do przeszczepienia komórek czerniaka wraz z przeszczepianym narządem. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest wystąpienie czerniaka *de novo* po przeszczepieniu narządu lub w miejscu istniejącego wcześniej znamienia.

Czerniak występujący *de novo* u chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji

Częstość występowania czerniaka w tej grupie pacjentów nie jest tak dobrze zbadana, jak ma to miejsce w przypadku raków skóry. Zwiększone ryzyko rozwoju raków skóry u pacjentów po przeszczepieniu jest dobrze udokumentowane w wielu badaniach i dla raka kolczysto-komórkowego (SCC) jest ono zwiększone nawet do 250 razy, a dla raka podstawnomórkowego (BCC) jest 10-krotnie większe. Częstość występowania *de novo* czerniaka u pacjentów po przeszczepieniu narządów nie została jednoznacznie określona. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany od identycznego ze stopniem w grupie chorych immunokompetentnych aż do 12-krotnie zwiększonego u chorych po przeszczepieniu narządu [9–16]. Lindelof i wsp., obserwując historię 5 356 pacjentów przez 24 lata stwierdzili, że tylko u 6 z nich rozpoznano czerniaka, co wskazywało na brak podwyższonego ryzyka rozwoju tego nowotworu w badanej grupie pacjentów [17]. Spośród 2 561 badanych pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca (Jensen i wsp.), w ciągu 30 lat obserwacji u 12 osób stwierdzono czerniaka, co pozwoliło wnioskować, że ryzyko rozwoju czerniaka jest 3,4 razy większe u biorców narządów [10]. Jain i wsp. obserwowali grupę 1 000 pacjentów po przeszczepieniu wątroby przez 8 lat i nie stwierdzili u nich podwyższonego ryzyka rozwoju czerniaka (rozpoznano go tylko u 2 pacjentów) [11]. Badania z ośrodków brytyjskich potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka u pacjentów po przeszczepieniu narządów. W ośrodku oxfordzkim stwierdzono 5-krotny, w populacji irlandzkiej zaś 6-krotny wzrost tego ryzyka [9, 14, 15]. Określono również, że ryzyko rozwoju czerniaka u pacjentów pochodzenia afroamerykańskiego po przeszczepieniu nerki jest 17,2 razy wyższe niż w populacji ogólnej tej grupy etnicznej [16].

Znamiona barwnikowe i czerniak są częstsze wśród dzieci po przeszczepieniu narządów, w porównaniu z populacją dorosłych [18–20]. Analiza danych z *Cincinnati Transplant Tumor Registry* w latach 1968–1995 wykazała, że 4% wszystkich czerniaków wystąpiło w tym czasie u dzieci, podczas gdy czerniak u dzieci immunokompetentnych stanowi tylko 0,3–0,4% wszystkich przypadków czerniaka. Czerniak stanowił 12% wszystkich nowotworów skóry u chorych, którzy otrzymali przeszczep w dzieciństwie oraz tylko 5% wszystkich nowotworów skóry u chorych poddanych przeszczepieniu w wieku dorosłym [20].

W 2008 r. Martin i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnej analizy danych zebranych z 14 europejskich ośrodków zrzeszonych w SCOPE (*Skin Care In Organ Transplant Patients, Europe*). Grupę kontrolną w tym badaniu stanowiły dane pacjentów z czerniakiem zebrane w AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) [21]. Przeanalizowano dane 89 przypadków czerniaka rozpoznanego u 85 pacjentów po przeszczepieniu narządów na przestrzeni lat 1976–2007. Była

to największa opisana dotychczas w literaturze grupa chorych po przeszczepieniach narządowych z rozpoznaniem czerniakiem. U dwóch pacjentów stwierdzono odpowiednio 4 i 2 mnogie ogniska czerniaka. Wśród badanych było 59 mężczyzn i 26 kobiet, przy czym nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic w predylekcyi do zajmowania określonych lokalizacji anatomicznych w zależności od płci. Średni wiek, w którym przeszczepiono narządy, wynosił 45,3 roku, natomiast średni wiek rozpoznania czerniaka stanowił 54 lata. Średni czas, jaki upłynął między przeszczepieniem a rozpoznaniem czerniaka, to 8,7 roku. Większość pacjentów, u których rozwinął się czerniak, stanowili biorcy nerki, drugą dużą grupą były zaś osoby po transplantacji serca. Tylko jeden z pacjentów miał obciążający wywiad rodzinny i był to pacjent, u którego zdiagnozowano cztery pierwotne ogniska czerniaka. Występowanie SCC w przeszłości miało miejsce u 28,5%, a BCC u 26,2% chorych, u których rozpoznano czerniaka.

Histologiczna charakterystyka czerniaka była dostępna w 91% przypadków. 28% przypadków rozpoznanych czerniaków stanowiły czerniaki *in situ*, a wśród postaci inwazyjnych dominował, podobnie jak w populacji ogólnej, czerniak szerzący się powierzchownie (71%). Grubość nacieku w skali Breslowa była możliwa do określenia w 93% przypadków. Średnia grubość guzów wynosiła 1,10 mm, natomiast — gdy brano pod uwagę jedynie formy inwazyjne nowotworu — wynosiła ona 1,51 mm. W 73% przypadków grubość nacieku nie przekraczała 1,0 mm. Zauważono również, że czas jaki upływa pomiędzy przeszczepieniem narządu a rozpoznaniem czerniaka koreluje dodatnio z grubością nacieku. Zależność ta była mniej widoczna, gdy z badania wykluczono formy *in situ*. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili ponadto, że śmiertelność pacjentów z czerniakiem po transplantacji, rozpoznany w stadium T1 i T2, jest taka sama jak w grupie kontrolnej; znacznie zaś pogarsza się, gdy rozpoznawany jest on w stadium T3 i T4.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że w populacji ogólnej czerniak powstaje w obrębie wcześniej istniejących znamion w około 25% przypadków [21–24]. Częstość występowania znamion atypowych w populacji ogólnej jest szacowana na około 5%, natomiast u chorych z rozpoznaniem czerniakiem na 15% [24–26]. Wśród chorych objętych badaniem przez grupę SCOPE aż 37% miało znamiona atypowe, a czerniak rozwinął się w obrębie wcześniej istniejącego znamienia u 38% [21]. Zwiększona częstość występowania znamion barwnikowych, zarówno typowych jak i dysplastycznych u chorych poddanych immunosupresji, była kilkakrotnie raportowana w literaturze i jest niezależnym czynnikiem rozwoju czerniaka w tej populacji [25–33]. Podkreśla się, że w grupie osób immunokompetentnych występowanie raka skóry jest istotnym czynnikiem ryzyka występowania czerniaka w przyszłości [34–38]. Zostało to potwierdzone również w grupie biorców przeszczepów



Rycina 1. Czerniak złośliwy szerzący się powierzchownie (SSM) u chorego po przeszczepieniu nerki



Rycina 2. Czerniak złośliwy dystalnych części kończyn

narządowych badanych przez SCOPE, gdzie udowodniono znamieny statystycznie związek powstawania czerniaka z wcześniejszym występowaniem raków skóry: podstawno-komórkowego (BCC) i płaskonabłonkowego (SCC). Chorzy, którzy mieli zdiagnozowane ogniska raka skóry w przeszłości, powinni być oglądani pod kątem wystąpienia czerniaka co 3–6 miesięcy w wybranej poradni dermatologicznej. Cechy kliniczne i histopatologiczne czerniaka w grupie chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji nie różnią się zasadniczo od występujących w populacji ogólnej (ryc. 1, 2). Wszystkie typy histologiczne czerniaka występujące w populacji ogólnej są obserwowane u chorych po przeszczepieniu narządów. Jedyna różnica, jaka jest opisywana, dotyczy lokalizacji pierwotnych ognisk czerniaka. W populacji ogólnej czerniak częściej lokalizuje się na kończynach dolnych u kobiet i na plecach u mężczyzn [38]. W przeprowadzonym badaniu przez Imko-Walczuk i wsp. nie uzyskano takiej predylekcji miejsca związanego z płcią, co potwierdza wyniki innych badań dotyczących chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji [2, 20]. Wynik ten wskazuje na konieczność badania dermatologicznego całej powierzchni skóry u każdego chorego po przeszczepieniu.

Czerniak jako nawrót choroby leczonej przed przeszczepieniem narządów

Kwalifikacja do przeszczepienia narządów pacjentów z czerniakiem jest trudna, gdyż następujące po transplantacji leczenie immunosupresyjne sprawia, że u pacjentów tych może dojść do osłabienia bariery immunologicznej i powstania mikroprzerzutów, dotychczas utrzymywanych pod nadzorem immunologicznym. W amerykańskim badaniu Penna i wsp. zidentyfikowano 31 pacjentów z czerniakiem rozpoznany przed przeszczepieniem narządu, z których u 6 odnotowano wznowę choroby; wszyscy oni zmarli [20]. Pacjenci ci byli wolni od choroby nawet przez okres 10 lat przed transplantacją. Leveque i wsp. opisali dwa przypadki pacjentów, u których rozpoznano czerniaka 5 i 22 lata przed przeszczepieniem; u obu doszło do ponownego rozwoju

nowotworu po transplantacji [22]. Podobne badania opublikowali australijscy naukowcy, którzy opisali 3 pacjentów z czerniakiem rozpoznany odpowiednio 1, 9 i 27 lat przed przeszczepieniem narządów oraz u których rozpoznano czerniaka po transplantacji [39]. W analizie danych przeprowadzonych przez Martina i wsp. opisano 9 przypadków pacjentów z czerniakiem w wywiadzie przed przeszczepieniem narządów. Średni wiek ustalenia rozpoznania nowotworu wynosił 44,9 roku; okres pomiędzy postawieniem diagnozy a przeszczepieniem narządu wynosił średnio 7,8 roku. W okresie obserwacji tych pacjentów, średnio pięcioletniej (od 0,5 do 10,2 roku), nie stwierdzono zgonu bezpośrednio związanego z czerniakiem, co może wskazywać, że wcześniejsze rozpoznanie tego nowotworu nie dyskwalifikuje pacjenta od przeszczepu [21].

Na podstawie dostępnych badań nie można jednoznacznie ustalić algorytmu postępowania wobec pacjentów z czerniakiem w wywiadzie, kwalifikowanych do przeszczepienia narządu. Dotychczasowe rekomendacje zalecają odroczenie transplantacji do 5 lat po wyleczeniu nowotworu, jednak podkreśla się, że decyzja taka powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie. Niektórzy autorzy postulują wydłużenie tego okresu nawet do 10 lat [40].

Czerniak jako wynik przeniesienia nowotworu od dawcy

Przeszczepienie narządu może stanowić drogę przeniesienia komórek nowotworowych z dawcy na biorcę. Czerniak jest najczęstszym nowotworem przenoszonym w ten sposób, jednocześnie będącym najczęstszą przyczyną powstawania przerzutów odległych [23, 40].

W swojej pracy Penn opisał przypadki 20 pacjentów, którzy otrzymali narządy od 11 dawców z czerniakiem [20]. U 16 z nich stwierdzono obecność przerzutów, 11 zmarło, a u 1 znaleziono ognisko czerniaka w usuniętej przeszczepionej nerce. Analizując przypadki przeszczepiania narządów od jednego dawcy wielu biorcom, przeniesienie nowotworu obserwowano w różnym odsetku, od 50% do 100% bior-

ców; zawsze wiązało się to z wysoką śmiertelnością [41–43]. W jednym z badań nie zaobserwowano rozwoju żadnego przypadku czerniaka u pacjentów, będących biorcami narządów od 4 dawców z czerniakiem w wywiadzie [44]. Historia dawców organów do przeszczepu z czerniakiem w wywiadzie powinna być dokładnie zbadana, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu, a także badania fizykalnego, mającego na celu wykluczenie obecności utajonych ognisk czerniaka. Przerzuty czerniaka do mózgu są często błędnie diagnozowane jako incydenty mózgowo-naczyniowe lub pierwotne nowotwory mózgu. Z tego też względu potencjalni dawcy, u których w przeszłości stawiano takie rozpoznania, powinni być dokładnie przebadani. Pacjenci z czerniakiem w wywiadzie są dyskwalifikowani jako dawcy. W przypadku rozpoznania czerniaka u dawcy wszystkie osoby, które były biorcami jego narządów, powinny zostać zidentyfikowane i przebadane. Jeśli jest to możliwe, leczenie immunosupresyjne powinno być przerwane, a przeszczepiony narząd usunięty. Przypadki takiego postępowania były opisane u kilku pacjentów po przeszczepieniu nerki i w jednym przypadku po przeszczepieniu serca [45]. Nowotwór przeniesiony od dawcy lokalizuje się pierwotnie w przeszczepionym narządzie.

Diagnostyka i leczenie czerniaków u osób po przeszczepieniu narządów

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z czerniakiem po przeszczepieniu narządów nie różni się od ustalonego w przypadku osób immunokompetentnych. Pierwotną zmianę usuwa się chirurgicznie, z marginesem zależnym od grubości nacieku określonym w skali Breslow. Rekomenduje się wykonanie biopsji węzła wartownika i wykonanie limfadenektomii, jeśli badanie to jest pozytywne. Pacjenci z chorobą rozsianą powinni być leczeni w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych, chociaż trzeba pamiętać, że rokowanie w tym przypadku jest złe. Pojedyncze przerzuty mogą być leczone chirurgicznie bądź radioterapią. Nie ma również jednoznacznego stanowiska, czy redukcja dawki leków immunosupresyjnych poprawia rokowanie pacjentów z czerniakiem i czy jest ona wskazana w każdym przypadku. Niektórzy autorzy uważają, że zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych nie jest wskazane, z wyjątkiem pacjentów z przerzutami. Przez innych autorów zalecana jest redukcja leczenia immunosupresyjnego do poziomu nie prowokującego odrzucenia przeszczepu. Inną opcją jest zamiana leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny na inhibitory mTOR (*sirolimus*, *everolimus*), które — jak pokazują badania — wiążą się ze znacznie mniejszym u tych pacjentów ryzykiem rozwoju raków skóry [46, 47].

Podsumowanie

Z względu na stale wzrastającą liczbę chorych poddawanych transplantacji można się spodziewać stałego wzrostu

ilości nowotworów w grupie chorych po przeszczepieniu narządów. Starszy wiek pacjentów kwalifikowanych do przeszczepiania i ich dawców, jak również dłuższy czas utrzymywania się przeszczepionego narządu, wiąże się z dłuższym okresem immunosupresji.

W grupie chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji czerniak zajmuje szczególne miejsce, ze względu na rolę mechanizmów immunologicznych, odgrywających podstawowe znaczenie w inicjacji i promocji tego nowotworu.

Z uwagi na to, że nie są znane efektywne metody leczenia zaawansowanych postaci czerniaka, niezmiernie ważne jest wykrycie jego pierwotnych ognisk na wczesnym etapie rozwoju. Daje to szansę pełnego wyleczenia chorego po standardowym leczeniu chirurgicznym. Wydaje się, że jedynie regularne kontrole, prowadzone przez dermatologa z użyciem dermoskopu, mogą znacząco zmniejszyć śmiertelność z powodu czerniaka złośliwego i poprawić rokowanie wśród biorców narządów. Badania te są ważne zarówno u pacjentów dopiero kwalifikowanych do przeszczepienia narządu, jak i u pacjentów już po przeszczepieniu. W tej pierwszej grupie wykrycie obecności znamion dysplastycznych bądź wczesnych postaci czerniaka pozwala na usunięcie niepokojących zmian przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego.

Edukacja pacjentów odgrywa znaczącą rolę w profilaktyce rozwojowi czerniaka. Pacjenci po przeszczepieniu narządów powinni być poinformowani o szkodliwym działaniu promieniowania ultrafioletowego na skórę i o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów skóry. Powinni zostać poinstruowani o prawidłowych sposobach stosowania ochrony przeciwsłonecznej, takich jak stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym (SPF nie mniejszy niż 30), odpowiedniej odzieży, unikanie nasłonecznienia w godzinach południowych. Bardzo ważna jest również regularna kontrola dermatologiczna, obejmująca ocenę całej skóry. Przeprowadzać je należy raz w roku, natomiast u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu — częściej (3–4 razy w roku). Zmiany podejrzane o rozrost nowotworowy powinny być usuwane i weryfikowane histopatologicznie.

Dr n. med. Beata Imko-Walczuk

Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii
ul. Powstańców Warszawskich 1–2, 80–152 Gdańsk
e-mail: bimko@wp.pl

Otrzymano: 9 maja 2011 r.

Przyjęto do druku: 22 lipca 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Imko-Walczuk B, Turner T, Wojnarowska F. Malignant Melanoma. Stockfelth E, Ulrich C (red.). W: *Skin cancer after organ transplantation. Book series: Cancer treatment and research*. Berlin: Springer, 2009.
2. Imko-Walczuk B. Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki: rozprawa

- na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk: Gdański Uniwersytet Medyczny, 2009.
3. Diffey BL. The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol* 2004; 151: 868–872.
 4. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM i wsp. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994; 8: 15–21.
 5. Zuo L, Weger J, Yang Q i wsp. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996; 12: 97–99.
 6. Davies H, Bignell GR, Cox C i wsp. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–954.
 7. Braun-Falco O i wsp. *Dermatology*. Wyd. II. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
 8. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM i wsp. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 249–254.
 9. Imko-Walczyk B. Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in European study. Author replay. *Br J Dermatol* 2007; 156: 167–169.
 10. Jensen P, Møller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177–186.
 11. Jain A, Reyes J, Kashyap R i wsp. Liver transplantation under tacrolimus infants, children, adults, and seniors: long term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1404.
 12. Le Mire L, Hollowood K, Gray D i wsp. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 472–477.
 13. Brown VL, Matin RN, Cerio R i wsp. Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in a European study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 165–157.
 14. Laing ME, Moloney FJ, Kay EW i wsp. Malignant melanoma in transplant patients: review of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 662–664.
 15. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 498–504.
 16. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM i wsp. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer* 2005; 104: 1962–1967.
 17. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gäbel H i wsp. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513–519.
 18. Thomson MA, Suggett NR, Nightingale PG i wsp. Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol* 2007; 156: 45–50.
 19. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C i wsp. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 222–229.
 20. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 274–278.
 21. Matin RN, Mesher D, Proby CM i wsp. Melanoma in organ transplant recipients: Clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008; 8: 1891–900.
 22. Leveque L, Dalac S, Domp Martin A i wsp. Melanoma in organ transplant patients. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127: 160–165.
 23. Sheil AG. Donor-derived malignancy in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1827.
 24. Bevona C, Goggins, Quinn T i wsp. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1620–1624.
 25. Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-transplant recipients. *Lancet* 1973; 2: 55–57.
 26. Halpern AC, Guerry D, Elder DE i wsp. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (non-familial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 995–999.
 27. Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J i wsp. Collaborative United Kingdom-Australasian study cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 2: 1461–1466.
 28. Lindelöf B, Dal H, Wolk K i wsp. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141: 447–451.
 29. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P i wsp. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer* 1996; 73: 1605–1611.
 30. Smith CH, McGregor JM, Barker J i wsp. Excess melanocytic naevi in children with renal allografts. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 51–55.
 31. Szepletowski J, Wasik F, Szepletowski T i wsp. Excess benign melanocytic naevi in renal transplant recipients. *Dermatology* 1997; 194: 17–19.
 32. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM i wsp. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1555–1559.
 33. Garbe C, Buttner P, Weiss J i wsp. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicentre case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 695–699.
 34. Behrend M, Kolditz M, Kliem V i wsp. Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 834–835.
 35. Euvrard S. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol* 1991; 1: 175–184.
 36. Greene MH. The prevention of cutaneous malignant melanoma: high risk groups, chemoprevention, education and screening. W: Nathanson L (red.). *Current research and clinical management of melanoma*. Boston: Kluwer; 1993, 103.
 37. Green AC, O’Rourke MG. Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 977–980.
 38. Bulliard JL, De Weck D, Fisch T i wsp. Detailed site distribution of melanoma and sunlight exposure: aetiological patterns from a Swiss series. *Ann Oncol* 2007; 18: 789–794.
 39. Bouwves-Bavinck JN, Hardie DR, Green A i wsp. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 16: 715–721.
 40. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2: 7–12.
 41. Stephens JK, Everson GT, Elliott CL i wsp. Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70: 232–236.
 42. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ i wsp. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130: 660–666; discussion 666–668.
 43. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P i wsp. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 444–446.
 44. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747–1751.
 45. Loren AW, Desai S, Gorman RC i wsp. Retransplantation of a cardiac allograft inadvertently harvested from a donor with metastatic melanoma. *Transplantation* 2003; 76: 741–743.
 46. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy on sirolimus-treated renal transplant recipients: Results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446–449.
 47. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y i wsp. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883–889.