

Сироид С.Д.,

Студент 3 курс, Международный факультет, специалитет “Лечебное дело” ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва

Савченко Д.В.,

Студент 4 курс, Международный факультет, специалитет “Лечебное дело” ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва

Лапина Д.А.,

Студент 4 курс, Педиатрический факультет ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва

ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА КОЖИ У РЕЦИПИЕНТОВ ОРГАНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОТОТИПА КОЖИ ПО ФИЦПАТРИКУ

***Аннотация:** Реципиенты органов, перенесшие трансплантацию, подвержены риску развития последствий хронической иммуносупрессии, среди которых часто встречается рак кожи. Факторы риска развития рака кожи после трансплантации отличаются у реципиентов органов с более высокими типами по Фицпатрику. Раковые заболевания могут быть связаны с вирусом папилломы человека. Ключевую роль в профилактике заболеваемости и смертности от рака кожи играет медико-санитарное просвещение населения.*

***Ключевые слова:** Иммуносупрессия, трансплантация, злокачественные новообразования кожи, плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточный рак кожи, меланома.*

***Annotation:** Organ transplant recipients are at risk of developing the effects of chronic immunosuppression, among which skin cancer is common. Risk factors for developing skin cancer after transplantation differ in organ recipients with higher Fitzpatrick types. Cancers may be associated with human papillomavirus.*

Public health education plays a key role in preventing skin cancer morbidity and mortality.

Keywords: *Immunosuppression, Transplant, Cutaneous malignancy, Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma, Malignant melanoma.*

Введение

В 2021 году в США было выполнено более 41000 трансплантаций, что стало рекордным показателем девятый год подряд [1]. По мере роста числа трансплантаций и увеличения продолжительности жизни пациентов последствия хронической иммуносупрессии будут становиться все более распространенными [2]. Реципиенты подвержены повышенному риску развития злокачественных новообразований, наиболее распространенным из которых является рак кожи [3]. Риск развития плоскоклеточного рака кожи у реципиентов повышен в 65-250 раз [2], базальноклеточного рака – в 10 раз, меланомы – в 3 раза, а также повышен риск других редких кожных новообразований [4]. Однако данные, подтверждающие эти сведения, получены в основном от реципиентов почечного трансплантата с I и II фототипами кожи по Фитцпатрику [5]. Хотя считается, что у пациентов с III-VI типами кожи риск развития рака кожи ниже по сравнению с пациентами с более низкими типами, у них повышен риск развития рака кожи по сравнению с иммунокомпетентными пациентами [6]. Улучшение понимания заболеваемости раком кожи в группе пациентов с III и IV фототипами может способствовать совершенствованию инструментов скрининга и рекомендаций по посттрансплантационному лечению.

Методы

В медицинском университете Южной Калифорнии был проведен ретроспективный анализ данных о реципиентах органов, наблюдавшихся дерматологами в течение 10 лет. В это время выполнялось в среднем 375 трансплантаций в год. Из числа реципиентов 7,77% наблюдались

дерматологами. Пациенты, обратившиеся к дерматологу, либо предъявляли дерматологические жалобы, либо имели поражения кожи, вызывающие беспокойство. Реципиенты были стратифицированы по признаку расовой или этнической принадлежности. Пациенты, идентифицирующие себя как белые, представляющие I и II фототипы, были исключены. Собирались демографические данные пациентов, история болезни, течение трансплантации и дерматологический анамнез. Затем пациенты были стратифицированы по возникновению рака кожи после трансплантации.

Результаты

Из 530 выявленных реципиентов 193 пациента имели фототип III и выше. Пациенты чаще всего были мужчинами (52,85%) и идентифицировали себя как чернокожие (91,70%), средний возраст на момент трансплантации составил 47,04 года ($\pm 15,88$ года). Только у одного пациента до трансплантации в анамнезе был рак кожи, и у одного пациента в семейном анамнезе был рак кожи.

У 10 пациентов (5,18%) после трансплантации развилось 87 случаев рака кожи и один рецидив. Пациенты, у которых развился рак кожи, чаще всего были мужчинами (70%), реципиентами трансплантата почки (70%), идентифицировали себя как чернокожие (70%), средний возраст на момент трансплантации составил 58,20 года. Это сравнимо со средним возрастом 46,43 года на момент трансплантации у реципиентов, у которых рак кожи после трансплантации не развился. У реципиентов печени реже развивался посттрансплантационный рак кожи (20%).

Наличие рака кожи в анамнезе до трансплантации было предиктором развития рака кожи после трансплантации (10%). Среди реципиентов, у которых рак кожи развился после трансплантации, чаще встречались бывшие курильщики (60%). Кроме того, им чаще назначался циклоспорин (30%). Наблюдалась тенденция к повышению значимости использования такролимуса (70%) и азатиоприна (10%). Общие сопутствующие заболевания,

такие как гипертония, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия и ишемическая болезнь сердца, не были связаны с развитием рака кожи.

Чаще всего у пациентов развивался плоскоклеточный рак кожи (66 пациентов, 75,86%), далее следовали базальноклеточная карцинома (17 пациентов, 19,54%), меланома (3 пациента, 3,45%) и одна веретенноклеточная аденокарцинома. Развитие рака кожи произошло в среднем через 5,17 года после трансплантации. Базальноклеточная карцинома (60%) или плоскоклеточный рак кожи (40%) чаще всего возникали на лице или волосистой части головы (60%). У 30% пациентов рак кожи развивался на защищенных от солнца участках кожи, к которым относятся ягодицы и паховые складки. Наблюдалась тенденция к рецидиву рака кожи в той же локализации (10%). Диагноз подошвенной бородавки был установлен у 10% пациентов с раком кожи.

Риск развития рака кожи у реципиентов органов значительно повышен: по имеющимся данным, он увеличивается по крайней мере в 100 раз по сравнению с общей популяцией без учета типа кожи по Фицпатрику [7, 8]. Из примерно 41000 всех реципиентов в 2021 году почти половину составляли пациенты с III-VI фототипами кожи [1]. Однако в исследованиях, посвященных раку кожи после трансплантации органов, реципиенты с более высокими типами по Фицпатрику представлены недостаточно.

К факторам риска развития рака кожи у реципиентов органов относятся мужской пол, возраст ≥ 50 лет, наличие рака кожи в анамнезе до трансплантации и фототип I или II [7]. Фактором риска также являлось курение.

Тип трансплантации органов может обуславливать различный уровень риска развития рака кожи у реципиентов [9], причем наибольший риск связан с трансплантацией органов грудной клетки (сердца и легких) [3]. Риск развития посттрансплантационного рака кожи был наименьшим среди реципиентов печени.

Считается, что риск развития рака кожи связан с длительным приемом иммуносупрессивной терапии после трансплантации, которая ослабляет контроль иммунной системы, нарушает репарацию повреждений ДНК, вызванных УФ-излучением, и повышает вероятность реактивации некоторых онкогенных вирусов [10]. Специфические иммуносупрессивные препараты могут положительно или отрицательно влиять на риск развития рака кожи [7]. Пациентам, принимающим азатиоприн, рекомендуется избегать пребывания на солнце из-за вызываемой препаратом фоточувствительности к ультрафиолету и нарушения эксцизионной репарации нуклеотидов [7, 11]. Применение ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус и циклоспорин, может приводить к повышению активности потенциально онкогенного фактора ATF3, повышению фоточувствительности и изменению механизма эксцизионной репарации нуклеотидов [7, 12].

У реципиентов, идентифицирующих себя как чернокожих с V или VI типами по Фицпатрику, рак кожи нередко локализуется на защищенных от солнца участках [13]. Поскольку рак кожи реже встречается при V и VI фототипах и нередко локализуется на защищенных от солнца участках, у чернокожих пациентов плоскоклеточный рак кожи чаще диагностируется на поздних стадиях, что повышает риск заболеваемости и смертности [6]. Кроме того, вероятность присутствия ДНК вируса папилломы человека у пациентов с плоскоклеточным раком кожи и ослабленным иммунитетом в три раза выше, чем у иммунокомпетентных пациентов. Механизм этого явления сложен и предположительно связан с комплексным взаимодействием между ВПЧ-инфекцией и нарушением репарации ДНК или апоптоза поврежденных УФ-излучением клеток, либо просто подчеркивает восприимчивость иммунокомпрометированных пациентов к развитию ВПЧ-инфекции и злокачественных новообразований кожи [14, 15]. Тем не менее у чернокожих плоскоклеточный рак кожи часто ассоциируется с наличием в анамнезе

остроконечных кондилом или ВПЧ [6, 16]. Скрининг и лечение ВПЧ-инфекции до трансплантации могут быть важной профилактической мерой.

Выводы

Хотя риск развития рака кожи после трансплантации может быть ниже у реципиентов органов с более высокими типами кожи по Фицпатрику, этот риск все же существует. Диагностика рака кожи у реципиентов с высоким фототипом отличается от диагностики у пациентов с I или II типами. Рак кожи у пациентов с более высокими типами может быть агрессивнее из-за диагностирования на более поздней стадии, что предполагает больший риск рецидива и метастазирования [7]. Особенно высокому риску плоскоклеточного рака кожи по сравнению с другими пациентами могут подвергаться чернокожие пациенты. Результаты исследования могут послужить основой для улучшения просвещения пациентов и скрининга рака кожи у реципиентов органов с III-VI типами по Фицпатрику, а также подчеркнуть необходимость просвещения врачей в этом вопросе.

Использованные источники:

1. National Data. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>. Published 2022. Accessed June 1, 2022.
2. Greenberg JN, Zwald FO. Management of skin cancer in solid-organ transplant recipients: a multidisciplinary approach. *Dermatol Clin*. 2011;29(2):231–241.
3. Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2019;32(12):1259–1267.
4. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, et al. Recommendations for solid organ transplantation for transplant candidates with a pretransplant diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma and melanoma: a

consensus opinion from the international transplant skin cancer collaborative (ITSCC) *Am J Transplant*. 2016;16(2):407–413.

5. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, et al. Cancer screening recommendations for solid organ transplant recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2017;17(1):103–114.

6. Pritchett EN, Doyle A, Shaver CM, et al. Nonmelanoma skin cancer in nonwhite organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2016;152(12):1348–1353.

7. Stevenson ML, Carucci J, Colegio OR. Skin cancer in transplant recipients: Scientific retreat of the international immunosuppression and transplant skin cancer collaborative and skin care in organ transplant patients-Europe. *Clin Transplant*. 2019;33(12):e13736.

8. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):106–112.

9. Elnahas S, Olson MT, Kang P, et al. Factors associated with skin cancer in lung transplant recipients: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2019;33(12):e13718.

10. Plasmeijer EI, Jiyad Z, Way M, et al. Extreme incidence of skin cancer in kidney and liver transplant recipients living with high sun exposure. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):929–930.

11. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):198–204.

12. Jung JW, Overgaard NH, Burke MT, et al. Does the nature of residual immune function explain the differential risk of non-melanoma skin cancer development in immunosuppressed organ transplant recipients? *Int J Cancer*. 2016;138(2):281–292.

13. Chung CL, Nadhan KS, Shaver CM, et al. Comparison of posttransplant dermatologic diseases by race. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):552–558.

14. Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, et al. Sunlight exposure and cutaneous human papillomavirus seroreactivity in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *J Infect Dis.* 2012;206(3):399–406.

15. Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, et al. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res.* 2019;25(8):2379–2391.

16. Borik L, Balagula Y, Hinds GA, Loss MJ. Non-melanoma skin cancers in African American solid organ transplant recipients: regional bias or a real need for surveillance? *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):530–531.