

122

Przerzuty do skóry

Christine J. Ko i Jennifer M. McNiff

Najważniejsze informacje

- Przerzuty do skóry nie występują często i na ogół wiążą się ze złym rokowaniem; w rzadkich przypadkach są pierwszym objawem wewnętrznego procesu nowotworowego.
- Zazwyczaj przerzuty skórne wiążą się z złym rokowaniem.
- U kobiet najczęstszymi nowotworami złośliwymi dającymi przerzuty do skóry są rak piersi i czerniak.
- U mężczyzn najczęściej przerzutują do skóry czerniak oraz raki okolicy głowy, szyi, płuc i okrężnicy.
- Spośród wszystkich nowotworów złośliwych do skóry najczęściej przerzutuje rak piersi, a najrzadziej rak prostaty.
- Najczęstszym obrazem klinicznym przerzutów skórnych jest twarde, niebolesny, rumieniowy guzek.
- Przerzuty skórne mogą pojawić się w anatomicznym sąsiedztwie pierwotnego nowotworu.
- Obrazy histopatologiczne są na ogół podobne, ale niekoniecznie identyczne z pierwotnymi nowotworami złośliwymi.
- Leczenie obejmuje: wycięcie, chemioterapię, immunoterapię i radioterapię; ta ostatnia jest często stosowana w leczeniu paliatywnym.

WPROWADZENIE

Biorąc pod uwagę ich znaczenie prognostyczne, przerzuty do skóry stanowią ważną jednostkę dermatologiczną. Skóra nie jest zbyt częstą lokalizacją przerzutów, a ponieważ obraz kliniczny przerzutów skórnych może przypominać powszechnie występujące choroby dermatologiczne, takie jak np. torbiele naskórkowe (ze stanem zapalnym i bez niego; ryc. 122.1), tłuszczaki lub zapalenie tkanki podskórnej, ustalenie rozpoznania może być opóźnione. Jest to szczególnie istotne, gdy pierwotny nowotwór jest niewidoczny. Konieczne do ustalenia prawidłowego rozpoznania są znajomość spektrum klinicznego, a także postępy w ocenie histologicznej przerzutów do skóry.

EPIDEMIOLOGIA

Według opisów serii przypadków przerzuty do skóry występują u 1–10% pacjentów z chorobą rozсіяną (do dowolnego narządu)¹. Chociaż spotykane są rzadko, ich rozpoznanie jest ważne, ponieważ mogą być pierwszym objawem pozawęzłowej choroby przerzutowej, w wyniku czego mają głębokie implikacje prognostyczne. Odsetek pacjentów z rozсіяną chorobą nowotworową, u których występują przerzuty do skóry, zależy od typu nowotworu, np. najwyższa zapadalność dotyczy pacjentów z czerniakiem – u 45% z nich mogą rozwinąć się przerzuty do skóry (tab. 122.1)¹. Na częstość różnych rodzajów przerzutów do skóry wpływa również płeć pacjentów. U kobiet przerzuty do skóry występują najczęściej w przebiegu raka piersi (70%) i czerniaka (12%), a następnie nowotworów pochodzących z jajnika, głowy i szyi oraz płuc¹. U mężczyzn najczęstszą przyczyną przerzutów do skóry jest czerniak (32%), a dalej raki głowy i szyi (16%), płuc (12%) i okrężnicy (11%).

Ważną determinantą jest również ogólna częstość występowania nowotworów. Na przykład, chociaż przerzuty do skóry rozwijają się

tylko u 2,5% pacjentów z przerzutowym rakiem płuc, to stanowią one 12% wszystkich przerzutów do skóry u mężczyzn z powodu wysokiej częstości występowania raka płuc¹. Także wiek pacjenta odgrywa istotną rolę: mięsak prążkowanokomórkowy, białaczka i nerwiak zarodkowy są odpowiedzialne za większość przerzutów do skóry u dzieci^{2,3}.

Przerzuty skórne rozwijają się średnio 36 miesięcy (zakres 1–177 miesięcy) po rozpoznaniu pierwotnego nowotworu złośliwego^{2,4}. Zdecydowana większość (~95%) pacjentów z przerzutami do skóry jest już w zaawansowanym stadium choroby, III lub IV. W rzadkich przypadkach przerzuty do skóry mogą być pierwszą oznaką wewnętrznego procesu złośliwego (< 1% wszystkich nowych przypadków nowotworowych).

PATOGENEZA

W 1889 r. dr Stephen Paget przedstawił hipotezę „ziarna i gleby” jako paradygmatu choroby przerzutowej – aby rozwinął się nowotwór

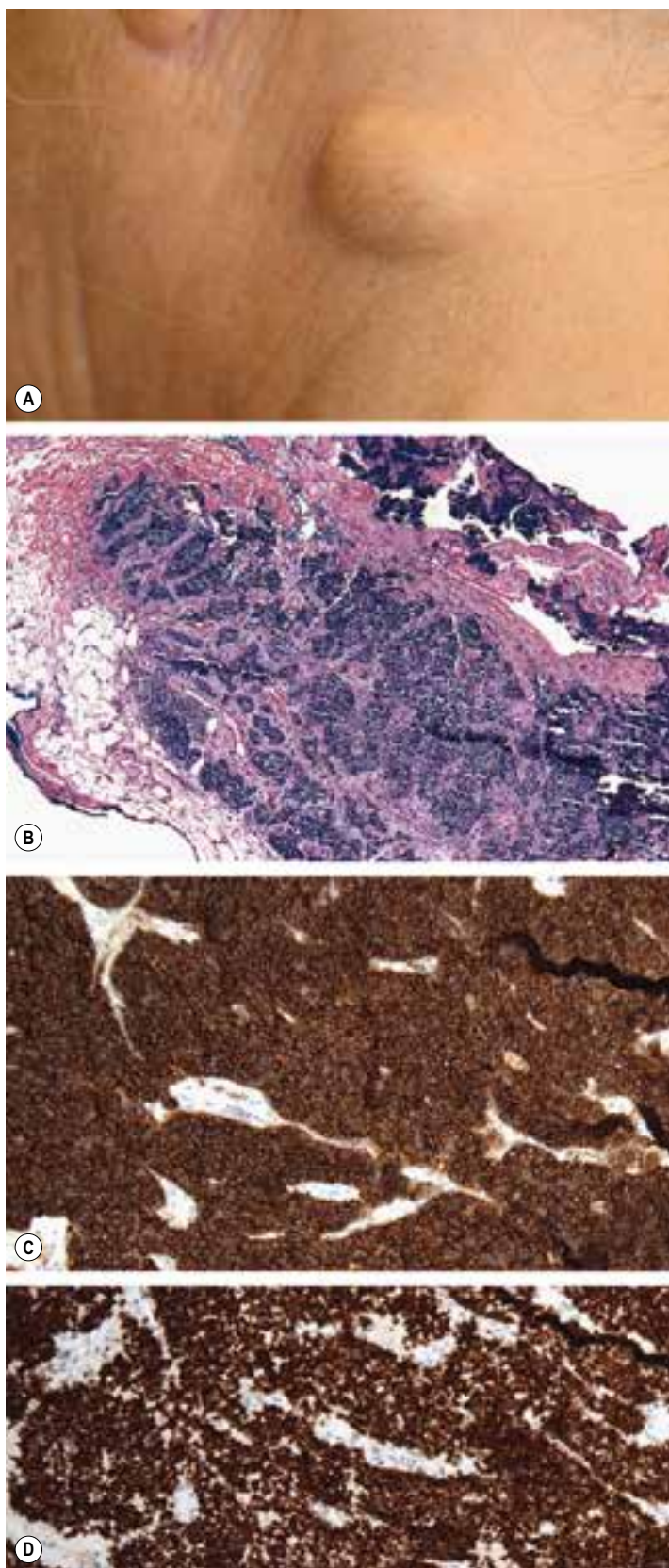
PRZERZUTY DO SKÓRY U PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI ROZSIANYMI

Pierwotny nowotwór	Odsetek wszystkich pacjentów z przerzutami do skóry	Odsetek wszystkich pacjentów z rozсіяną chorobą nowotworową, która doprowadziła do przerzutów do skóry*
Pierś	50	30
Czerniak	18	45
SCC (głowa i szyja) [†]	7	13
Płuca	5	2,5
Nieznanym	4,5	7,5
Okrężnica/odbyt	4	4,5
Jajnik	2,5	4
Pęcherz moczowy	1,5	8
Gruzoły dokrewne	1	12,5
Przełyk	1	8,5
Pęcherzyk żółciowy / przewody żółciowe	< 1	5,5
Wątroba	< 1	5
Nerki	< 1	4,5
Żołądek	< 1	2
Trzustka	< 1	2
Szyjka macicy	< 1	1
Prostata	< 1	< 1
Jądra	< 1	< 1

* Odsetki dotyczą łącznie kobiet i mężczyzn.

[†] Krtań, jama ustna i gardło, zatoki nosowe.

Tabela 122.1 Przerzuty do skóry u pacjentów z nowotworami rozсіяnymi. Częstość rozсіяnia przerzutów różni się w zależności od publikacji. SCC, rak kolczystokomórkowy. Na podstawie: Lookingbill D.P., Spangler N., Helm K.F. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 228-36.



Ryc. 122.1 Przerzuty do skóry raka drobnokomórkowego płuca. **A** Guzek na szyi w kolorze skóry przypominający torbiel naskórkową lub tłuszczaka. **B** W głębokich warstwach skóry właściwej, w pobliżu tkanki podskórnej, obecny guzek z małych niebieskich komórek z formowaniem jąder oraz chromatyną typu sól i pieprz. **C** Komórki nowotworowe wybarwiają się dodatnio na CD56, marker neuroendokryny. **D** Komórki nowotworowe również wybarwiają się dodatnio dla specyficznego dla tarczycy czynnika transkrypcji-1 (TTF-1), co wskazuje na przerzuty do skóry raka drobnokomórkowego płuca (zob. tab. 122.4). *Za zgodą Iana Odella, MD (A).*

złośliwy, musi on wykazywać zdolność do oddzielenia się od swojego naturalnego środowiska, przetrwania podczas tranzytu, a następnie rozprzestrzenia się w nowym środowisku. Proces ten obejmuje oderwanie od środowiska, przejście do naczyń, krążenie, zastój, wynacznienie i wreszcie proliferację^{5, 6}. Szacuje się, że $\leq 0,01\%$ komórek nowotworowych przenika do naczyń krwionośnych, tworząc ogniska przerzutowe w miejscach odległych⁷.

Uważa się, że nowotwór może uzyskać potencjał przerzutowy w jednym z dwóch mechanizmów⁸. W modelu ekspansji klonalnej lub progresji liniowej zdolności do selektywnego wzrostu są nabywane podczas rozwoju guza. Z czasem subpopulacje komórek nabywają cech genetycznych, które umożliwiają im opuszczenie macierzystego środowiska, a następnie namnażanie się w odległych tkankach. W tym modelu ogniska przerzutowe mają podobny fenotyp i genotyp do pierwotnego guza. W innym, rzadkim wariantcie lub modelu progresji równoległej bardzo agresywny klon typu komórek macierzystych o wysokim potencjale przerzutowym istnieje w guzie od początku i może rozprzestrzenić się w dowolnym momencie procesu nowotworzenia.

Ogólnie przyjmuje się, że niektóre nowotwory mają tendencję do przerzutowania do innych tkanek. Mechanizm, za pomocą którego wybierają swoje miejsce docelowe, jest związany z siłami homeostaticznymi i wzorami ekspresji białek powierzchniowych. Kiedy zator z komórek guza osadza się w pierwszym łożysku naczyniowym, dochodzi do interakcji między cząsteczkami adhezyjnymi (np. integrzynami), co ułatwia wynacznienie i wyjaśnia powszechnie zauważalne zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Niektóre nowotwory wykazują jednak powinowactwo do określonych tkanek, które nie są anatomicznie bliskie, np. rak prostaty rozprzestrzeniający się do kości, a czerniak gałki ocznej – do wątroby³. Wydaje się, że ekspresja cząsteczek adhezyjnych może powodować naprowadzanie przerzutów na specyficzną tkankę (*tissue specific homing*). Jednak te mechanizmy mogą nie mieć zastosowania w wysoce agresywnych, niezróżnicowanych guzach, które wykazują bardziej losowy rozkład przerzutów.

OKOLICE ANATOMICZNE PRZERZUTÓW SKÓRNYCH

Okolice anatomiczne	Pierwotny nowotwór (mężczyźni)	Pierwotny nowotwór (kobiety)	Komentarze
Skóra owłosiona głowy	Płuca, nerki	Pierś	Może prowadzić do łysienia („alopecia złośliwa”; ryc. 122.2 A)
Głowa i szyja	SCC głowy i szyi*, płuca	Pierś	Istnieją doniesienia o przerzutach do powiek raka piersi; przerzuty z piersi i płuc mogą prowadzić do powstania „nosa klauna”
Kończyny górne	Płuca, nerki, okrężnica	Pierś	Niezbyt często lokalizacja u mężczyzn i zwykle występuje późno podczas choroby
Plecy	Płuca	Pierś	
Klatka piersiowa	Płuca	Pierś	
Brzuch	Okrężnica, płuca, żołądek	Okrężnica, odbytnica, pierś	Guzki siostry Mary Joseph: najczęściej żołądek, okrężnica, jajnik lub nowotwory trzustki
Miednica	Okrężnica	Okrężnica, jajnik	Lokalizacja: 8% przerzutów skórnych
Kończyny dolne	Czerniak > płuca, nerki	Czerniak > płuca, nerki	Niezbyt częsta lokalizacja: 36% BSA, ale lokalizacja tylko 4% przerzutów

* Na przykład. krtań, jama ustna i gardło, zatoki nosowe.

Tabela 122.2 Okolice anatomiczne przerzutów skórnych. Tułów jest najczęstszą lokalizacją docelową (ok. 55% przerzutów), a skóra głowy ok. 15% przerzutów¹. BSA, powierzchnia ciała; SCC, rak kolczysto-komórkowy. *Więcej informacji zob. poz. 8 Piśmiennictwa.*



Ryc. 122.2 Przerzuty do skóry. **A** Różowy guzek na skórze głowy z lysieniem z powodu przerzutów raka płuc (łysienie złośliwe). **B** Czerwonofioletowy guzek z nadżerką z powodu przerzutu raka nerki; takie zmiany mogą być mylone z guzami naczyniowymi. **C** Wiele małych ciemnofioletowych do czarnych grudek po lewej stronie szyi i klatki piersiowej z powodu przerzutów czerniaka. **D** Różowe grudki i blaszki na klatce piersiowej z powodu przerzutów gruczolaka jelita grubego. Pacjent został skierowany na leczenie zapalenia skóry. Za zgodą Lorenza Cerroniego, MD (A), Edwarda Cowena, MD (B), Chrisa Bunicka, MD (D) i Kalmana Watsky'ego, MD (D).

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny przerzutów do skóry może stanowić cenną wskazówkę. Kiedy pojawia się pacjent ze znaną historią nowotworową z bardzo twardym i szybko rosnącym guzkiem rumieniowym lub wysiewem wielu guzków skórnych w bliskim sąsiedztwie pierwotnego guza (tab. 122.2), rozpoznanie przerzutów skórnych jest względnie łatwe. Jednak zmiany skórne mogą rosnać wolniej i chociaż przerzuty zwykle pojawiają się w ciągu kilku lat od ustalenia rozpoznania pierwotnego nowotworu złośliwego, to niektóre mogą pojawić się kilkadziesiąt lat później.

Kolor przerzutów do skóry jest różny, od koloru skóry do różowoczerwonego i niebieskoczarnego, występującego najczęściej w przerzutach czerniaka (ryc. 122.2). Zazwyczaj skórne i podskórne przerzuty są twardsze w badaniu palpacyjnym od torbieli naskórkowych lub włosowych i tłuszczaków. Przerzuty do skóry mogą wynikać z rozprzestrzeniania krwipochodnego lub limfatycznego, a także przez bezpośredni naciek. W przypadku tych dwóch ostatnich scenariuszy, jak wspomniano wcześniej, bliskość przerzutów do pierwotnej zmiany złośliwej służy za wskazówkę diagnostyczną. Przykładami rozprzestrzeniania się drogą układu limfatycznego są przerzuty czerniaka *in-transit*, podczas gdy bezpośrednie naciekanie jest najczęściej obserwowane w przypadku raka piersi i raka kolczystokomórkowego okolicy głowy i szyi.

Istnieją inne przykłady docelowej lokalizacji anatomicznej, w tym predyspozycja nowotworów żołądkowo-jelitowych do przerzutów do regionu okołopępkowego, określanych jako guzki siostry Mary Joseph (ryc. 122.3). Czasami implantacja guza występuje w czasie zabiegu chirurgicznego, np. umieszczenia rurki w klatce piersiowej w celu drenażu złośliwego wysięku opłucnej w przebiegu raka płuc. Choć rozmieszczenie przerzutów skórnych jest zwykle bardziej losowe, w przypadku krwipochodnego rozprzestrzeniania się komórek nowo-



Ryc. 122.3 Przerzuty do skóry raka jelita grubego. Guzki pępkowe siostry Mary Joseph w postaci różowej blaszki z łuskowatym strupem. Za zgodą Stuarda Lessina, MD.

tworowych najczęstszą lokalizacją przerzutów dla niektórych nowotworów złośliwych, np. raka nerki, jest skóra głowy.

Wszystkie nowotwory skóry mogą przerzutować do skóry, ale to rak piersi powoduje przerzuty o najszerszym spektrum zmian klinicznych (tab. 122.3), od grudkowo-guzkowych do plam rumieniowych naśladujących różę (rak zapalny) i zdrewniałego stwardnienia z powierzchnią typu skórki pomarańczowej (*peau d'orange*) (ryc. 122.4). To ostatnie jest często określane jako *en cuirasse* ze względu na kliniczne podobieństwo do skórzanej części zbroi żołnierza (kirasjera)¹. Ponadto zdarza się, że przerzuty wewnątrznaczyniowe powodują powstawanie rumieniowych grudek, które mogą przypominać proliferację naczyń, jak np. w naczyniakomięsakach występujących po napromieniowaniu piersi (zob. rozdz. 114).



Ryc. 122.4 Różne manifestacje przerzutów raka piersi do skóry. **A** Rumieniowe guzki z nadżerkami w obrębie pachy. **B** Postać zapalna (rak zapalny) z plamami rumieniowymi, które początkowo mogą być nieprawidłowo rozpoznawane jako infekcyjne zapalenie tkanki podskórnej. **C** Objaw *en cuirasse* ze znacznym stwardnieniem i *peau d'orange*, grudkami oraz guzkami. **D** Wzór mieszany – siatkowaty rumień raka zapalnego przypominającego różę oraz objaw skórki pomarańczowej wokół otoczki brodawki sutkowej. Za zgodą Stuarta Lessina, MD (A, D).

MANIFESTACJE KLINICZNE PRZERZUTÓW DO SKÓRY I KORELACJE HISTOLOGICZNE

Rodzaj	Opis kliniczny	Histologia	Powiązane pierwotne nowotwory złośliwe
Skórne lub podskórne guzki	Małe zmiany prosówkowe do dużych guzów; pojedyncze lub liczne	Naciekające komórki nowotworowe w obrębie pasm kolagenu lub skóry właściwej; często obecna strefa Grenza	Najczęstsza manifestacja; każdy rodzaj
Rak zapalny (rak przypominający różę)	Rumieniowe plamy z szerzącymi się granicami; przypomina różę	Komórki nowotworowe w obrębie rozszerzonych naczyń limfatycznych	Piersi >> płuca, jajnik, prostata, GI, inne
<i>En cuirasse</i>	Postać typu <i>morphea</i> lub sklerodermiczna, w zależności od rozległości; stwardnienie z objawem „skórki pomarańczowej”	Zwłóknienie z naciekającymi komórkami nowotworowymi	Piersi >> płuca, GI, nerki, inne
Rak typu <i>carcinoma teleangiectodes</i>	Czerwonofioletowe grudki	Komórki nowotworowe w powierzchownych naczyniach krwionośnych i osadzającymi się RBC	Pierś
Choroba Pageta*	Plamy przekraczające brodawkę i otoczkę sutkową, przypominające zapalenie skóry	Duże, atypowe komórki nabłonkowe z obfitą bładą cytoplazmą, układające się pojedynczo lub w małe gniazda w każdej warstwie naskórka	Pierś
Łysienie złośliwe	Guzki lub nacieki z łysieniem na skórze głowy	Sznury komórek nowotworowych pomiędzy wiązkami kolagenu	Pierś > płuca (ryc. 122.2 A), nerki, inne
Zmiany typu ziarniak ropotwórczy	Szybko rosnący guzek przypominający guz naczyniowy (szczególnie ziarniak ropotwórczy)	Komórki nowotworowe w sznurach i zrakach z domieszką krwotoczną i przestrzeniami „rzekomonacyniowymi”	Rak jasnokomórkowy nerki (ryc. 122.2 B), rak wątrobowokomórkowy > inne

* Zmiany w przebiegu pozasutkowej choroby Pageta mają podobne cechy histopatologiczne do choroby Pageta piersi, ale zwykle stanowią (> 75% pacjentów) pierwotne gruczolakoraki skóry (zob. rozdz. 73); w przypadku zajęcia okolic odbytu najbardziej prawdopodobny jest pierwotny nowotwór trzewny.

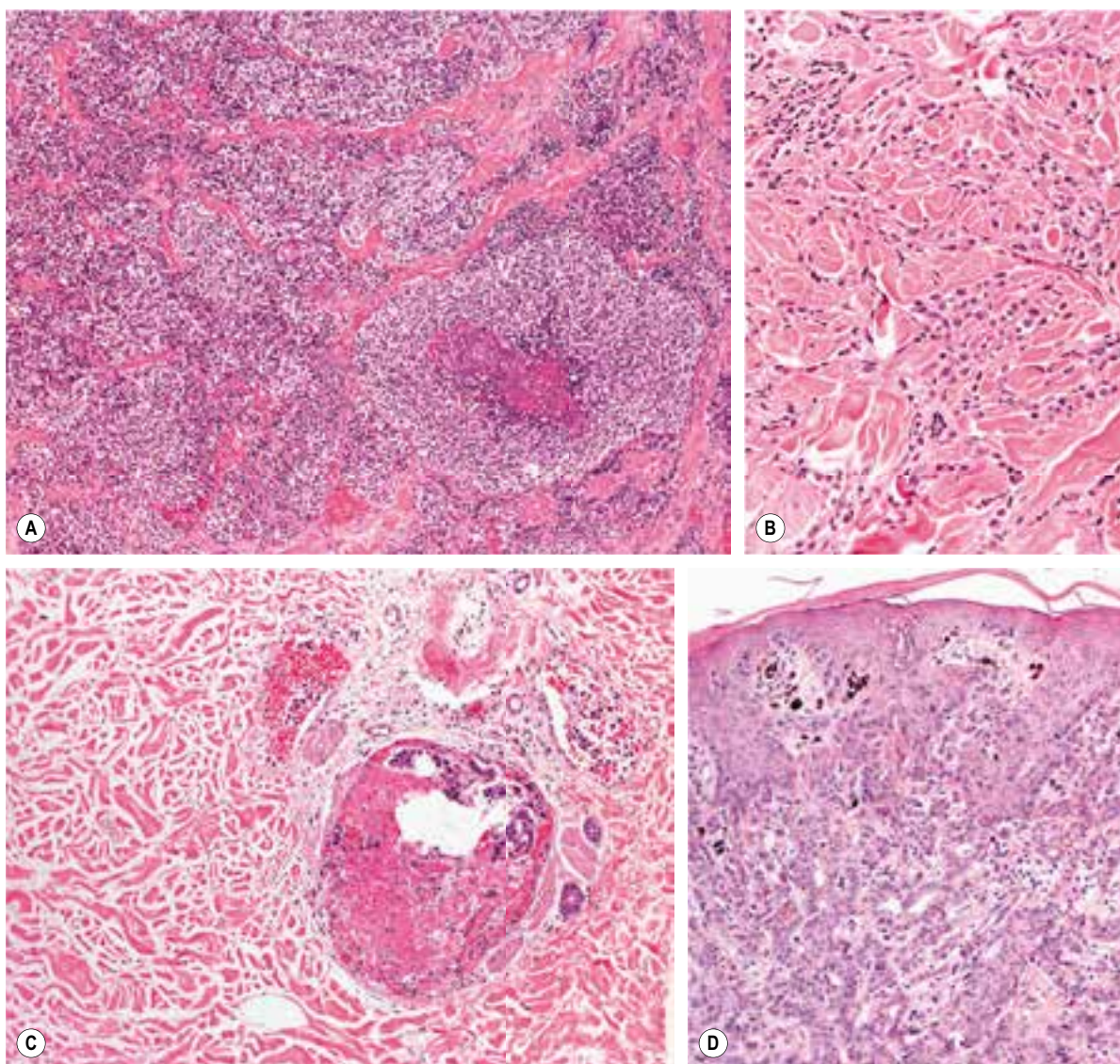
Tabela 122.3 Manifestacje kliniczne przerzutów do skóry i korelacje histologiczne. U każdego pacjenta można stwierdzić mieszankę różnych podtypów. W rzadkich przypadkach przerzuty do skóry wykazują układ typu półpaśca, a klinicznie mogą przypominać dermatozy zapalne, tj. wyprysk, zapalenie naczyń i rumień obrączkowy odśrodkowy. Mogą również naśladować guzy skóry, w tym raki skóry niebędące czerniakiem, torbiele naskórkowe lub włosowe, tłuszczaki, guzy z komórek ziarnistych lub naczyńniakomięsaki⁴. GI, żołądkowo-jelitowe; RBC, krwinki czerwone.

OBRAZY PATOLOGICZNE W PRZERZUTACH DO SKÓRY			
Nowotwory	Możliwe wskazówki histologiczne	Markery immunohistochemiczne	Uwagi
Gruzołakorak – CEA dodatni i zazwyczaj ujemny w przypadku p40/p63, CK5/6, D2-40 (podoplanina)			
Piers	Pojedyncze zbiory lub sznury komórek (nowotwór zrazikowy); komórki nowotworowe tworzą struktury gruczołowe (nowotwór przewodowy); sygnetowe komórki pierścieniowe	CK7, ER/PR, mamoglobulina, białko GCDFP-15 (<i>gross cystic disease fluid-15</i>), GATA3	Rak piersi może być ER/PR ujemny; ekspresja GCDFP-15 obserwowana również w guzach z przydatków i ślinianek; w niektórych pierwotnych rakach z przydatków ER/PR może być dodatni
Okreźnica	Komórki kolumnowe z przypodstawnie położonymi jądrami i wewnątrzcytoplazmatyczne wytwarzanie mucyny; tworzenie gruczołów; „brudna” martwica	CK20, CDX2, białko <i>villin</i>	Śluzowy rak może rozwinąć się z innych tkanek (płuca, jajnik, szyjka macicy), niekiedy może pierwotnie pojawić się w skórze
Niedrobnokomórkowy rak gruczołowy płuca		CK7, TTF-1, napsyna A	Niedrobnokomórkowy rak płuca może być TTF-1 ujemny; dodatnie barwienie TTF-1 nie ogranicza się do raka płuca lub tarczycy
Jajnik	Ciała psammoma można zaobserwować w rakach surowiczych brodawkowatych	CA125, CK7, ER/PR, mezotelina, WT-1 (raki surowicze), PAX8	Śluzowy rak jajników może bardzo przypominać inne rodzaje raków śluzowych
Prostata		PSA, PSAP	Wysoko zróżnicowany nowotwór może utracić różnicowanie gruczołów, jak również ekspresję PSA i PSAP
Trzustkowo-żółciowe		CK7, CK20, CA19.9, CA125	CA19.9 nie jest specyficzny dla guzów trzustkowo-żółciowych
Żołądkowe	Komórki sygnetowe (typ sygnetu)	CK7, CK20, lizozym, CDX2	Niesygnetowy typ komórek pierścieniowych raka żołądka; nowotwór może nie mieć wyraźnej morfologii; sygnetowa komórka pierścieniowa nie ogranicza się do żołądka (np. może być widoczna w nowotworze piersi)
Tarczycza	Tworzenie pęcherzyków tarczycy (rak pęcherzykowy); struktura brodawkowata, ciała psammoma (nowotwór brodawkowaty)	TTF-1, tyroglobulina, napsyna A	Wysoko zróżnicowane nowotwory (izolowany nowotwór A, nowotwór anaplastyczny) mogą stracić charakterystyczną morfologię tarczycową
Rak kolczystokomórkowy – wyspy komórek nabłonka wytwarzających keratynę, dodatnie barwienie cytokeratyn (np. CK5/6, CK903, MNF116) i p40/p63			
Czerniak – dodatnie barwienie dla S100, HMB45, MITF, MelanA (MART-1); zob. rozdz. 113			
Neuroendokryny			
Rak drobnokomórkowy (w tym płuca)	Formowanie jąder, niewielka ilość cytoplazmy, niewyraźne jąderka	Keratyny, TTF-1, CD56, specyficzna dla neuronów enolaza, chromogranina, synaptofizyna; ujemny dla CK20	Niektóre drobnokomórkowe nowotwory, w tym płuca, mogą nie wykazywać ekspresji dla markerów neuroendokrynych
Guz neuroendokryny, w tym rakowiak i rakowiak atypowy	Gniazda komórek z neuroendokrynną morfologią	Markery neuroendokryne (CD56, chromogranina); nowotwór rdzeniasty tarczycy: kalcytonina i TTF-1	Słabo wybarwiona tkanka może przypominać chłoniaka, raka lub nowotwór drobnokomórkowy
Inne			
Nerka (czysta komórka)	Przejrzysta cytoplazma, bardzo unaczyniony	Koekspresja EMA i wimentyny, CD10, RCC-Ma, napsyna A	Nowotwór może składać się z innego typu komórek (np. ziarnistych lub wrzecionowatych)
Pęcherz i cewka moczowa	Średniej wielkości komórki nowotworowe układające się w gniazda lub skupiska	p40/p63, CK5/6, CK7, CK20, GATA3	Może przypominać wysoko zróżnicowany nowotwór przydatków skóry

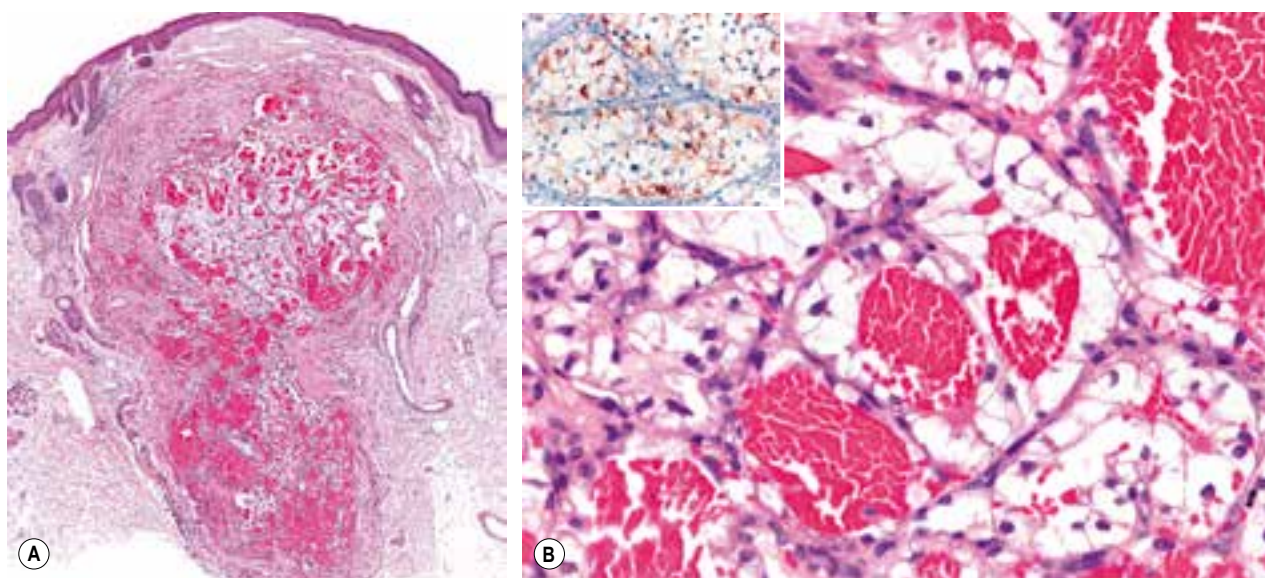
Tabela 122.4 Obrazy patologiczne w przerzutach do skóry. Ujemne p40/p63 sprzyja przerzutom, ale może być ujemne w przypadku niektórych nowotworów skóry wywodzących się z przydatków, szczególnie raka śluzowego ekrynowego. CDX2, białko *homeobox* CDX2; CEA, antygen rakowo-płodowy; CK, cytokeratyna; EMA, antygen nabłonkowo-błonowy; ER, receptor estrogenowy; GATA3, czynnik transkrypcyjny, który reguluje różnicowanie nabłonka gruczołów piersi; MITF, czynnik transkrypcyjny małocza; MNF116, marker pankreatynowy; PR, receptor progesteronowy; PSA, antygen swoisty dla prostaty; PSAP, swoista dla prostaty fosfataza kwasowa; RCC-Ma, marker raka nerkowokomórkowego – wykrywa antygen kanalików nerkowych (wysoko swoisty); SCC, rak kolczystokomórkowy; TTF-1, tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1; WT-1, produkt genu guza Wilmsa.

WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI HISTOLOGICZNEJ PRZERZUTÓW DO SKÓRY
Dobrze odgraniczone, zwykle symetryczne, skórne lub podskórne guzki z atypowych komórek z licznymi mitozami, bez połączenia z naskórkiem
Obecność atypowych komórek w naczyniach limfatycznych (diagnostyka różnicowa: chłoniak wewnątrznaczyniowy, histiocytoza wewnątrzlimfatyczna)
Atypowe komórki ułożone w linie w skórze właściwej („wypełnienie indyjskie”) (diagnostyka różnicowa: białaczka szpikowa)
Obecność masowej martwicy w centrum guzka złożonego z komórek atypowych (diagnostyka różnicowa: niektóre chłoniaki, niektóre pierwotne raki z przydatków skórnych)

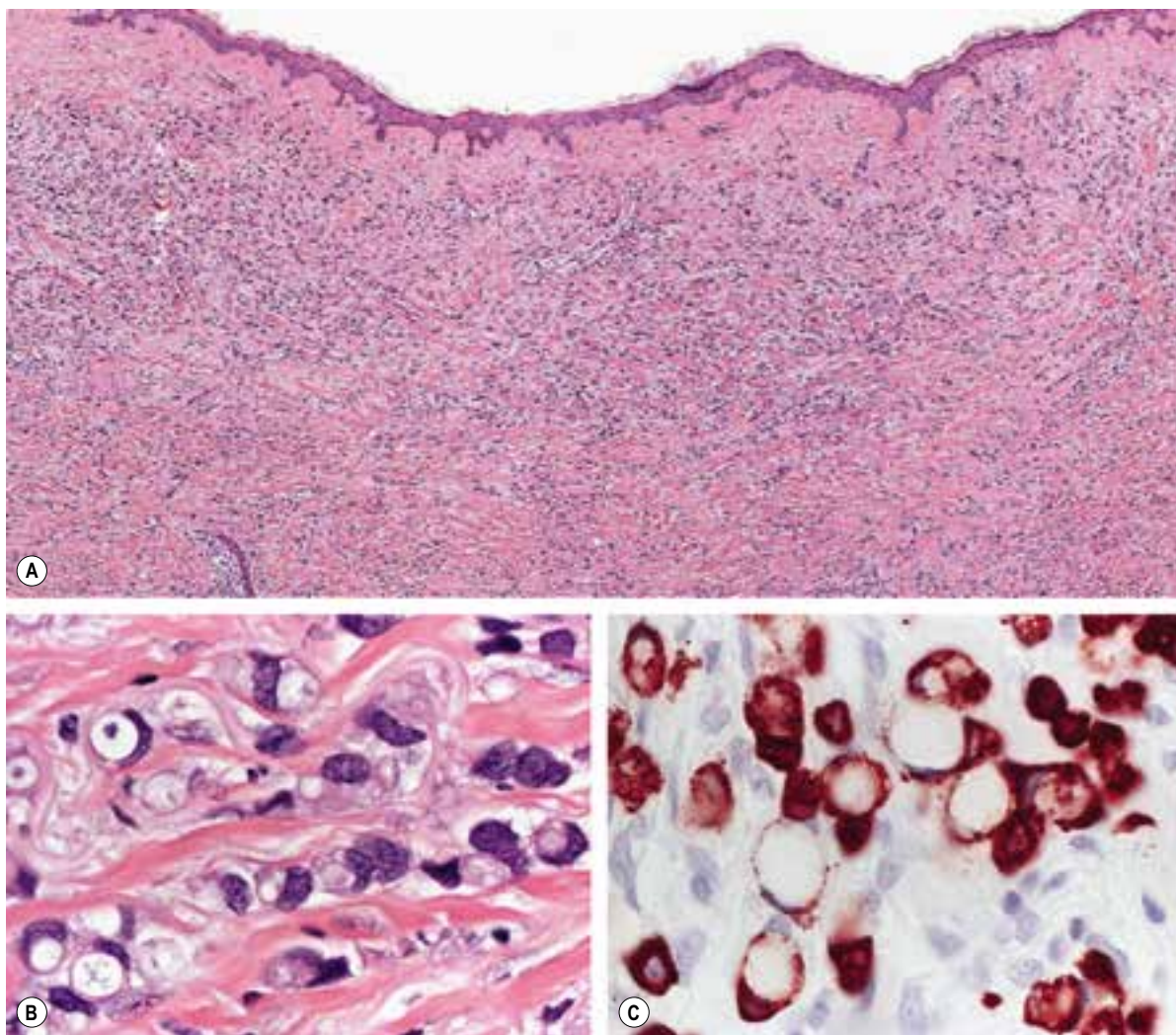
Tabela 122.5 Wskazówki dotyczące diagnostyki histologicznej przerzutów do skóry.



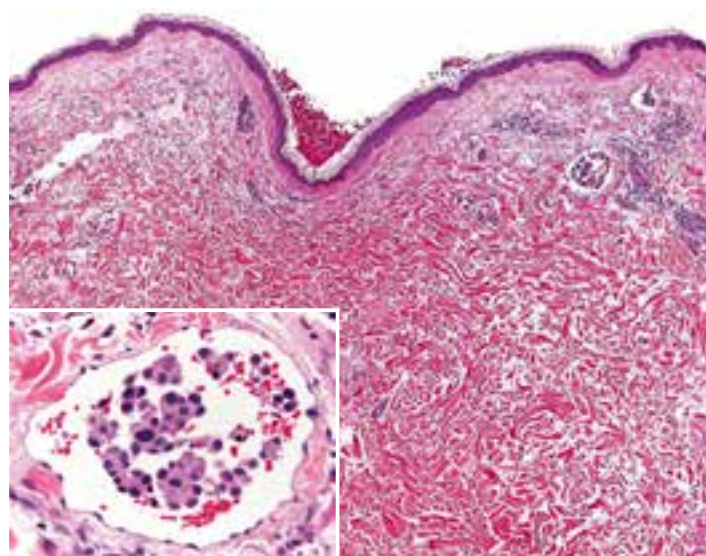
Ryc. 122.5 Główne wzory przerzutów do skóry. **A** Guzkowy wzór z ogniskową, wydatną martwicą w przerzutach do skóry w raku drobno-komórkowym płuca. **B** Rozproszony wzór z „wypełnieniem indyjskim” w przerzutach raka piersi. **C** Wewnątrzlimfatyczny wzór w przerzutowym raku piersi; komórki nowotworowe są ograniczone do rozszerzonych naczyń limfatycznych. **D** Wzór epidermotropowy w przerzutach raka piersi; komórki nowotworowe znajdują się zarówno w skórze właściwej, jak i naskórku. Obecność ogniskowej pigmentacji i przerost melanocytów mogą prowadzić do błędnego rozpoznania guza melanocytowego. Za zgodą Lorenza Cerronego, MD.



Ryc. 122.6 Histopatologiczne cechy przerzutów do skóry raka jasnokomórkowego nerki. **A** Ułożony pionowo, ukrwotoczony guz w skórze właściwej przypominający guza naczyniowego. **B** Komórki nowotworowe o przezroczystej cytoplazmie układające się w struktury bełczkowe i zraziki otaczające krwotoczne obszary. Brak wyraźnej atypii może być mylący i prowadzić do błędnego rozpoznania naczyńniaka krwionośnego. Barwienie immunohistochemiczne dodatnie dla RCC-Ma (marker raka nerkowokomórkowego), przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi części bliższej kanalika nerkowego, obraz jasnokomórkowego raka nerki (wstawka). Za zgodą Lorenza Cerronego, MD.



Ryc. 122.7 Histopatologiczne cechy przerzutów do skóry gruczolakoraka sygnetowego piersi (A, B) i żołądka (C). **A** Rozlany naciek komórek nowotworowych w całej skórze właściwej. **B** W powiększeniu komórki nowotworowe o morfologii pierścienia sygnetowego w wyniku wewnątrzkomórkowej akumulacji mucyny. **C** Komórki sygnetowate nie są charakterystyczne dla raka piersi i można je zaobserwować w różnych gruczolakorakach, szczególnie tych z przewodu pokarmowego; cytokeratynowe barwienie w raku przerzutowym z komórek sygnetowych raka żołądka podkreśla szczególną morfologię komórek, z wewnątrzkomórkową mucyną naciskającą i zniekształcającą jądra, w wyniku czego przyjmują one charakterystyczny kształt podobny do sygnetu. Za zgodą Lorenza Cerronego, MD.



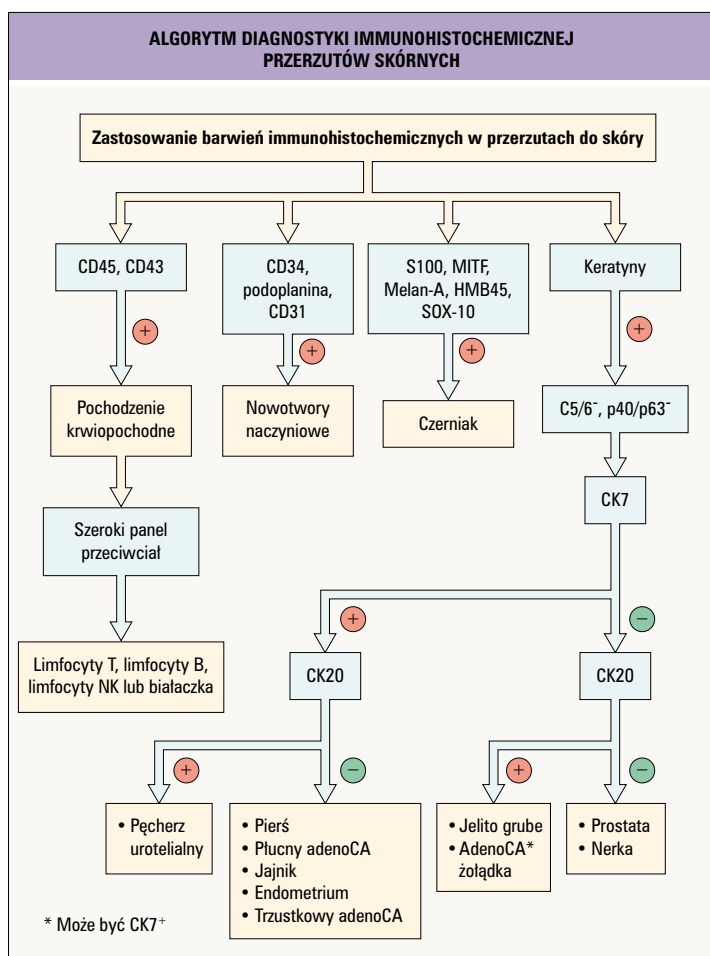
Ryc. 122.8 Histopatologiczne cechy przerzutów do skóry raka urotelialnego pęcherza moczowego. Kompleksy komórek nowotworowych w obrębie rozszerzonych przestrzeni limfatycznych w skórze właściwej. Fragment przestrzeni limfatycznej z wewnątrznaczyniowymi kompleksami nowotworowymi z domieszką erytrocytów (wstawka). Nowotworowe urotelialne przejściowe komórki z okrągłymi jajowatymi jądrami i obfitą eozynofilową cytoplazmą tworzą małe agregaty podobne do rozety. Te histopatologiczne cechy mogą przypominać stan łagodny – histiocytozę wewnątrzlimfatyczną. Za zgodą Lorenza Cerronego, MD.

Do rzadszych objawów należy zapalenie skóry w przebiegu choroby Pageta, zarówno postaci sutkowej, jak i pozasutkowej (tab. 122.3). Przerzuty raka nerkowokomórkowego mogą przypominać ziarniaki ropotwórcze, włącznie z tendencją do krwawienia (ryc. 122.2 B). W rzadkich przypadkach wewnątrznaczyniowe przerzuty prowadzą do siatkowatego wzoru naczyniowego, który jest odzwierciedleniem okluzji naczyń lub przerzutów do skóry o niezwyklej wzorcu dystrybucji, np. typu półpaśca.

Oprócz przerzutów z narządów litych przerzutować do skóry mogą także białaczki i chłoniaki układowe (zob. rozdz. 119–121). Zmiany mają często postać guzków od różowofioletowych do czerwono-brązowych i z tego względu mogą być klinicznie nie do odróżnienia od przerzutów skórnych w przebiegu nowotworów narządów litych.

OBRAZ PATOLOGICZNY

Gruczolakorak, rak kolczystokomórkowy (SCC – *squamous cell carcinoma*) i czerniak reprezentują trzy główne kategorie przerzutów do skóry (tab. 122.4). W ogólnym zarysie ich guzy przerzutowe najczęściej nie mają połączenia z naskórkiem ani nie zajmują go, lokalizują się w skórze właściwej lub tkance podskórnej i składają z guzków, gniazd lub sznurów atypowych komórek z mitozami (tab. 122.5). Należy jednak zauważyć, że istnieją pierwotne czerniaki guzkowe w skórze właściwej⁹ a pierwotnym SCC skóry z komórek wrzeczoniowatych często brakuje komponenty naskórkowej. Ponadto przerzuty do skóry zarówno czerniaka, jak i SCC (skórne, nosogardzieli lub narządów litych) mogą wykazywać znaczące zajęcia naskórka, dlatego odróżnienie ich od synchronicznego lub metachronicznego pierwotnego guza skórnoego może być trudne. Cztery podstawowe wzorce histopatologiczne przerzutów do skóry są następujące: (1) guzkowy;



Ryc. 122.9 Algorytm diagnostyki immunohistochemicznej przerzutów do skóry. Główną jednostką w diagnostyce różnicowej przerzutów gruczolakoraka jest pierwotny nowotwór wywodzący się z przydatków skóry (zazwyczaj CK5/6⁺, p40⁺/p63⁺). W przypadku guzów, których nie można jednoznacznie zaklasyfikować jako pierwotne nowotwory skóry, wywiad kliniczny i ukierunkowane barwienie immunohistochemiczne mogą być kluczowe dla potwierdzenia rozpoznania. AdenoCA, gruczolakorak

Na podstawie. poz. 15 i 16 Piśmiennictwa.

(2) rozlany, w tym naciekający; (3) wewnątrznaczyniowy, w tym wewnątrzlimfatyczny i (4) epidermotropowy (ryc. 122.5).

Poniższe informacje mogą służyć jako wskazówki histologiczne w diagnostyce przerzutów do skóry, oprócz wymienionych w tabeli 122.5: (1) atypowe pojedyncze komórki naciekające wiązki kolagenu (rak piersi¹⁰; ryc. 122.5 B) (2) komórki jasne oraz obfity krwotok (rak nerkowokomórkowy; ryc. 122.6); (3) „brudna” martwica w strukturach gruczołowych (rak jelita grubego); (4) tworzenie się koloidu w świątle (rak tarczycy); (5) ciała psammoma (rak tarczycy lub jajnika); i (6) sygnetowe komórki pierścieniowe (rak żołądka lub piersi; ryc. 122.7)¹¹. Ponadto, podobnie jak w czerniaku i SCC (zob. wyżej), epidermotropizm można zaobserwować w przerzutach do skóry innych nowotworów, najczęściej raka piersi, rzadziej raka prostaty, okrężnicy, krtani, prącia i pochwy¹¹. W rzadkich przypadkach przerzuty do naskórka, zwłaszcza raka piersi, mogą zawierać barwnik,

a nawet wzrost liczby melanocytów w guzie, co prowadzi do błędnego rozpoznania guza melanocytowego (ryc. 122.5 D). Jeśli dochodzi do zajęcia wewnątrznaczyniowego, można je pomylić z łagodnymi jednostkami chorobowymi, takimi jak histiocytoza wewnątrzlimfatyczna (ryc. 122.8).

Pełna diagnostyka przerzutów do skóry często wymaga zastosowania panelu barwien histochemicznych (ryc. 122.9; tab. 122.4). Chociaż nie zastępują one dokładnego wywiadu i badania przedmiotowego, jak również badań obrazowych i biopsji pierwotnego guza¹², uzyskane informacje wyznaczają kierunek i mogą zapobiec wykonaniu bardziej inwazyjnej biopsji innej tkanki. W rozróżnieniu pierwotnego nowotworu skóry (zwykle rak przydatków) i przerzutu do skóry (głównie gruczolakorak) pomocne są barwienia immunohistochemiczne, czyli p40/p63, CK5/6, CK15 i D2-40 (podoplanina)¹³⁻¹⁵. Pierwotne guzy skóry są zwykle dodatnie dla niektórych lub wszystkich typów markerów, a guzy przerzutowe nie wykazują barwienia. Ważnymi wyjątkami są dodatnie barwienie p63 w niektórych przerzutach (rak piersi i urotelialny) i brak wybarwienia p63 w niektórych pierwotnych rakach z przydatków skórnych.

W przypadku przerzutów do skóry z gruczolakoraka użytecznych informacji dostarczają różne kombinacje ekspresji CK7 i CK20 (ryc. 122.9)¹⁵. Panel ten służy również do oceny pozasutkowej postaci choroby Pageta, w której dodatni wynik CK20 wskazuje na wtórą postać choroby, wywodzącą się z nowotworu trzewnego (ryc. 73.16). Przydatne mogą być również niektóre markery ograniczone do narządów, w tym CD10 i RCC (nerkowy); czynnik transkrypcyjny specyficzny dla tarczycy-1 (TTF-1) (tarczyca, płuco; ryc. 122.1); tyreoglobulina (tarczyca); swoisty antygen prostaty (PSA) (prostate); CDX2 (przewód pokarmowy) i CD56 (neuroendokryny) (tab. 122.4). W skórnych przerzutach SCC barwienie pankeratynowe i EMA mogą być dodatnie, ale ta informacja nie jest pomocna w określeniu lokalizacji głównego ogniska SCC.

Oprócz badania histologicznego tradycyjnej biopsji skóry przerzuty skórne można rozpoznać, wykonując cytologię aspiracyjną cienkoigłową^{15a}.

LECZENIE I ROKOWANIE

Zazwyczaj przerzuty do skóry są zwiastunem późnego stadium lub postępującego procesu chorobowego i jako takie zapowiadają złe rokowanie. Średni czas przeżycia po wstępnym rozpoznaniu przerzutów do skóry wynosi 7,5 miesiąca¹⁶, a połowa pacjentów umiera w ciągu pierwszych 6 miesięcy¹⁷. Niezależnie od tego, czy u pacjenta występuje znane, czy nieznanie pierwotne ognisko nowotworowe, rozwój przerzutów do skóry wymaga wielodyscyplinarnego podejścia, w tym współpracy onkologów i chirurgów, radiologów oraz, jeśli jest to potrzebne, także psychologów lub psychiatrów. Miejscowe leczenie przerzutów do skóry można wdrożyć ze wskazań funkcjonalnych, paliatywnych lub estetycznych. Jeśli to możliwe, wykonuje się wycięcie chirurgiczne, jednak w indywidualnych przypadkach można rozważyć radioterapię i chemioterapię doogniskową lub immunoterapię. W przypadku guzów reagujących na immuno- lub chemioterapię wskazane jest leczenie ogólnoustrojowe. W przypadku nieprzyjemnego zapachu roztwór metronidazolu (przeznaczony do iniekcji dożylnych) można nakładać miejscowo za pomocą bawełnianego gazika lub spreju z pompką raz lub dwa razy dziennie.

PIŚMIENICTWO

- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-36.
- Nashan D, Lucas Muller M, Braun-Falco M, et al. Cutaneous metastases of visceral tumors: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1-14.
- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:161-82.
- Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2008;144:1155-62.
- Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-10.
- Brodland DG. The life of a skin cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72:475-8.
- Morgan-Parkes JH. Metastases: mechanisms, pathways, and cascades. *Adv Clin Med* 1995;164:1075-82.
- Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9:302-12.
- Swetter SM, Ecker PM, Johnson DL, Harvell JD. Primary dermal melanoma. A distinct subtype of melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:99-103.
- McKee PH. Cutaneous metastases. *J Cutan Pathol* 1985;12:239-50.
- Schwartz RA. Histopathologic aspects of cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:649-57.
- Azoulay S, Adem C, Pelletier F, et al. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of

- carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol* 2005;32:561–6.
13. Mahalingam M, Nguyen LP, Richards JE, et al. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from metastatic adenocarcinoma to skin: an immunohistochemical reappraisal using cytokeratin 15, nestin, p63, D2-40, and calretinin. *Mod Pathol* 2010;23:713–19.
 14. Lee JJ, Mochel MC, Piris A, et al. p40 exhibits better specificity than p63 in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from cutaneous metastases. *Hum Pathol* 2014;45:1078–83.
 15. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000;13:962–72.
 - 15a. Handa U, Kundu R, Dimri K. Cutaneous metastasis: a Study of 138 Cases Diagnosed by Fine-Needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2017;61:47–54.
 16. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419–30.
 17. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1310–15.