

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Zmiany skórne w przebiegu nowotworów narządów wewnętrznych

## Skin changes in the course of internal malignancies

JOANNA MAJ<sup>1, 2, B, E, F</sup>, ALINA JANKOWSKA-KONSUR<sup>1, B, E, F</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup> Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu  
Rektor: dr hab. n. med. Roman Kurzbauer

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Obecność zmian skórnych w przebiegu nowotworów narządów wewnętrznych może być pierwszym objawem złośliwego procesu rozrostowego, świadczyć o zaawansowanym procesie chorobowym lub sygnalizować nawrót choroby. Zmiany skórne w przebiegu rozrostów złośliwych mają różnorodny obraz kliniczny, a jego znajomość może być istotna we wczesnej diagnostyce i kontroli onkologicznej dla lekarzy wielu specjalności. Wśród objawów skórnych związanych z nowotworami narządów wewnętrznych wymienia się przerzuty nowotworowe, które są rzadkim objawem wewnętrznych procesów rozrostowych i są zwykle złym czynnikiem prognostycznym. Mogą się one rozwijać w sposób ciągły lub odległy (drogą krwionośną lub limfatyczną) od ogniska pierwotnej lokalizacji. U kobiet najczęstszą przyczyną przerzutów do skóry jest rak sutka, u mężczyzn zmiany te rozpoznawane są najczęściej w przebiegu raka jelita grubego. Osobną jednostkę stanowi choroba Pageta, która jest swoistą manifestacją raka wewnątrzprzewodowego sutka, gruczolakoraka jelita grubego lub też – rzadko – nowotworu wywodzącego się z przydatków skóry. Dużą grupę chorób ściśle związanych z procesami rozrostowymi stanowią zespoły i markery paraneoplastyczne, mogące mieć podłoże genetyczne, autoimmunologiczne (stymulacja produkcji autoprzeciwciał) lub inne (produkcja niektórych czynników wzrostu przez komórki nowotworowe, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia odporności komórkowej). W artykule omówiono istotne z punktu praktycznego dermatozy, których obecność może świadczyć o współistniejącej układowej chorobie nowotworowej.

**Słowa kluczowe:** przerzuty nowotworowe do skóry, skórne markery paraneoplastyczne, nowotwór narządów wewnętrznych.

**Summary** Skin changes in course of malignant processes may be either the first sign of the neoplastic disease, the manifestation of the advanced process, or the symptom of the recurrence. Clinically, skin lesions may have various presentation, however, their early recognition may be useful for general practitioners and other specialists in diagnostics and oncologic control. Cutaneous lesions in the course of neoplasms may present as skin metastases which are rare and usually represent negative prognostic factors. They may spread by simple extension to the skin, to the distant localizations by blood vessels or lymphatics. The breast cancer is the most common cause of skin metastasis in women and the colon cancer most frequently metastasizes to skin in men. A separate entity is represented by Paget's disease, an extension of the underlying breast or colon adenocarcinoma. Paraneoplastic dermatoses are skin conditions closely correlated with neoplastic processes. They may have various background as genetic, autoimmunological (stimulation of growth factors or autoantibodies production), or other (metabolic disturbances, cellular immunity changes). Herein, the authors present the most important skin conditions associated with internal malignancies.

**Key words:** cutaneous metastasis, paraneoplastic markers, internal malignancy.

## Wstęp

Obecność zmian skórnych w przebiegu nowotworów narządów wewnętrznych może być pierwszym objawem złośliwego procesu rozrostowego, może świadczyć o zaawansowanym procesie chorobowym lub jest sygnałem nawrotu choroby.

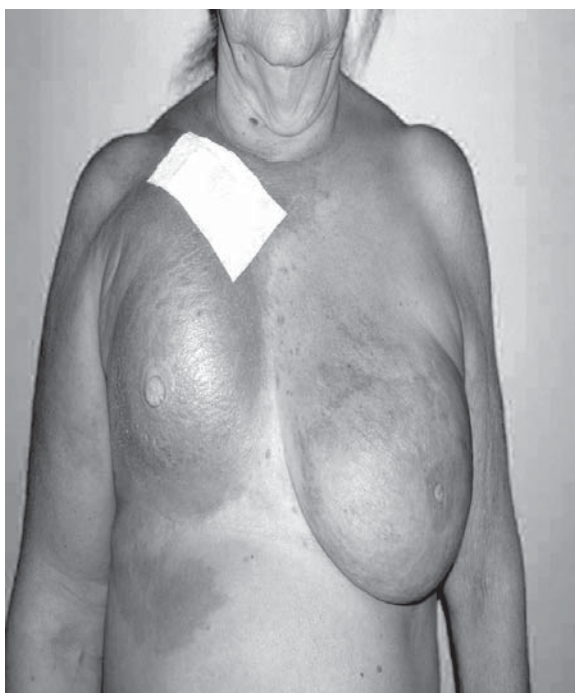
## Przerzuty do skóry

Pierwszym objawem inwazji układowego bądź narządowego procesu nowotworowego mogą być zmiany skórne o charakterze przerzutów, które szerzą się drogami chłonnymi, krwionośnymi lub naciekają skórę przez ciągłość. Zmiany skórne są

nieswoiste, mają charakter niebolesnych różowych albo cielistych, pojedynczych lub mnogich guzków (fot. 1). Obecność przerzutów do skóry bardzo niekorzystnie wpływa na rokowanie, świadczy zwykle o zaawansowanym procesie rozrostowym bądź o jego wznowie. Czas przeżycia chorych z obecnością przerzutów do skóry ocenia się na 3–6 miesięcy [1]. Ocenia się, że przerzuty do skóry występują u około 0,7–10,4% pacjentów [2]. Każda okolica ciała może być miejscem skórnych zmian przerzutowych, chociaż najczęściej lokalizują się one w pobliżu toczącego się procesu nowotworowego. Przerzuty nowotworów zlokalizowanych w obrębie miednicy mniejszej zwykle pojawiają się na skórze powłok brzusznych, przerzuty do pępka (tzw. guzki siostry Mary Joseph) są zwykle objawem



**Fot. 1.** Przerzuty guzkowe do lewej dłoni z raka jelita grubego



**Fot. 2.** Naciek zapalny imitujący różę w przebiegu raka gruczołu piersiowego prawego

raka żołądka, trzustki i jelita grubego [3]. Przerzuty raka płuc często zajmują skórę klatki piersiowej, a raka gruczołu piersiowego występują najczęściej na skórze pokrywającej gruczoł piersiowy. Zdarza się, że pierwszym zwiastunem inwazji raka jest guzek przerzutowy w bliźnie pooperacyjnej [4]. U kobiet najczęstszą przyczyną przerzutów do skóry jest rak gruczołu piersiowego [5]. Tworzą się one zwykle przez ciągłość i mogą mieć charakterystyczny obraz kliniczny. Obserwuje się tzw. różę nowotworową (duży stan zapalny z bolesnością przypominający infekcję paciorkowcową – fot. 2), zmiany o charakterze skórki pomarańczy (powierzchnia gruczołu piersiowego jest nierówna w wyniku miejscowego obrzęku) oraz raka opancerzonego (zmiany przerzutowe silnie zwłókniałe). Umieszczenie wykwitów przerzutowych może być bardzo różne. Także nowotwory o odmiennym pochodzeniu mogą tworzyć przerzuty do tych samych okolic ciała, np. rak płuc, trzustki, żołądka może tworzyć przerzuty do skóry głowy owłosionej, prowadząc do powstawania ognisk wyłysienia (tzw. *alopecia neoplastica*). Rozpoznanie guzka lub guza przerzutowego jest możliwe na podstawie obrazu histologicznego ze zmiany, wywiadu chorobowego, a czasami wymaga dodatkowych badań immunohistochemicznych, np. określenia ekspresji markerów gp100/HMB45, Melan-A/MART-1 czerniaka złośliwego, cytokeratyn CK5/6, CK 7, CK20 w raku nabłonkowym i innych [6, 7].

## Choroba Pageta

Szczególnym stanem jest choroba Pageta, której obraz kliniczny na początku przypomina wyprysk skóry brodawki sutkowej, a w istocie jest wynikiem rozprzestrzeniania się raka wewnątrzprzewodowego gruczołu piersiowego i prawdopodobnie jest złym czynnikiem prognostycznym [8]. Zwykle pierwszym objawem choroby jest świąd i delikatny rumień z powierzchownym złuszczeniem lub sączeniem na skórze brodawki sutka. W miarę rozwoju choroby ognisko rumieniowe staje się większe, wyraźnie odgraniczone od otoczenia, a na jego powierzchni pojawiają się nadżerki, strupy oraz guzki i owrzodzenia. Podstawą rozpoznania choroby Pageta jest biopsja zmiany skórnej. Należy nadmienić, że każdy przypadek jednostronnego przewlekłego zapalenia skóry brodawki sutkowej jest wskazaniem do wykluczenia choroby Pageta.

Niezwykle rzadką odmianą choroby Pageta jest jej postać pozasutkowa, która może być związana z rakiem odbytnicy, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego i szyjki macicy [9]. Wolno rosnąca zmiana rumieniowa z nadżerkami i strupami na powierzchni występuje w okolicy odbytniczko-płciowej, w pachwinie lub w okolicy pępka. Postać pozasutkowa bez współistniejącego procesu no-

wotworowego narządowego jest traktowana jako pierwotny gruczolakorak skóry.

## Rewelatory nowotworów narządów wewnętrznych

Dla lekarza praktyka szczególnie ważna jest znajomość skórnych zespołów paraneoplastycznych, czyli rewelatorów nowotworów narządów wewnętrznych. Skórne markery paraneoplastyczne to dermatozy, które towarzyszą procesom nowotworowym narządowym lub skórny, ale nie są przerzutami nowotworowymi. Choroba skóry może wyprzedzać rozwój nowotworu lub – częściej – przebiega równoległe z nim. Zmiany skórne reagują na terapię przeciwnowotworową, ustępują dopiero po usunięciu przyczyny i mogą nawracać w związku ze wznową procesu rozrostowego. Patomechanizm zespołów paraneoplastycznych nie jest dokładnie poznany. W niektórych przypadkach zmiany skórne są wynikiem:

- reakcji autoimmunologicznej (pęcherzyca paraneoplastyczna, zapalenie skórno-mięśniowe) [10, 11];
- zaburzeń metabolicznych (rumień nekrolityczny wędrujący) [12];
- wydzielania przez komórki nowotworowe czynników wzrostu, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu EGF (*epidermal growth factor*), który oddziałując na swój receptor EGFR przyczynia się do proliferacji naskórka (złośliwe rogowacenie ciemne) [13];
- zaburzeń odporności komórkowej w przebiegu nowotworu (półpasiec rozsiany) [14].

Wśród skórnych rewelatorów nowotworowych wyróżnia się także schorzenia uwarunkowane genetycznie, m.in. jednostki chorobowe związane z występowaniem polipów jelita grubego wykazujących skłonność do transformacji złośliwej, np. zespół Gardnera lub zespół Peutza-Jeghersa. Zmiany skórne w zespole Gardnera to liczne cysty naskórkowe oraz kostniaki, najczęściej zlokalizowane na skórze głowy. Z kolei w zespole Peutza-Jeghersa obserwuje się bardzo charakterystyczne zmiany barwnikowe na wargach i błonach śluzowych jamy ustnej. Do genodermatoz związanych ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów należą także: skóra pergaminowata i barwnikowa (*xeroderma pigmentosum*, w przebiegu której dochodzi do rozwoju licznych nowotworów skóry [15] takich, jak rak kolczystokomórkowy i podstawnokomórkowy oraz czerniak), a także zespół Gorlina, charakteryzujący się występowaniem mnogich raków podstawnokomórkowych [16] oraz zespół znamion atypowych o zwiększonym ryzyku rozwoju czerniaków.

Wśród jednostek chorobowych, przy rozpoznaniu których bezwzględnie obowiązuje diagnostyka



Fot. 3. Rogowacenie ciemne w dole pachowym



Fot. 4. Objaw Gottrona w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego

wykluczająca obecność nowotworu, należy wymienić rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*). W przeszłości rogowacenie ciemne było traktowane jako tzw. rewelator obligatoryjny; obecnie, poza postacią złośliwą, która jest zawsze bezwzględny markerem nowotworów – głównie gruczolakoraka przewodu pokarmowego oraz procesów rozrostowych płuc, sutka, macicy, prostaty – wyróżnia się jeszcze siedem innych odmian rogowacenia ciemnego, w tym towarzyszącą otyłości i cukrzycy [13]. W postaci towarzyszącej rakom zmiany skórne rozwijają się zazwyczaj równoległe z nowotworem narządowym. W okolicy zgięć stawowych, bocznych powierzchni szyi, pachwin, pach, krocza i pępka pojawiają się początkowo szare, a następnie czarne, drobne małe grudki o aksamitnej powierzchni, które zlewają się ze sobą (fot. 3). W miarę trwania choroby skóra w wyżej wymienionych okolicach staje się również ciemno przebarwiona. W badaniu histologicznym grudki mają cechy brodawek łojotokowych. Wykwity brodawkowe przy zaawansowanym procesie chorobowym mogą rozwijać się także na wargach i błonach śluzowych jamy ustnej. Drobnobrodawkowate przerosty obserwuje się również na dłoniach i stopach, tzw. *tripe palms*, tj.



**Fot. 5.** Owrzodzenie i blizna w przebiegu piodermii zgorzelinowej

brodawkujące rogowacenie dłoni przypominające wewnętrzną ścianę jelit.

Kolejnym schorzeniem, które prawie zawsze występuje w przebiegu nowotworów, głównie u ludzi starszych, jest rumień kręty pełzający (*erytoma gyratum repens*). U około 40% chorych stwierdza się gruczolakoraka płuc, u pozostałych – guzy gruczołów piersiowych, przewodu pokarmowego i inne [17]. Zmiany skórne zwykle pojawiają się na tułowiu i są bardzo charakterystyczne, gdyż przypominają słoje przeciętego drzewa.

Innym rewelatorem nowotworów płuc, żołądka i jelit jest nagły wysiew dużej liczby brodawek łojotokowych, znany jako objaw Lesera-Trelata. W 1969 r. Bazex i wsp. opisali u palaczy nikotyny płci męskiej tzw. paraneoplastyczne rogowacenie dłoni i stóp (*acrokeratosis Bazex*) [18], któremu towarzyszą zmiany rumieniowe z powierzchownym rogowaceniem, zlokalizowane na grzbiecie nosa i małżowinach usznych. Najczęstszym nowotworem związanym z tą jednostką chorobową jest rak kolczystokomórkowy głowy, krtani przetyku, gardła i górnych dróg oddechowych.

Prawie zawsze z guzem komórek alfa trzustki produkującym glukagon jest związany rumień nekrolityczny wędrujący (*erytoma necroticans migrans*). U 50% chorych w chwili rozpoznania obecne są już przerzuty. Zmiany skórne to ciemnoczerwone rumienie z obwodowo ułożonymi pęcherzykami, powierzchowną nekrozą i złuszczeniem, zajmujące okolicę pachwin (często mylnie rozpoznawane jako drożdżycy) i jamy ustnej.

Relatywnie często z procesami nowotworowymi u dorosłych współistnieje zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*). Najczęściej pierwszym objawem choroby jest sinoczerwony obrzęk twarzy, dotyczący szczególnie powiek (tzw. obrzęk rzekomookularowy), zresztą często rozpoznawany jako kontaktowe zapalenie skóry. Zmiany rumieniowe o sinawym odcieniu mogą pojawiać się w okolicy szyi i dekoltu (objaw szala), a także na skórze kolan, łokci i grzbietów dłoni (fot. 4). Choroba

zwykle rozpoczyna się podwyższoną temperaturą ciała i ogólnym osłabieniem mięśniowym. Chorzy z dużym wysiłkiem unoszą ręce, często skarżą się na trudności przy czesaniu, mają problem z wchodzeniem po schodach. Przy progresji choroby bądź jej piorunującym przebiegu, jaki często obserwuje się przy współistnieniu nowotworu, mogą wystąpić zaburzenia mowy, połykania i oddychania. Podstawowym i szybkim badaniem, które wskazuje na uszkodzenie mięśni, jest oznaczenie stężenia w surowicy fosfokinazy keratynowej (CPK) bądź jej izoform (np. CK3). Zapalenie skórno-mięśniowe w 30% przypadków współistnieje bądź wyprzedza nowotwory jajników, a także sutka, płuc, trzustki i jelita grubego [19]. Zmiany chorobowe ustępują po usunięciu guza nowotworowego, a przy jego wznowie nawracają.

Spośród innych chorób i objawów dermatologicznych, które mogą być markerem rozwijającego się raka, należy także wymienić pęcherzycę paraneoplastyczną – współistniejącą z chłoniakami, zespół Sweeta – który może być pierwszym objawem ostrej białaczki szpikowej, pemfigoid pęcherzowy czy nadmierne owłosienie meszkowe nabyte, które rozwija się u chorych z obecnością przerzutów raka płuc i jelita grubego.

Zmiany skórne są bardzo często odzwierciedleniem toczących się układowych procesów patologicznych. Pewne objawy, np. uporczywy świąd skóry, poza nowotworami mogą też być pierwszym objawem chorób nerek, wątroby lub cukrzycy. Z kolei uogólniony stan zapalny skóry, tzw. erythrodermia, to często skutek zaostrzenia choroby podstawowej (np. atopowego zapalenia skóry, łuszczycy), ale także objaw toksycznego działania leków lub czasami pierwszy marker białaczki. Przykładem innego schorzenia interdyscyplinarnego jest piodermia zgorzelinowa (*pyoderma gangrenosum*), która wbrew nazwie nie ma nic wspólnego z zakażeniem bakteryjnym. Jest to prawdopodobnie choroba o podłożu immunologicznym, w której wskutek zmienionej odczynowości ustroju – tzw. patergii – dochodzi wtórnie do niszczenia ścian naczyń przez masywny naciek z neutrofilów oraz do destrukcji tkanek przez uwalniane enzymy proteolityczne z komórek. W rozpoznaniu piodermii zgorzelinowej najistotniejszy jest wywiad chorobowy. Z małej zmiany przypominającej czyraka bądź z pęcherza lub krosty bardzo szybko rozwija się bolesne, duże, często pokryte martwiczym strupem owrzodzenie w dowolnej lokalizacji (fot. 5) [20]. Postać pęcherzowa piodermii zgorzelinowej bardzo często współistnieje z gammopatiami, szczególnie z gammapatią A, którą z reguły wyprzedza, a także z innymi złośliwymi rozrostami hematologicznymi, np. białaczką szpikową czy zespołem mielodysplastycznym [21]. Do innych chorób współwystępujących z piodermią należą m.in. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie

jelit, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby. W sytuacji kiedy piodermia jest markerem nowotworowym, zwykle poprzedza rozwój procesu neoplastycznego, natomiast w innych przypadkach schorzenie układowe jest już rozpoznane.

## Podsumowanie

Bardzo często pacjent z wymienionymi wyżej objawami, jak świąd skóry lub zmiana czyrakopodobna, zgłasza się do lekarza internisty bądź lekarza medycyny rodzinnej. Także inne objawy zespołów paraneoplastycznych mogą być rozpoznane przy okazji badania przedmiotowego, np. rumień

wokół brodawki sutkowej będący pierwszym objawem choroby Pageta, przebarwienia w dołach pachowych i pachwinowych wskazujące na rogowacenie ciemne, poronna rybia łuska i znaczna suchość skóry to pierwsze objawy złośliwego wzrostu hematologicznego. Często właśnie pierwszy badający chorego, u którego obecne są na skórze markery zespołu paraneoplastycznego, może właściwie ukierunkować dalszy proces diagnostyczny i przyczynić się do postawienia właściwej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Stąd też tak ważne jest kształcenie interdyscyplinarne, które umożliwia właściwe odczytywanie objawów chorobowych.

## Piśmiennictwo

1. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(1): 19–26.
2. Reingold IM. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer* 1966; 19(2): 162–168.
3. Papalas JA, Selim MA. Metastatic vs primary malignant neoplasms affecting the umbilicus: clinicopathologic features of 77 tumors. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15(4): 237–242.
4. Srivastava K, Singh S, Srivastava M, et al. Incisional skin metastasis of a squamous cell cervical carcinoma 3.5 years after radical treatment – a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(6): 1183–1186.
5. 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(2): 228–236.
6. Rothberg BE, Moeder CB, Kluger H, et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. *Mod Pathol* 2008; 21(9): 1121–1129.
7. Baran W, Hryniewicz-Gwóźdź A, Maj J. Multiple metastases of malignant melanoma of unknown primary origin. *Skin Cancer* 2003; 18(2): 93–96.
8. Ortiz-Pagan S, Cunto-Amesty G, Narayan S, et al. Effect of Paget's disease on survival in breast cancer: an exploratory study. *Arch Surg* 2011; 146(11): 1267–1270.
9. Lee SJ, Choe YS, Jung HD, et al. A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. *Int J Dermatol* 2011; 50(5): 508–515.
10. Yamada H, Nobeyama Y, Matsuo K, et al. A case of paraneoplastic pemphigus associated with triple malignancies in combination with antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2012; 166(1): 230–231.
11. So MW, Koo BS, Kim YG, et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2432–2435.
12. Lolis MS, Krishtul A, Vidal C, et al. Necrolytic migratory erythema associated with a metastatic neuroendocrine tumor. *Cutis* 2011; 87(2): 78–80.
13. Hida Y, Kubo Y, Nishio Y, et al. Malignant acanthosis nigricans with enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(4): 435–437.
14. Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011; 39(6): 537–544.
15. Grampurohit VU, Dinesh US, Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xerodermapigmentosum. *J Cancer Res Ther* 2011; 7(2): 205–207.
16. Leger M, Quintana A, Tzu J, et al. Nevroid basalcell carcinoma syndrome. *Dermatol Online J* 2011; 17(10): 23.
17. Serrão V, Martins A, Ponte P, et al. Erythema gyratum repens as the initial manifestation of lung cancer. *Eur J Dermatol* 2008; 18(2): 197–198.
18. Bazex A, Dupré A, Christol B, et al. Paraneoplastic acrokeratosis. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1969; 76(4): 537–538.
19. Andrés C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 438–444.
20. Maj J, Hryniewicz-Gwóźdź A, Jankowska-Konsur A, et al. Piodermia zgorzelinowa – schorzenie interdyscyplinarne – objawy, przebieg, leczenie. *Dermatol Klin* 2006; 8(3): 177–179.
21. Jankowska-Konsur A, Maj J, Baran E. Piodermia zgorzelinowa: analiza kliniczna 22 przypadków obserwowanych w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2000–2004. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23(1): 12–16.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Maj

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM

ul. Chałubińskiego 1

50-368 Wrocław

Tel.: 71 784-22-86

E-mail: joannamaj21@wp.pl; ajanko@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.01.2012 r.

Po recenzji: 20.02.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 15.03.2012 r.