
ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

УДК 616-006.6-08

АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ ХОДАК¹, ВИТА ПАВЛОВНА ХОДАК²

¹ *Харьковский национальный медицинский университет*

² *ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

Резюме. Карцинома кожи из клеток Меркеля характеризуется агрессивным течением и высокой частотой рецидивов и метастазов. В силу редкой встречаемости часто допускаются диагностические ошибки и неадекватное лечение. Приоритетными задачами являются ранняя диагностика карцином Меркеля, правильная прогностическая оценка и адекватное индивидуальное лечение больных.

Ключевые слова: карцинома из клеток Меркеля, этиология, факторы прогноза, методы лечения.

Рак Меркеля — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой и один из наиболее агрессивных раков.

В клинической практике употребляются синонимы данной опухоли — кожная мелкоклеточная недифференцированная карцинома, меркеллома, первичная нейроэндокринная карцинома кожи.

Впервые карциному кожи Меркеля (ККМ) описал Token в 1972 году как вариант рака потовой железы, назвав её «трабекулярной карциномой кожи» [1].

В 1980 г. Wolf – Peeters и соавторы предложили свою гипотезу гистогенеза и соответствующее нозологическое название — рак Меркеля. Клетка Меркеля, впервые описанная немецким гистологом Ф. З. Меркелем в 1875 г. как специализированная клетка-орган, является элементом диффузной нейроэндокринной системы, располагается в базальном слое эпидермиса, в волосяных фолликулах, в слизистой оболочке полости рта, является механорецептором 1-го типа и обеспечивает осязательную функцию [2, 3]. Однако окончательно гистогенез рака Меркеля до сих пор неясен. Предположение о происхождении опухоли из клетки Меркеля, основанное на гистологическом, ультраструктурном и иммуногистохимическом сходстве, не нашло своего подтверждения [4]. Существует точка зрения о происхождении рака Меркеля из примитивной плюрипотентной эпидермальной клетки [5].

Встречаемость ККМ в 100 раз реже меланомы. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 65–69 лет и лишь 5 % регистрируется в возрасте

до 50 лет [6]. Мужчины болеют ККМ в два раза чаще, чем женщины.

Наиболее часто (около 70 %) ККР локализуется на открытых участках кожи в области головы и шеи. Излюбленной локализацией является периорбитальная зона с распространением на кожу век. Реже поражается кожа конечностей и туловища.

В последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости, так, в период 2005–2010 гг. ежегодный прирост частоты ККМ составил 8,1 % [7]. Несмотря на рост заболеваемости в мире ККМ остаётся редкой болезнью, что позволяет относить её к так называемым орфанным заболеваниям.

Этиология и патогенез ККМ окончательно не изучены. Одним из факторов риска ККМ считается ультрафиолетовое облучение. В пользу этого факта служит преимущественная локализация опухоли на коже наиболее интенсивно инсолируемых областей: у больных псориазом, имеющих в анамнезе многочисленные курсы терапии (Psoralen + UltraVioletA–УФА терапия + фотосенсибилизатор) вероятность развития рака из клеток Меркеля повышается в 100 раз. На увеличение риска развития ККМ влияет и состояние иммуносупрессии. Так, ККМ среди больных СПИДом наблюдается в 2,3 раза чаще, чем в обычной популяции, в пять раз чаще среди пациентов после трансплантации органа. Хронический лимфолейкоз является наиболее часто ассоциированным с ККМ заболеванием злокачественной природы. У пациентов с иммунодефицитом рак из клеток Меркеля часто развивается в молодом возрасте и протекает наиболее агрессивно [8].

В 2008 году Feng H. и соавт. выделили из клеток опухоли Меркеля неизвестный ранее полиомавирус. Этот вирус, названный полиомавирусом клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCPyV), был обнаружен в 80 % образцов исследованных опухолей из клеток Меркеля, в коже здоровых лиц контрольной группы — в 16 % случаев и лишь в 8 % контрольных биоптатов других тканей здоровых людей [9].

ККМ отличается скудностью клинических проявлений, а зачастую их отсутствием (88 %). Клинически ККМ проявляется в виде одиночного (реже — множественных), быстро растущего, округлой («куполообразной») формы, плотного, безболезненного узелка красного, розового или синюшного цвета. Кожа, покрывающая узелок, обычно гладкая, возможны телеангиоэктазии. В большинстве случаев (65 %) размеры опухоли не превышают 2 см, хотя иногда поперечные размеры образования могут достигать 20 см. Иногда поверхность узелка изъязвляется (20 %), и опухоль легко кровоточит. У 66 % больных ККМ представлена единственным образованием на коже.

Вследствие длительного бессимптомного течения первичной опухоли первыми проявлениями рака из клеток Меркеля могут быть регионарная лимфаденопатия — у 27 % больных, или отдалённые метастазы — у 7 %. Характерной особенностью ККМ является раннее лимфогенное распространение опухолевых клеток. Вблизи первичного образования могут появляться быстрорастущие узелки, сателлиты. По этой же причине отмечается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы — 50–70 %. Отдалённые метастазы наблюдаются у 33–70 % больных. Наиболее часто опухоль метастазирует в печень (13 %), кости (10–15 %), лёгкие (10–23 %), головной мозг (18 %), удалённые участки кожи (9–30 %) и отдалённые лимфатические узлы (9 %). Интересно, что при такой выраженной агрессии ККМ в литературе описаны случаи полного спонтанного регресса этой опухоли II–III стадий [10]. На основании клинической картины опухоли правильный диагноз устанавливается только в 1 % случаев. Более половины специалистов при первичном осмотре больного ККМ ошибочно склоняются к доброкачественной природе образования (киста, акнеформные дерматозы, липома, дерматофиброма) [3, 5].

Сформирован англоязычный акроним AEIOU, состоящий из начальных букв пяти терминов, который достаточно полно характеризует клинический «портрет» опухоли и включает в себе следующие характеристики: А (Asymptomatic) — бессимптомное течение, Е (Expanding) — увеличение размеров опухолевого образования менее чем за 3 мес., I (Immunosuppression) — ослабление иммунитета, О (Older) — возраст больного более 50 лет, U (Ultraviolet) — подверженность ультрафиолетовому облучению поражённого опухолью участка кожи.

При наличии 3-х из перечисленных признаков вероятность диагноза ККМ составляет 89 %. К дополнительным критериям диагностики ККМ следует отнести европеоидную расу (98 %), красный или розовый

цвет опухоли (56 %), сопутствующий хронический лимфолейкоз (4 %).

Для клинического стадирования опухоли используется схема MSKCC (Memorial — Sloan Kettering Cancer Center), опирающаяся на величину опухолевого узла и наличие/отсутствие метастазов: 1-я стадия — локализованная болезнь (опухоль менее 2 см в диаметре); 2-я стадия — локализованная болезнь (опухоль более 2 см в диаметре); 3-я стадия — наличие регионарных метастазов; 4-я стадия — наличие отдалённых метастазов [3].

По результатам исследования Allen P. J. и соавт. единственным достоверным прогностическим критерием является состояние регионарных лимфатических узлов, оценка которых производилась при биопсии сторожевого лимфоузла с последующим гистологическим иммуногистохимическим исследованием. У больных без поражения лимфоузлов 5-летняя выживаемость составила 97 %, в то время как у пациентов с метастазами в лимфатические узлы — 52 %. Средняя продолжительность жизни пациентов с IV стадией опухоли составляла 6,8 месяца [12].

Описаны случаи метастазирования ККМ в органы желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочную железу), в сердце, плевру, околушную слюнную железу, яичко, предстательную железу, мочевой пузырь. При ККМ отмечается высокая смертность. По разным данным, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляют 88, 72 и 55 % соответственно [13].

Выделяют три гистологические модели ККМ: трабекулярную (10–30 %), промежуточную (50–80 %) и мелкоклеточную (10–20 %) [3]. Морфологические признаки ККМ включают также очаги некроза, особенно часто встречающиеся в крупных опухолях, периваскулярное и периневральное распространение опухолевых клеток. К гистологическим критериям, коррелирующим с низкой выживаемостью, относятся маленькие размеры опухолевых клеток, большое количество мастоцитов в инфильтрате, высокая плотность сосудов, инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, высокая митотическая активность [14].

Обычно опухоль располагается в сетчатом слое дермы (до 70 % случаев), реже — в сосочковом слое, в эпидермо-дермальной зоне, придатках кожи. Интраэпидермальная локализация опухоли наблюдается всего в 10 % наблюдений, в этом случае клетки опухоли имеют педжетоидный вид.

Как уже отмечалось, для ККМ характерна высокая митотическая активность. Митотический индекс (количество митотических фигур в одном поле зрения гистологического среза опухолевой ткани при большом увеличении объектива микроскопа), составляющий более пяти единиц, определяется в большинстве (80 %) случаев. Отсутствие патогномоничных микроскопических характеристик создаёт объективные трудности для гистологической верификации опухоли, что диктует необходимость использования в диагностическом процессе иммуногистохимического метода.

Известно, что КKM экспрессируют следующие антитела — CytokeratinAE1/AE3, Pan-Cytokeratin, Cytokeratin 20, EMA, Chromogranin, Synaptophysin, NSE. Наиболее специфичным из эпителиальных маркеров является Cytokeratin 20, при этом его экспрессия отличается весьма характерным признаком — цитоплазматическим dot-like окрашиванием опухолевых клеток.

Проведение иммуногистохимического исследования позволяет дифференцировать КKM с метастазами мелкоклеточного рака лёгкого, В-клеточной лимфомой, меланомой, низкодифференцированным плоскоклеточным раком кожи, саркомой Юинга.

В связи с редкой заболеваемостью КKM стандарты терапии не разработаны. Учитывая агрессивный характер роста этой опухоли, лечение должно быть адекватным и интенсивным. Методом выбора в терапии КKM является хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией.

Оперативное иссечение опухоли является основой лечения КKM во всех случаях, когда это возможно. При обсуждении хирургического удаления образования дискутируются вопросы о границах разреза, необходимости выполнения биопсии сторожевого лимфоузла и регионарной лимфаденэктомии. Из-за высокой частоты местных рецидивов КKM, быстрого распространения опухолевых клеток вдоль сосудов и нервных волокон, рекомендуется выполнять широкое иссечение образования, отступая на 2,5–3,0 см от его края [15]. Однако в ряде работ приводится незначительное число местных рецидивов при отступе в пределах 1,1 см от края опухоли [16]. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная всеобщая онкологическая сеть) 2016 г. (version 1. 2016) целесообразно делать отступ в пределах неизменённых тканей на 1–2 см. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов выполняется лимфодиссекция.

Методика поиска сторожевого узла является важным диагностическим этапом, который позволяет выявить микрометастазы у 23–31 % больных КKM без клинических признаков поражения лимфоузлов. Наличие макро- или микрометастазов в регионарных лимфатических узлах является показанием для выполнения лимфаденэктомии.

КKM обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии, которая может быть эффективно использована как в виде первичной монотерапии КKM, так и для паллиативного лечения при метастатической болезни.

При невозможности выполнения хирургического иссечения опухоли рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр. На опухоль и на вовлеченные лимфатические коллекторы также в дозе 60–66 Гр.

В рекомендациях NCCN лучевая терапия рекомендована в качестве адьювантной терапии для улучшения местного и регионарного контроля роста опухоли. При проведении лучевой терапии как на ложе удалённой опухоли, так и на зоны регионарного

метастазирования после радикального хирургического лечения, значительно снижается число местных рецидивов [17].

В отношении адьювантной химиотерапии существуют противоречивые сведения, последняя предпочтительна при наличии у больных отдалённых метастазов. При применении препаратов платины, эпопозида, доксорубицина ответ на лечение наблюдается у 40 % пациентов, но этот эффект непродолжителен. Анализ результатов комбинированной терапии (хирургическое лечение + ЛТ + ХТ) больных КKM с высоким риском прогрессирования (рецидив после проведенного лечения, поражение лимфоузлов, невыполненная лимфаденэктомия) при краткосрочном наблюдении выявил снижение частоты рецидивов и повышение выживаемости. В отдалённом периоде эти данные не подтвердились [18].

Хорошие результаты были получены при использовании иммуноонкологической терапии (анти-PDI и анти-PD-L1). В 2015 году появились первые данные об успешном использовании анти-PD1-препарата (пембролизумаб) в рамках многоцентрового исследования II фазы [19].

В качестве примера агрессивного течения КKM и поздней диагностики приводим собственное клиническое наблюдение. Больной Ш., 45 лет, обратился в клинику ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» в сентябре 2019 года с жалобами на наличие конгломерата лимфоузлов в паховой области слева, которые появились в апреле 2019 года.

При тщательном осмотре кожи первичный очаг не был выявлен. При контрольном КТ исследовании описаны только конгломераты лимфоузлов в паховой области до 100 мм справа и до 28 мм слева.

При цитологическом исследовании мазка отпечатка и пунктата из опухоли получены злокачественные клетки неясного генеза. Учитывая это, больному выполнена открытая биопсия пахового лимфоузла слева. При гистологическом исследовании отмечается опухоль трабекулярного строения из клеток среднего размера с крупными ядрами со скудным ободком цитоплазмы, многочисленными митозами до 6 в поле зрения (рис. 1 и 2).

Гистологическое заключение — карцинома из клеток Меркеля, трабекулярный вариант. Было выполнено иммуногистохимическое исследование, которое подтвердило гистологический диагноз (соответствует метастазу из клеток Меркеля). Выявлена экспрессия цитокератина-20, хромогранина А, синапрофтизина, Ki 67–68 %, мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD-56. Эти данные подтвердили гистологический диагноз.

Данное наблюдение показывает, что у больного присутствовали три признака из приведенного ранее акронима AEIOU, это бессимптомное течение (A), многократное увеличение размеров опухоли за 3 месяца (E) и возраст старше 40 лет (O).

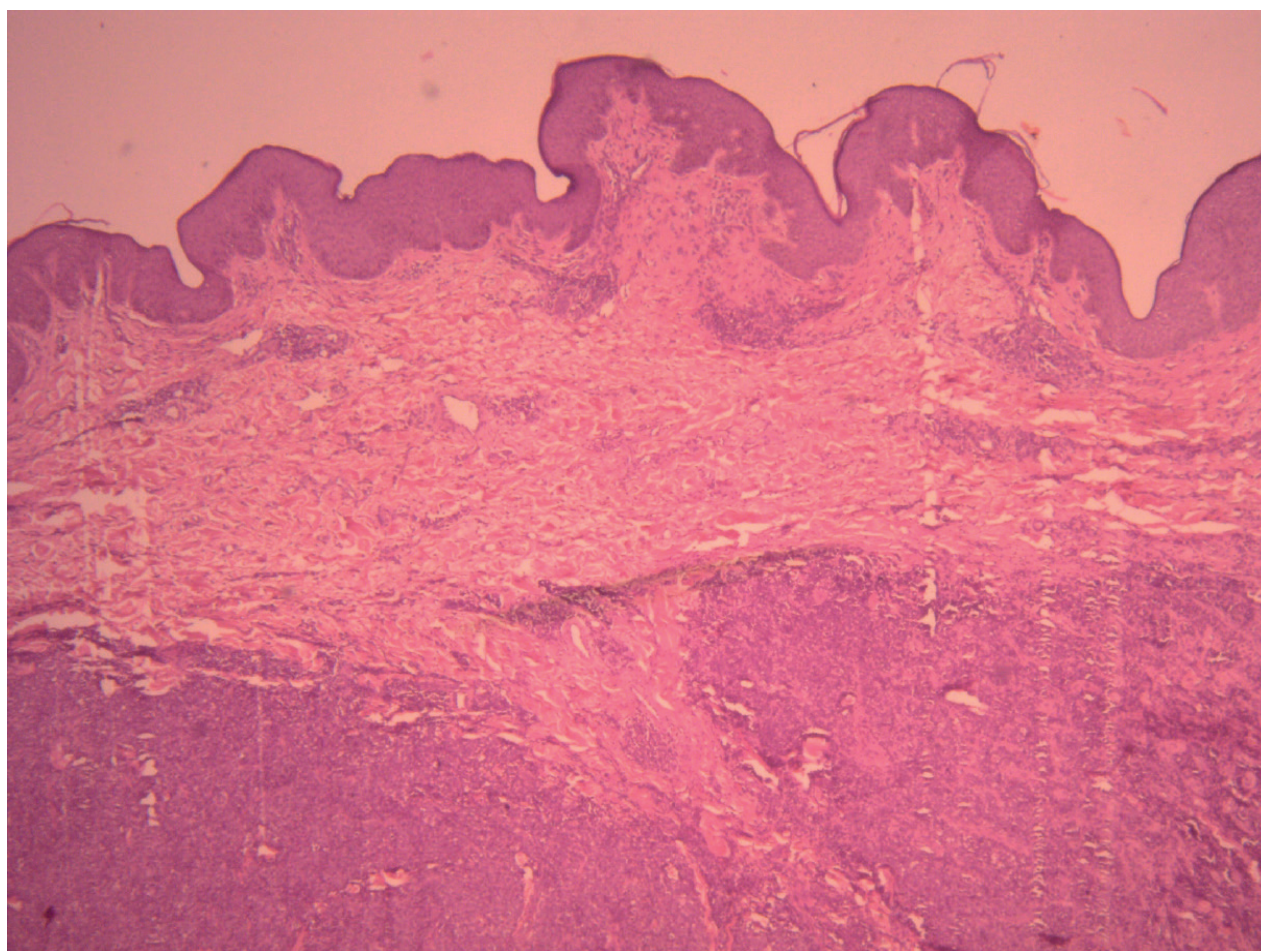


Рис. 1. Узловой рост карциномы Меркеля в глубоких отделах дермы, окраска гематоксилин — эозин, ув. х 200

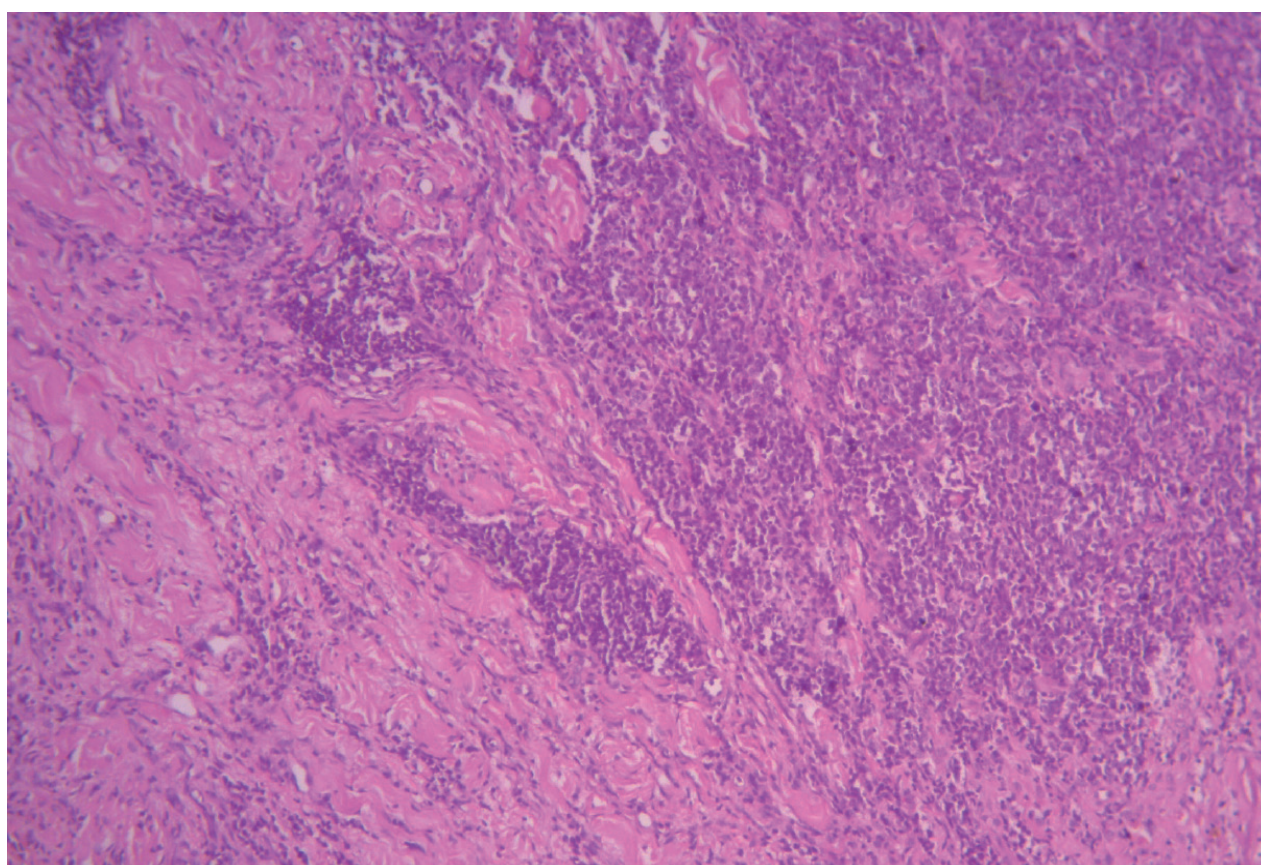


Рис. 2. Инвазия опухоли в фиброзно-мышечную ткань, окраска гематоксилин — эозин, ув. х 200

После полученного иммуногистохимического заключения пациенту было проведено 3 курса химиотерапии:

Этопозид 200 мг.

Цисплатин 150 мг.

После проведенных трех курсов химиотерапии отмечается положительная динамика, купирован интоксикационный синдром.

Таким образом, редкая встречаемость ККМ и отсутствие клинического опыта у врачей приводит к несвоевременной диагностике этого заболевания. Это указывает на необходимость включить данную

патологию в число заболеваний при дифференциальной диагностике опухолей кожи.

Схожесть клиники ККМ с раком кожи в большинстве случаев является причиной неадекватного объема хирургического вмешательства.

При наличии данных гистологического исследования в пользу ККМ необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Лечение больных ККМ должно быть индивидуализированным и учитывать все прогностические факторы и включать все существующие методы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Toker C.* Trabecular carcinoma of the skin//Arch dermatology. — 1972. — Vol. 105 (3) — P. 107–110.
2. *Koljonen V.* Merkel cell carcinoma. World Journal of Surgical Oncology. 2006, v. 4 (7), p. 1–11.
3. *Wong H. H., Wang J.* Merkel Cell Carcinoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, v. 134, (11). — p. 1711–1716.
4. *LeBoit P. E., Burg G., Weedon D., Sarasain A.:* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press:Lyon. 2006, 357 p.
5. *Smith P. D., Patterson J. W.* Merkel Cell Carcinoma (Neuroendocrine Carcinoma of the Skin). Am. J. Clin Patal. 2001, v. 115 (1), p. 68–78.
6. *Bichakjian C. K., Lowe L., Lao C. D., Sandler H. M., Bradford C. R., Johnson T. M., Wong S. L.* Merkel Cell Carcinoma: Critical Review With Guidelines for Multidisciplinary Management. Cancer. 2007, v. 110, (1). p. 1–12.
7. *Albores-Saavedra J., Batich K., Chable — Montero F. et al.* Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study // J. Cutan. Pathol. 2010. Vol. 37 (1). P. 20–27.
8. *Tadmor T., Aviv A., Polliack A.* Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties // Ann. Oncol. — 2011. — Vol. 22 (2). — P. 250–256.
9. *Garneski K. M., Warcola A. H., Feng Q. et al.* Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors // J. Invest. Dermatol. — 2009. — Vol. (1). 129. — P. 246–248.
10. *Yanguas I., Goday J. J., Gonzalez Guemes M. et al.* Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin // Brit. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 137 (2). — P. 296–298.
11. *Heath M., Jaimes N., Lemos B. et al.* Clinical characteristics of merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features // J. of the American Academy of Dermatology. — 2008. — Vol. 58 (3) — P. 375–381.
12. *Allen P. J., Bowne W. B., Jaques D. P. et al.* Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23 (10). — P. 2300–2339.
13. *Aron M., Zhou M.* Merkel Cell Carcinoma of the Genitourinary Tract. Arch. Pathol. Lab. Med. 2011, v. 135 (8). p. 1067–1071.
14. *Vazmitel M., Michal M., Shelekhova K. V. et al.* Vascular changes in Merkel cell carcinoma based on a histopathological study of 92 cases // Amer. J. Dermatopathol. — 2008. — Vol. 30 (2). — P. 106–111.
15. *Gonzalez R. J., Padhya T. A., Cherpelis B. S. et al.* The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma // Curr. Probl. Cancer. — 2010. — Vol. 34 (1). — P. 77–96.
16. *Saito A., Tsutsumida A., Furukawa H. et al.* Merkel cell carcinoma of the face: an analysis of 16 cases in the Japanese // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2009. Vol. 62 (10). P. 1272–1276.
17. *Jouary T., Leyral C., Dreno B. et al.* Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23 (4). P. 1074–1080.
18. *Hajrutdinov V. R.* Kletki Merkelya // Prakticheskaya onkologiya. T. 13 (2). — 2012. S. 107–113.
19. *Nghiem P. T., Bhatia S., Lipson E. J. et al.* PD — 1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel — cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374 (26). P. 2542–2552.

Статья поступила в редакцию 29.01.2020.

А. С. ХОДАК¹, В. П. ХОДАК²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАСТАЗІВ З КЛІТИН МЕРКЕЛЯ

Резюме. Карцинома шкіри з клітин Меркеля характеризується агресивним перебігом і високою частотою рецидивів і метастазів. В силу рідкісної зустрічальності часто допускаються діагностичні помилки і неадекватне лікування. Серед пріоритетних завдань є рання діагностика карцином Меркеля, правильна прогностична оцінка і адекватне індивідуальне лікування хворих.

Ключові слова: карцинома з клітин Меркеля, етіологія, фактори прогнозу, методи лікування.

A. KHODAK¹, V. KHODAK²

¹*Kharkov National Medical University*

²*SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine», Kharkiv*

FEATURES OF THE COURSE OF METASTASES FROM MERKEL CELLS

Summary. Carcinoma of the skin from Merkel cells is characterized by an aggressive course and a high incidence of relapses and metastases. Due to the rare occurrence, diagnostic errors and inadequate treatment are often tolerated. Among the priority tasks are early diagnosis of Merkel's carcinoma, correct prognostic evaluation and adequate individual treatment of patients.

Keywords: carcinoma from Merkel cells, etiology, prognostic factors, methods of treatment.

Контактная информация:

Ходак Андрей Сергеевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Харьковского национального медицинского университета

тел.: +38 (050) 619-36-31

E-mail: a.khodak@i.ua