

КАРЦИНОМА КОЖИ МЕРКЕЛЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Проф. В. И. СТАРИКОВ¹, канд. мед. наук А. С. ХОДАК¹, В. П. ХОДАК²

¹ Харьковський національний медичинський університет,

² Інститут медичинської радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, Харків, Україна

Дана характеристика редко встречающегося заболевания — карциномы кожи из клеток Меркеля, которое отличается агрессивным течением, высокой частотой рецидивов и метастазов. Сделан акцент на необходимости ранней диагностики карцином Меркеля, правильной прогностической оценке и адекватном индивидуальном лечении больных.

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

Карцинома кожи Меркеля (ККМ) — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, один из наиболее агрессивных раков. В клинической практике употребляются синонимы данной опухоли: кожная мелкоклеточная недифференцированная карцинома, меркеломы, первичная нейроэндокринная карцинома кожи.

Впервые ККМ описал С. Tokes в 1972 г. как вариант рака потовой железы, назвав ее «трабекулярная карцинома кожи» [1].

В 1980 г. С. De. Wolf-Peeters et al. предложили свою гипотезу гистогенеза данной онкопатологии и дали ей соответствующее нозологическое название — «рак Меркеля». В 1875 г. немецкий гистолог Ф. З. Меркель описал ее как специализированную клетку-орган, которая является элементом диффузной нейроэндокринной системы, располагается в базальном слое эпидермиса, в волосяных фолликулах, в слизистой оболочке полости рта, представляет собой механорецептор 1-го типа, обеспечивающий осязательную функцию [2, 3]. Однако окончательно гистогенез рака Меркеля до сих пор не изучен. 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].

ККМ встречается в 100 раз реже меланомы. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 65–69 лет и лишь в 5% случаев регистрируются у больных в возрасте до 50 лет [6]. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины.

Около 70% ККМ 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 ККМ. Так, в период 2005–

2010 гг. ежегодный прирост частоты данной патологии составил 8,1% [7]. Но несмотря на это, ККМ остается редкой болезнью, что позволяет отнести ее к так называемым орфанным заболеваниям.

Этиология и патогенез ККМ окончательно не изучены. Одним из факторов риска ее возникновения считается ультрафиолетовое облучение. В пользу этого факта говорит 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, среди больных СПИДом заболевание наблюдается в 2,3 раза чаще, чем в обычной популяции, а среди пациентов после трансплантации органа — в 5 раз. Хронический лимфолейкоз — наиболее часто ассоциированное с ККМ заболевание злокачественной природы. У пациентов с иммунодефицитом рак из клеток Меркеля часто развивается в молодом возрасте и протекает наиболее агрессивно [8].

В 2008 г. Н. Feng et al. выделили из клеток опухоли Меркеля неизвестный ранее полиомавирус. Этот вирус, названный полиомавирусом клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCPyV), был обнаружен в 80% образцов исследованных данных опухолей, в коже здоровых лиц контрольной группы — в 16% случаев и лишь в 8% контрольных биоптатов других тканей здоровых людей [9]. При ККМ отмечается высокая смертность, по разным данным, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляют 88, 72 и 55% соответственно [10].

ККМ отличается скудностью клинических проявлений, а зачастую их отсутствием. Опухоль наблюдается 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%) опухоль не превышает 2 см, хотя иногда поперечные размеры образования могут достигать 20 см. Бывает, что поверхность узелка изъязвляется, 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 или отдаленные метастазы. Характерная особенность ККМ — раннее лимфогенное распространение опухолевых клеток. Вблизи первичного образования могут возникать быстро растущие узелки-сателлиты. По этой же причине отмечается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы — 50–70% случаев. Отдаленные метастазы наблюдаются у 33–70% больных, наиболее часто — в печени (13%), костях (10–15%), легких (10–23%), головном мозге (18%), отдаленных участках кожи (9–30%) и лимфатических узлах (9%). Интересно, что при такой выраженной агрессии в литературе описаны случаи полного спонтанного регресса ККМ II–III ст. [11]. На основании клинической картины опухоли правильный диагноз устанавливается только в 1% случаев. Большинство специалистов при первичном осмотре больного ККМ ошибочно склоняются к доброкачественной природе образования (киста, акнеформные дерматозы, липома, дерматофиброма) [3, 5].

Предложен англоязычный акроним AEIOU, состоящий из начальных букв пяти терминов, который достаточно полно характеризует клинический портрет опухоли: 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 [12].

При наличии трех из перечисленных признаков вероятность диагноза ККМ составляет 89%. К дополнительным критериям диагностики заболевания следует отнести: принадлежность к европеоидной расе (98%), красный или розовый цвет опухоли (56%), сопутствующий хронический лимфолейкоз (4%).

Для клинического стадирования опухоли используется схема MSKCC (Memorial — Sloan Kettering Cancer Center), учитывающая величину опухолевого узла и наличие/отсутствие метастазов: I стадия — локализованная болезнь (опухоль менее 2 см в диаметре); II — локализованная болезнь (опухоль более 2 см в диаметре); III — наличие регионарных метастазов; IV — наличие отдаленных метастазов [3].

По результатам исследования Р. J. Allen et al. [13], единственным достоверным прогностическим критерием является состояние регионарных лимфатических узлов, оценка которых проводилась

при биопсии сторожевого лимфоузла с последующим гистологическим, иммуногистохимическим анализом. У больных без поражения лимфоузлов пятилетняя выживаемость составила 97%, в то время как у пациентов с метастазами в лимфатические узлы — 52%. Средняя продолжительность жизни пациентов с IV ст. опухоли составляла 6,8 мес.

Описаны случаи метастазирования ККМ в органы желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочную железу), сердце, плевру, окологрудинную слюнную железу, яичко, предстательную железу, мочевую пузырь.

Выделяют три гистологические модели ККМ: трабекулярную (10–30%), промежуточную (50–80%) и мелкоклеточную (10–20%) [3]. Морфологические признаки данного рака 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, эпидермо-дермальной зоне, придатках кожи. Интраэпидермальная локализация наблюдается всего у 10% пациентов, в этом случае клетки опухоли имеют педжетоидный вид.

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 80% случаев. Отсутствие патогномоничных микроскопических характеристик создает объективные трудности для гистологической верификации опухоли, что диктует необходимость использования в диагностическом процессе иммуногистохимического метода.

Известно, что ККМ экспрессируют такие 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 ККМ с метастазами мелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомой, меланомой, низкодифференцированным плоскоклеточным раком кожи, саркомой Юинга.

В связи с редкой заболеваемостью ККМ стандарты терапии пока не разработаны, но, учитывая агрессивный характер ее роста, лечение должно быть адекватным и интенсивным. Методом выбора

является хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией.

Оперативное иссечение опухоли — основа 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 неизмененных тканей на 1–2 см. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов выполняется лимфодиссекция.

Методика поиска сторожевого узла — важный диагностический этап, который позволяет выявить микрометастазы у 23–31% больных без клинических признаков поражения лимфоузлов. Наличие макро- или микрометастазов в регионарных лимфатических узлах служит показанием для выполнения лимфаденэктомии.

КKM обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии, которая может быть эффективно использована как в виде первичной монотерапии, так и для паллиативного лечения при метастатической болезни. При невозможности выполнения хирургического иссечения опухоли рекомендуется проведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр так же, как и на опухоль, на вовлеченные лимфатические коллекторы.

В рекомендациях NCCN лучевая терапия рекомендована в качестве адъювантной для улучшения местного и регионарного контроля роста опухоли. При проведении лучевой терапии как на ложе удаленной опухоли, так и на зоны регионарного метастазирования после радикального хирургического лечения значительно снижается число местных рецидивов [17].

В отношении адъювантной химиотерапии существуют противоречивые сведения, она предпочтительна при наличии у больных отдаленных метастазов. При применении препаратов платины, этопозиды, доксорубина 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 показал уменьшение частоты рецидивов и повышение выживаемости больных. В отдаленном периоде эти данные не подтвердились [18].

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

В качестве примера агрессивного течения КKM и поздней диагностики приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной М., 60 лет, обратился в клинику Института медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины в сентябре 2016 г. с жалобами на опухоль кожи передней брюшной стенки, которая появилась в апреле того же года.

Локально на коже передней брюшной стенки справа на уровне пупка опухоль розового цвета вытянутой формы 2×4 см, возвышающаяся над уровнем кожи на 7–8 мм. В центре опухоли имеется изъязвление до 1 см в диаметре. Опухоль плохо смещается, инфильтрирует подлежащие слои брюшной стенки. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Из анамнеза известно, что больной в апреле обратился к врачу-дерматологу районной поликлиники. Был установлен диагноз демодекоз и назначено лечение в виде мазей. На фоне лечения отмечался быстрый рост образования, в течение 5 мес оно увеличилось в 6 раз, только после этого больной был направлен к онкологу.

При цитологическом исследовании мазка отпечатка и пунктата из опухоли получены злокачественные клетки неясного генеза. Учитывая это, больному была выполнена тотальная биопсия опухоли передней брюшной стенки. При гистологическом исследовании отмечалось, что опухоль трабекулярного строения из клеток среднего размера, с крупными ядрами и скудным ободком цитоплазмы, многочисленными митозами (до 6 в поле зрения) (рис. 1, 2).

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

Больному была проведена компьютерная томография легких и брюшной полости. Выявлено метастатическое поражение печени, а также наличие солидных опухолевых образований в брюшной полости от 2 до 5 см. Установлен окончательный диагноз: карцинома Меркеля T3N_xM₁. Учитывая распространенность процесса, было решено начать лечение с курсов полихимиотерапии с последующей иммуноонкологической терапией. Однако состояние больного резко ухудшилось, у него появились резкая слабость, потливость, повысилась температура до фебрильных цифр. На этом фоне возникли боли в животе схваткообразного характера.

10.10.2016 г. больной доставлен бригадой скорой помощи в городскую клиническую больницу с диагнозом острый живот. В тот же день он был прооперирован, наложена трансверзостомия. Послеоперационный диагноз: механическая непроходимость кишечника, обусловленная сдавлением ободочной кишки опухолью извне,

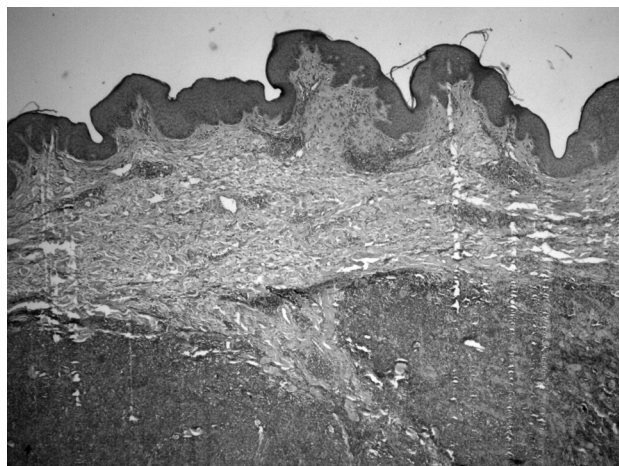


Рис. 1. Узловой рост карциномы Меркеля в глубоких отделах дермы, окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$



Рис. 2. Инвазия опухоли в фиброзно-мышечную ткань, окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$

карциноматоз париетальной и висцеральной брюшины. 23.10.2016 г. больной умер от прогрессирования основного заболевания.

Приведенное наблюдение показывает, что у больного были три признака АЕИОУ: бессимптомное течение (А), многократное увеличение размеров опухоли за 3 мес (Е) и возраст старше 50 лет (О).

Таким образом, редкая встречаемость ККМ и отсутствие клинического опыта у врачей-дерматологов приводят к ее несвоевременной диагностике, что указывает на необходимость включить данную патологию в число заболева-

ний 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, с учетом всех прогностических факторов, включать существующие на сегодняшний день методы: хирургический, лучевую и химиотерапию.

Список литературы

1. *Toker C.* Trabecular carcinoma of the skin / C. Toker // Arch. dermatology.— 1972.— Vol. 105 (3).— P. 107–110.
2. *Koljonen V.* Merkel cell carcinoma / V. Koljonen // World J. of Surgical Oncology.— 2006.— Vol. 4 (7).— P. 1–11.
3. *Wong H. H.* Merkel Cell Carcinoma / H. H. Wong, J. Wang // Arch. Pathol. Lab. Med.— 2010.— Vol. 134 (11).— P. 1711–1716.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours / P. E. Le Boit, G. Burg, D. Weedon, A. Sarasain.— Lyon: IARC Press, 2006.— 357 p.
5. *Smith P. D., Patterson J. W.* Merkel Cell Carcinoma (Neuroendocrine Carcinoma of the Skin) / P. D. Smith, J. W. Patterson // Am. J. Clin. Patal.— 2001.— Vol. 115 (1).— P. 68–78.
6. Merkel Cell Carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management / C. K. Bichakjian, L. Lowe, C. D. Lao [et al.] // Cancer.— 2007.— Vol. 110 (1).— P. 1–12.
7. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study / J. Albores-Saavedra, K. Batich, F. Chable — Montero [et al.] // J. Cutan. Pathol.— 2010.— Vol. 37 (1).— P. 20–27.
8. *Tadmor T.* Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties / T. Tadmor, A. Aviv, A. Polliack // Ann. Oncol.— 2011.— Vol. 22 (2).— P. 250–256.
9. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors / K. M. Garneski, A. H. Warcola, Q. Feng [et al.] // J. Invest. Dermatol.— 2009.— Vol. 129 (1).— P. 246–248.
10. *Aron M.* Merkel Cell Carcinoma of the Genitourinary Tract / M. Aron, M. Zhou // Arch. Pathol. Lab. Med.— 2011.— Vol. 135 (8).— P. 1067–1071.
11. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin / I. Yanguas, J. J. Goday, M. Gonzalez Guemes [et al.] // Brit. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 137 (2).— P. 296–298.
12. Clinical characteristics of merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features / M. Heath, N. Jaimes, B. Lemos [et al.] // J. of the American Academy of Dermatology.— 2008.— Vol. 58 (3).— P. 375–381.
13. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution / P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques [et al.] // J. Clin. Oncol.— 2005.— Vol. 23 (10).— P. 2300–2339.
14. Vascular changes in Merkel cell carcinoma based on a histopathological study of 92 cases / M. Vazmitel,

- M. Michal, K. V. Shelekhova [et al.] // Amer. J. Dermatopathol.— 2008.— Vol. 30 (2).— P. 106–111.
15. The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma / R. J. Gonzalez, T. A. Padhya, B. S. Cherpelis [et al.] // Curr. Probl. Cancer.— 2010.— Vol. 34 (1).— P. 77–96.
16. Merkel cell carcinoma of the face: an analysis of 16 cases in the Japanese / A. Saito, A. Tsutsumida, H. Furukawa [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.— 2009.— Vol. 62 (10).— P. 1272–1276.
17. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study / T. Jouary, C. Leyral, B. Dreno [et al.] // Ann. Oncol.— 2012.— Vol. 23 (4).— P. 1074–1080.
18. Хайрутдинов В. Р. Клетки Меркеля / В. Р. Хайрутдинов // Практическая онкология.— 2012.— Т. 13 (2).— С. 107–113.
19. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma / P. T. Nghiem, S. Bhatia, E. J. Lipson [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2016.— Vol. 374 (26).— P. 2542–2552.

КАРЦИНОМА ШКІРИ МЕРКЕЛЯ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ

В. І. СТАРИКОВ, А. С. ХОДАК, В. П. ХОДАК

Дано характеристику захворювання, що рідко трапляється, — карциноми шкіри із клітин Меркеля, яке вирізняється агресивним перебігом, високою частотою рецидивів та метастазів. Зроблено акцент на необхідності ранньої діагностики карцином Меркеля, правильній прогностичній оцінці та адекватному індивідуальному лікуванні хворих.

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

MERKEL SKIN CARCINOMA: DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT PECULIARITIES

V. I. STARYKOV, A. S. KHODAK, V. P. KHODAK

Merkel skin carcinoma, a rare disease characterized by aggressive course and high rate of recurrences and metastases, is characterized. The necessity of early diagnosis of Merkel carcinoma, correct prognostic assessment and adequate individual treatment are emphasized.

Key words: Merkel cell carcinoma, etiology, prognosis factors, treatment options.

Поступила 22.06.2017