

М.М. Носко
В.А. Кропельницкий

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Киевский городской клинический онкологический центр, Киев, Украина

КАРЦИНОМА ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

Резюме. Представлена информация о гистогенезе, дифференциальной диагностике, клинических особенностях, стадировании и прогностических факторах, а также об основных методах лечения карциномы из клеток Меркеля — агрессивной злокачественной опухоли кожи, которая согласно 7-му изданию TNM-классификации (2009) выделена в самостоятельную позицию.

Ключевые слова: карцинома из клеток Меркеля, TNM-классификация, дифференциальная диагностика, лечение, прогноз.

С 2010 г. международным онкологическим сообществом принята к руководству 7-я версия TNM-классификации, опубликованная в конце 2009 г. [38]. Одной из особенностей обновленной версии явилось выделение из классификации новообразований кожи в самостоятельную позицию карциномы из клеток Меркеля (ККМ). В связи с этим, а также с редкостью данной патологии представляется целесообразным кратко обобщить имеющиеся в мировой литературе сведения о клинических особенностях, диагностике и лечении этой опухоли.

ККМ — агрессивная по клиническому течению злокачественная опухоль кожи, которая возникает из нейроэндокринных клеток (клеток Меркеля) эпидермиса и относится к нейроэндокринным опухолям (НЭО). Впервые клетки (тельца) Меркеля описаны в 1875 г. немецким гистологом Ф.З. Меркелем (в статье «Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen» [цит. по 16]). Они располагаются в базальном слое эпидермиса, где контактируют с афферентными нервными волокнами, формируя таким образом чувствительные механорецепторы. Сама опухоль, впервые описанная в 1972 г. [35], имеет в литературе ряд синонимов: трабекулярная карцинома, кожная апудома, эпителиальная нейроэндокринная карцинома и др. [11, 35].

Заболеваемость ККМ колеблется от 0,20 до 0,45 на 100 тыс. населения [6, 23]. В период с 1986 по 2001 гг. этот показатель увеличился в 3 раза (с 0,15 до 0,45 на 100 тыс. населения) [13], однако это в 100 раз реже, чем выявление меланомы [17]. Болеют ККМ в основном люди европеоидной расы, чаще пожилого возраста — в среднем в возрасте 75 лет на момент

обнаружения опухоли [25, 30]. Лишь редкие случаи ККМ встречаются у пациентов до 50 лет, как правило, при наличии иммуносупрессии [24].

Гистологические особенности и дифференциальная диагностика ККМ. Очаги опухолевого роста располагаются в дерме, распространяясь на подкожную жировую клетчатку. В части случаев отмечают поражение эпидермиса. Гистологически ККМ состоит из мелких клеток с округлым или овальным ядром, скудной цитоплазмой. Как правило, ядро опухолевой клетки содержит нежно-дисперсный хроматин, без четко визуализируемого ядрышка. Опухолевые клетки формируют солидные скопления, гнезда и трабекулярные структуры (рис. 1). Для ККМ характерно наличие очагов некроза, большое количество фигур атипического митоза. На основании характера роста выделяют несколько основных подтипов ККМ: трабекулярный (встречается редко), промежуточный, мелкоклеточный. Чаще встречаются смешанные формы опухоли [11, 29, 9, 2]. Наиболее прогностически неблагоприятным является мелкоклеточный вариант.

Исходя из особенностей гистологического строения, ККМ необходимо дифференцировать с метастазами мелкоклеточной карциномы легкого, нейроэндокринной карциномой низкой степени злокачественности, меланомой, лимфомой. Для проведения дифференциальной диагностики используются иммуногистохимические маркеры, основные из которых представлены в табл. 1. Следует отметить, что реакция с MkAT CK20 является ключевой для постановки диагноза, так как ККМ — единственная опухоль нейроэндокринного происхождения, экспрессирующая данный маркер. Кро-

Таблица 1

Иммуногистохимические маркеры, используемые для дифференциальной диагностики ККМ

Опухоль	CK pan	CK20	CK7	TTF-1	Chromogranin A	NSE	HMB-45	CD45
Карцинома из клеток Меркеля	+	+	-	-	+	+	-	-
Мелкоклеточный рак легкого	+	-	+/-	+	+	+	-	-
Злокачественная меланома	-	-	-	-	-	-	+	-
Нейроэндокринные карциномы низкой степени злокачественности	+	-	+		+	+	-	-
Злокачественная лимфома	-	-		-	-	-	-	+

+ положительная, +/- в основном положительная, -/+ в основном отрицательная, - отрицательная реакция.

ме того, в клетках ККМ отмечается специфический характер экспрессии СК20 — точечное парануклеарное цитоплазматическое окрашивание (рис. 2).

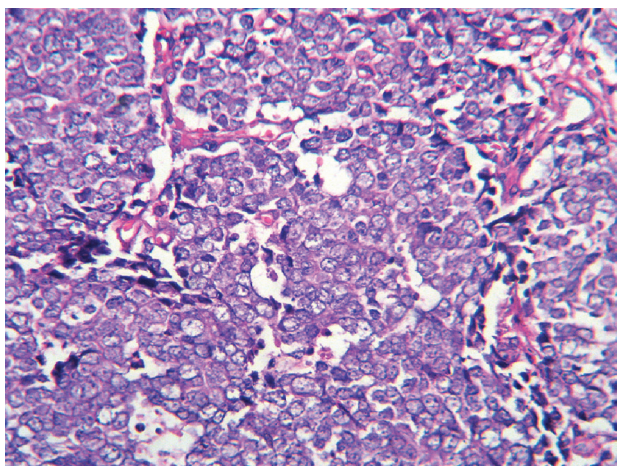


Рис. 1. Карцинома из клеток Меркеля, окраска гематоксилином, эозином. Ув. х 400

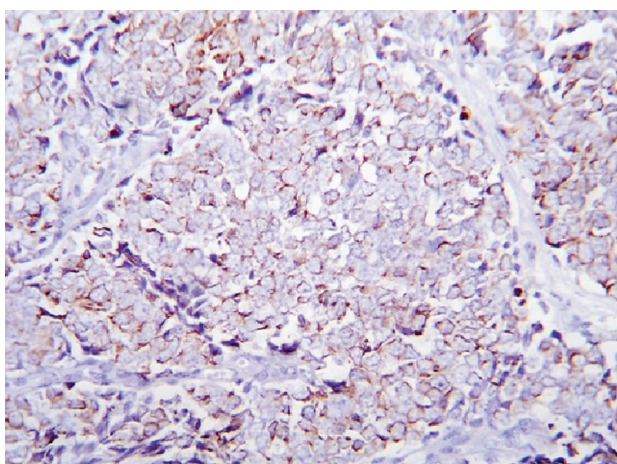


Рис. 2. Карцинома из клеток Меркеля (позитивная иммуногистохимическая реакция на наличие СК20; МкАТ 6L2 «Dako», система визуализации «EnVision», chromogene DAB). Ув. х 400

Клиническая картина и стадирование ККМ. Типичная локализация опухоли: лицо, голова, шея, реже — конечности, редко — туловище (области повышенной инсоляции). Опухоль представляет собой безболезненный, окрашенный в цвет кожи (или красноватый) плотный экзофитный узел, который быстро растет и может изъязвляться, давать транзиторные метастазы и сателлиты. Размер ККМ при постановке диагноза колеблется от 1–2 до 14 см. Из-за неспецифической картины диагноз редко может быть заподозрен до биопсии [21]. Предложены AEIOU-критерии диагностики ККМ [12]: бессимптомность (A = Asymptomatic), быстрое распространение (E = Expanding rapidly), иммуносупрессия (I = Immune suppressed), возраст пациентов — старше 50 лет (O = Older than 50 years), открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи (U = UV-exposed skin). Не все случаи ККМ соответствуют всем перечисленным критериям, однако у 89% пациентов встречаются 3 или более признака, у 52% — 4 или более, а у 7% обнаруживаются все 5 [12].

Длительное время определенной классификации для ККМ не существовало; в 1991 г. была предложена система стадирования, которая получила широкое признание при лечении ККМ [37]. В настоящее время во всем мире уже используется 7-я TNM-классификация, в которой ККМ выделена и стадирована в отдельной группе (табл. 2).

Таблица 2
Отличия в TNM-классификации (7-е издание) карциномы кожи и ККМ (по данным сайта www.UICC.org)

Карцинома кожи	ККМ
T1 < 2 см	T1 < 2 м
T2 > 2 см	T2 от 2 до 5 см
T3 глубокое поражение (мышцы, кости, хрящи; челюсти, орбита)	T3 > 5 м
T4 поражение основания черепа, осевого скелета	T4 поражение глубоких экстрадермальных структур (кости, мышцы)
N1 единичные < 3 см	N1a микроскопические метастазы N1b макроскопические метастазы
N2 единичные от 3 до 6 см, множественные < 6 см	N2 метастазы в «транзитных» лимфатических узлах
N3 > 6 см	M1a кожа, подкожная клетчатка, нерегионарные лимфатические узлы M1b легкие M1c другие органы (по критерию M отличается от других карцином кожи)
Стадия I: T1N0	Стадия I: T1N0
Стадия II: T2N0	IA: T1pN0 IB: T1cN0
Стадия III: T3N0	Стадия IIA: T2,3pN0 IIB: T2,3cN0 IIC: T4N0
T1,2,3N1	Стадия IIIA: ТлюбаяN1a IIIB: ТлюбаяN1b, 2
Стадия IV: T1,2,3N2,3	Стадия IV: ТлюбаяNлюбаяM1
T4Nлюбая, ТлюбаяNлюбаяM1	

rN0 — подтверждено микроскопией.

cN0 — клинически «отрицательные» лимфатические узлы; нет подтверждения микроскопией.

Лечение больных ККМ, как и пациентов с другими злокачественными новообразованиями кожи, зависит от степени распространенности процесса, включает хирургическое иссечение первичной опухоли, биопсию «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ), лучевую и химиотерапию (ЛТ, ХТ), а также их комбинации.

Хирургическое вмешательство — основной метод лечения пациентов с первичной ККМ при клинически локальном развитии процесса (N0). Особенности данного этапа специального лечения являются следующие [22]: широкая эксцизия с отступлением от краев опухоли как минимум 2 см с иссечением подлежащей фасции или перикраниума; использование техники Мохса или ее модификации [19] для оценки чистоты краев резекции; одномоментная пластика раневого дефекта кожными лоскутами либо свободными перфорированными лоскутами. При невозможности выполнения хирургического лечения альтернативой может служить ЛТ.

БСЛУ очень важна для правильного стадирования и тактики лечения [10]. Ряд исследователей полагает, что избирательная диссекция лимфатических узлов снижает частоту регионарных рецидивов и улучшает

ет выживаемость [4, 15]. Применение БСЛУ у пациентов с клинически «отрицательными» лимфатическими узлами как минимум в 25–35% случаев выявило метастазы в регионарных лимфатических узлах [3, 7, 10]. Однако четких данных проспективных рандомизированных исследований, демонстрирующих, что применение БСЛУ улучшает выживаемость, нет. Поэтому в настоящее время цель БСЛУ — стадирование процесса.

К клиническим характеристикам, при которых имеется низкий риск рецидива КKM, относятся: первичная опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении [32], отрицательная БСЛУ, отсутствие хронической иммуносупрессии (ВИЧ, лейкоз/лимфома, трансплантация сердца или почек, или печени), отсутствие лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли, четкое микроскопическое подтверждение чистоты краев резекции.

Значительно снижает вероятность развития локального рецидива после хирургического удаления агрессивных КKM применение ЛТ [18, 19, 28, 20]. Дозы ЛТ варьируют в зависимости от распространения опухоли (рекомендации NCCN, Version 2, 2011). На первичный очаг: чистые края резекции — 50–56 Гр; микроскопические очаги в краях резекции — 56–60 Гр; массивное поражение в краях резекции — 60–66 Гр. На область лимфооттока: при отсутствии БСЛУ — клинически N0 — 46–50 Гр; клинически доказанное увеличение лимфатических узлов — 60–66 Гр. После БСЛУ, без лимфоаденэктомии (ЛА): отрицательная БСЛУ — аксиллярная или паховая — ЛТ не рекомендуется, головы и шеи — 46–50 Гр; микро N+ при БСЛУ — аксиллярная или паховая — 50 Гр, головы и шеи — 50–56 Гр. После ЛА: аксиллярной или паховой — 50–54 Гр, в области головы и шеи — 50–60 Гр.

ХТ используют в основном при распространенном процессе (N+ и/или M1), а также при рецидивной либо метастатической КKM. Имеется ряд причин, которые не располагают к широкому применению ХТ в адьювантном режиме (АХТ) [14]. АХТ не улучшает выживаемость больных КKM. Имеются данные об улучшении отдаленных результатов лечения на фоне применения АХТ (карбоплатин + этопозид) и ЛТ [28], опубликованные в 2003 г. Однако эта же группа исследователей в 2006 г. после проведенного повторного анализа данных не обнаружила достоверного улучшения общей и безрецидивной выживаемости [27], что подтверждено и другими авторами [18]. Проведение АХТ при КKM может приводить к смертельным исходам: в частности, было зафиксировано 3,4% смертельных случаев от токсических осложнений ХТ [34]. Аналогичные данные приведены и в исследовании [36], в котором показатель смертности пациентов старше 65 лет от осложнений ХТ составил 16%. Применение АХТ усиливает проявление сопутствующей патологии. Было продемонстрировано также, что у пациентов, получавших АХТ, в 63% зафиксированы серьезные случаи дерматологической токсичности в

участках тела, которые подвергались облучению. Кроме того, около 40% пациентов были госпитализированы с нейтропенией [26].

Первично чувствительны к ХТ 40–70% больных КKM, которые демонстрируют полный или частичный ответ по критериям RECIST [36], но быстро формируется резистентность этих опухолей. Отмечена важная роль иммунной системы в контроле КKM; при иммунодефицитах (ВИЧ, трансплантации) повышается вероятность развития и более агрессивного течения заболевания [24, 8]. Назначение АПХТ также может приводить к снижению иммунологической реактивности и более агрессивному течению КKM.

Биологические особенности КKM отличаются от таковых у большинства НЭО, что также влияет на целесообразность АХТ. Первичное лечение больных с НЭО, мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) рутинно начинают с ХТ. Несмотря на некоторую схожесть гистогенеза КKM и МКРЛ, они имеют различные клиническое течение, прогноз и биологическое поведение. Так, КKM манифестирует локальным поражением, что требует хирургического или лучевого лечения. МКРЛ, наоборот, чаще проявляется распространенным процессом, что требует первичного цитостатического лечения [1, 10, 33].

Стандартными схемами ХТ, которые применяют при лечении рецидивной либо метастатической КKM являются следующие:

1. Этопозид (100 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день) + цисплатин (100 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед; либо этопозид (120 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день) + цисплатин (70 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед, максимально 6 курсов. Пациентам с быстро прогрессирующим процессом: карбоплатин (AUC 4,5 в/в капельно в 1-й день) + этопозид (80 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день).

2. САV: циклофосфамид (1000 мг/м^2 в/в в 1-й день) + доксорубин (50 мг/м^2 в/в в 1-й день) + винкристин ($1,4 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день), интервал между курсами — 3 нед.

3. Топотекан ($1,5 \text{ мг/м}^2$ в день в/в в течение 30 мин) 5 дней. Интервал между курсами — 3 нед, максимально 4 курса.

Прогностические факторы и прогноз заболевания. Основным прогностическим фактором можно считать стадию процесса [7]. У $\frac{1}{2}$ пациентов с не пальпируемыми или радиологически не визуализируемыми лимфатическими узлами обнаруживают после хирургического удаления микроскопические доказательства наличия регионарного поражения [10]. Вероятность того, что будут выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы существенно ниже среди пациентов с малым размером опухоли (≤ 1 см в наибольшем измерении) [32]. При гистологически подтвержденном отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов может быть более 90% [3, 5]. Как прогностический фактор можно рассматривать также наличие полиомавируса в клет-

ках Меркеля (ПВКМ): наблюдается лучшая выживаемость в группе пациентов с ПВКМ(+), по сравнению с ПВКМ(-) [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003; **49**: 832–41.
2. 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; **37** (1): 20–7.
3. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; **23** (10): 2300–9.
4. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999; **229** (1): 97–105.
5. Andea AA, Coit DG, Amin B, et al. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008; **113** (9): 2549–58.
6. Chuang TY, Su WP, Muller SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 254–6.
7. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2007; **30** (6): 624–36.
8. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002; **359**: 497–8.
9. Gould VE, Moll R, Moll I, et al. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1985; **52** (4): 334–53.
10. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006; **142** (6): 685–90.
11. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995; **21** (8): 669–83.
12. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58** (3): 375–81.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; **89**: 1–4.
14. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; **57** (1): 166–9.
15. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, et al. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg*. 1997; **174** (6): 688–93.
16. Koljonen V. Merkel cell carcinoma *World Journal of Surgical Oncology* 2006; **4**: 7.
17. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *Cancer J Clin*, 1998; **48**: 6–29.
18. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, et al. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006; **142**: 693–700.
19. Longo MI, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma Treatment with Radiation: A Good Case Despite No Prospective Studies. *Arch Dermatol*. 2003; **139** (12): 1641–3.
20. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2003; **139**: 1587–90.
21. Nghiem P, McKee PH, Haynes HA. Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. In: Sober AJ, Haluska FG, eds.: *Skin Cancer*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2001: 127–41.
22. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*. 1997; **23** (10): 929–33.
23. Pan D, Naryan D, Ariyan S. Merkel Cell Carcinoma: Five Case reports Using Sentinel Lymph Node Biopsy and Review of 110 New Cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; **110**: 1259–65.
24. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999; **68**: 1717–21.
25. Pergolizzi JJ, Sardi A, Pelczar M, et al. Merkel cell carcinoma: an aggressive malignancy. *Am Surg* 1997; **63**: 450–4.
26. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. Analysis of toxicity of Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51**: 156–63.
27. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64** (1): 114–9.
28. Poulsen MG, Rischin D, Walpole E, et al. High risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4371–6.
29. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29** (2, Pt 1): 143–56.
30. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. The natural history and management of Merkel cell carcinoma of the skin: a review of 22 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; **9**: 164–7.
31. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101** (13): 938–45.
32. Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol*, 2009; **27** (23): 3772–7.
33. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer*. 2004; **45**: 105–17.
34. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2493–9.
35. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; **105**: 107–10.
36. Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; **85**: 2589–95.
37. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991; **126**: 1514–9.
38. TNM classification of malignant tumors Seventh edition / Eds: L Sobin, M Gospodarowicz, Ch Wittekind / Wiley-Blackwell, 2009. 328 p.

MERKEL CELL CARCINOMA

M.M. Nosko, V.A. Kropelnitsky

Summary. *The information about histogenesis, differential diagnostics, clinical peculiarities, staging and prognostic factors are considered. The basic methods of treatment of Merkel cell carcinoma — aggressive malignant skin tumor, which according to 7th TNM classification (2009) is highlighted in an independent position, are presented*

Key Words: Merkel cell carcinoma, TNM classification, differential diagnostics, treatment, prognosis.

Адрес для переписки:

Носко М.М.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины