

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ ПО МАТЕРИАЛАМ БИОПСИЙ

З. Н. Брагина¹, Ю. В. Вертинская¹, М. В. Дмитриева¹,
И. Ю. Антонович², М. К. Недзведь¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Карцинома Меркеля (КМ, синонимы — карцинома, рак из клеток Меркеля, трабекулярная карцинома, опухоль Токера, первичный нейроэндокринный рак кожи) — редкая форма злокачественной опухоли кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой [1]. В 1875 г. немецкий гистолог F. S. Merkel описал клетки, названные впоследствии его именем, и расположенные в базальном слое эпидермиса, которые имели округлую или вытянутую форму, светлую цитоплазму с гранулами и дольчатое ядро. В 1972 г. С. Toker обратил внимание на пациентов с опухолями кожи, клетки которых располагались в виде анастомозирующих трабекул и пластов и назвал ее «трабекулярная карцинома кожи». В 1980 г. De Wolf-Peeters назвал эти опухоли «рак из клеток Меркеля», потому что часть признаков этих клеток была схожа с нормальными клетками Меркеля, описанными в эпидермисе [1].

Чаще всего КМ локализуется в области головы и шеи (50%), конечностей (40%). Первичные опухоли туловища встречаются редко (10%). Описаны единичные случаи обнаружения КМ на защищенных от солнца местах (слизистая оболочка полости рта и носа, ушной канал, половых органов). КМ чаще встречается у мужчин в широком возрастном диапазоне (7–104 года), большинство пациентов — лица седьмого десятилетия жизни [2].

Как правило, КМ протекает агрессивно, сопровождается высокой частотой местных рецидивов и метастазированием. Уровень смертности выше, чем при меланоме, например, от данного заболевания умирают более трети пациентов [2]. Учитывая недостаточную информированность врачей о данной патологии и отсутствие специфических клинических проявлений, установление морфологического диагноза КМ является ключевым для назначения лечения и определения прогноза.

Цель: дать характеристику гистологической картины и иммуногистохимических особенностей КМ с оценкой клинического направительного диагноза.

Материалы и методы исследования. В работе использовались данные 17 биопсий с гистологически установленным в период с 2013 по 2023 гг. на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска Республики Беларусь, диагнозом КМ. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином. Во всех случаях для дифференциальной диагностики опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХИ). Микропрепараты исследованы при световой микроскопии.

Полученные результаты. В период с 2013 по 2023 г. при исследовании биопсийного материала на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска Республики Беларусь было выявлено 17 случаев карциномы из клеток Меркеля. Мужчин и женщин в исследуемой группе было практически равное количество: мужчин — 8 случаев, женщин — 9 (М:Ж = 1:1). Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял от 55 до 88 лет, в среднем — $(71,0 \pm 9,9)$ года. Возрастной диапазон пациентов мужского пола составил 64–88 лет и 55–85 лет — женского пола ($p > 0,05$). Диаграмма распределения пациентов с КМ в зависимости от пола и возраста представлена на рисунке 1.

Наиболее часто карцинома из клеток Меркеля наблюдалась в области конечностей (9/52,9%), в области головы — в 5 (29,4%) случаях, на туловище — в 3 (17,6%). В биопсийных картах были выставлены следующие клинические диагнозы: «фибролипома», «дерматофиброма», «фиброма», «саркома», «атерома», «ангиопапиллома», «травмированная папиллома», «гранулема», «базалиома», «метастазы рака мочевого пузыря», «лимфома», «новообразование». Следует отметить, что злокачественный характер опухоли был заподозрен только в 3 (17,6%) случаях.

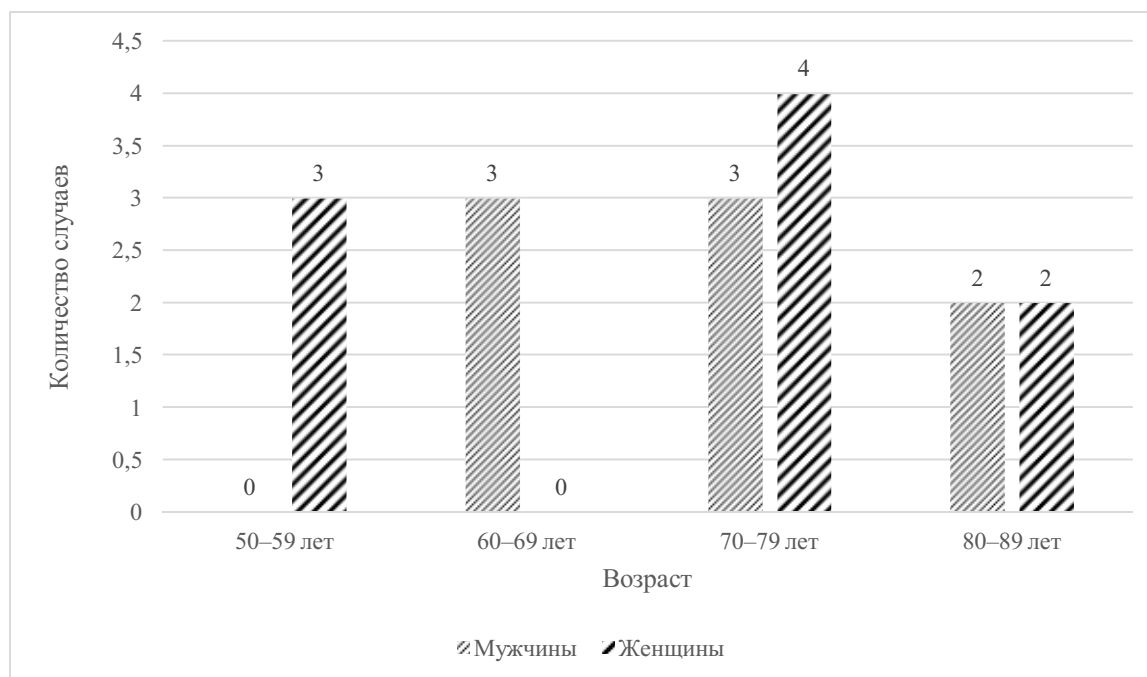


Рисунок 1. Гендерно-возрастное распределение пациентов с карциномой Меркеля

КМ в ряде случаев представляло собой солидное узловое образование в дерме с прорастанием в подкожную жировую клетчатку, иногда спаянное с эпидермисом. Гистологически у 3 (17,6%) пациентов опухоль имела трабекулярное строение, в 6 (35,3%) случаях отмечался рост в виде пластов, солидных и гнездовых полей из мелких округлых клеток (рисунок 2). Опухолевые клетки имели скудную цитоплазму с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Встречались ядра с гранулярным хроматином по типу «соль и перец», что характерно для опухолей нейроэндокринного происхождения. Следует отметить, что существует несколько гипотез о клеточном происхождении КМ, в том числе из эпидермальных и дермальных стволовых клеток, дермальных фибробластов, а также пре/про В-клеток, приобретающих нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации [1].

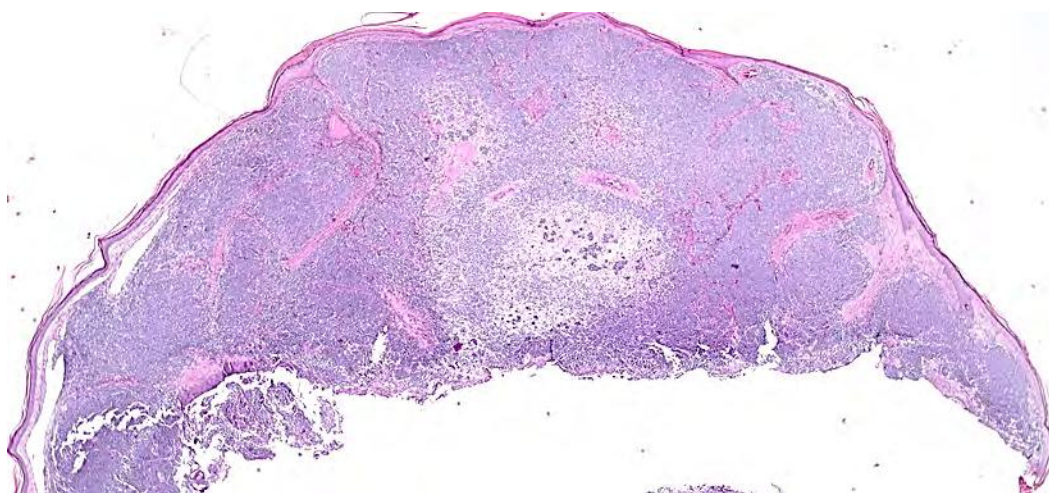


Рисунок 2. Карцинома Меркеля (гематоксилин и эозин, ув. ×25)

Мелкоклеточный вариант КМ гистологически напоминал лимфому или метастаз мелкоклеточного рака легкого и был представлен гиперхромным инфильтратом (рисунок 3А). По одному случаю отмечались плоскоклеточная, саркоматозная и меланоцитарная дифференцировка. В этой связи следует помнить, что саркоматозный компонент может напоминать атипичную фибросантому, но может наблюдаться дифференцировка рабдомиосаркоматозных, лейомиосаркоматозных, фиброзно-саркоматозных клеток, а также ганглиозных клеток [2].

Для установления диагноза КМ мы руководствовались рекомендациями К. В. Орловой и соавт., представленными в таблице 1 [1].

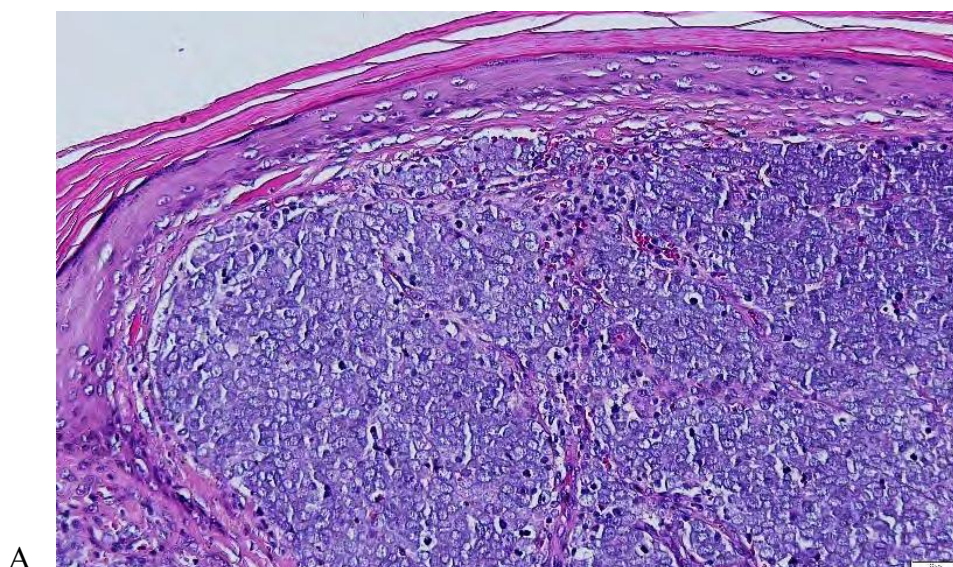
Таблица 1

Основные иммуногистохимические маркеры для диагностики карциномы Меркеля [1]

Иммуногистохимические маркеры	Карцинома Меркеля	Лимфома	Меланома	Нейроэндокринная опухоль
Cytoceraatin 18	+ dote-like	–	–/+	–/+
Cytoceraatin 20	+ dote-like	–	–	–/+
Chromogranin A	+	–	–	+
Synaptophysin	+	–	–	+
CD56	+	–	–	+
TTF1	–/+	–	–	+/-
Vimentin	–	+	+	–
S-100	–	–	+	–
HNB45	–	–	+	–
CD45	–	+	–	–

При различной морфологической картине был использован индивидуальный подход с применением разнообразного набора маркеров. Учитывая, что КМ это злокачественная опухоль, обладающая одновременно нейроэндокринной и эпителиальной дифференцировкой, для подтверждения диагноза предпочтение отдавалось комбинации маркеров, позволяющих установить такую двойственную природу. Положительная реакция эпителиальных маркеров была получена при применении цитокератина 20 (СК20) в 13 (76,5 %) случаях (положительное окрашивание клеток Меркеля) (рисунок 3Б), цитокератина 18 (СК18) — в 3 (17,6 %) и высокомолекулярного цитокератина (НМВ-СК) в 10 (58,8 %) случаях.

Маркер нервной и нейроэндокринной дифференцировки синаптофизин (Syn) дал положительное окрашивание во всех 17 (100 %) образцах КМ (рисунок 3В). В 5 (29,4 %) случаях окрашенные микропрепараты были позитивны с хромогранинном А (ChrA), в одном (5,9 %) применялся маркер нейрон-специфической энтолазы (NSE), продемонстрировавший положительную экспрессию. Индекс пролиферативной активности Ki-67 (рисунок 3Г) был очень высокий (70–90 %), что свидетельствует об агрессивном течении заболевания.



А

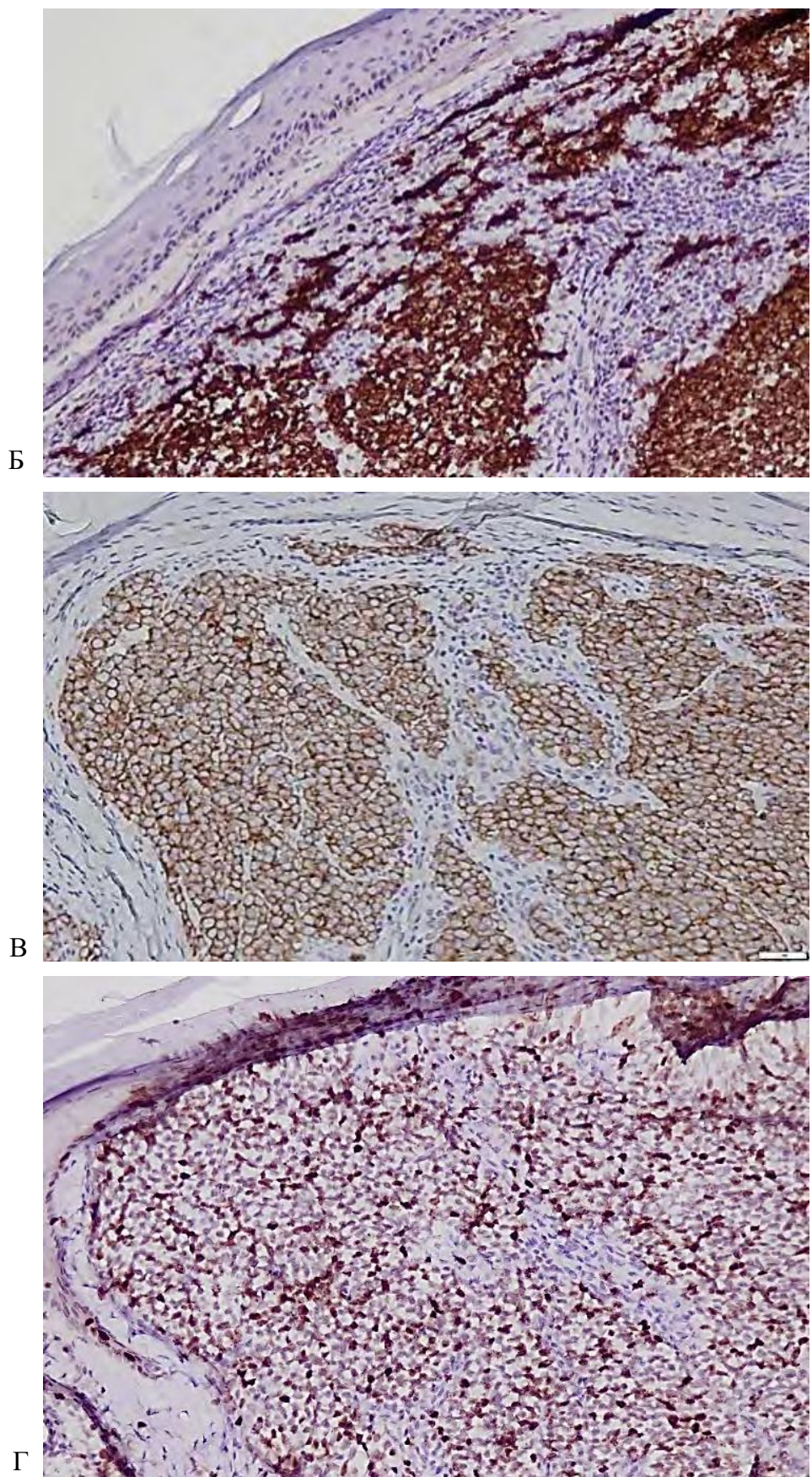


Рисунок 3. Карцинома Меркеля: А — гематоксилин и эозин, ув. $\times 200$;
Б — цитокератин 20, ув. $\times 200$; В — синаптофизин, ув. $\times 200$; Г — Ki-67, ув. $\times 200$

В 3 (17,6%) случаях выявлена экспрессия терминальной дезоксиноклеотидилтрансферазы (TDT — ядерный маркер большинства предшественников лимфоидных новообразований, а также клеток Меркеля). Отсутствие окраски 7 (41,2%) образцов на S100 и 2 (11,8%) на виментин (Vim) позволило исключить меланому, фибросаркому и нейрофибром. Благодаря использованию ИГХИ с CD45 (отрицательный результат) в 7 (41,2%) случаях были отвергнуты лимфопролиферативные заболевания. Негативная реакция на GATA3 и p40 у пациента с уротелиальной карциномой позволила нам исключить наличие у него кожных метастазов и установить диагноз КМ. В единичных случаях для дифференциальной диагностики КМ с гастроинтестинальной стромальной опухолью нами был использован маркер CD117, с опухолью яичка — маркер Plap. При подозрении на кожные метастазы мелкоклеточного рака легкого препараты были окрашены TTF и Mat, специфической экспрессии которых не наблюдалось.

Выводы. Таким образом, КМ как редкое злокачественное новообразование не было заподозрено ни в одном из случаев по клиническому осмотру. Лишь в 17,6% случаев был отмечен злокачественный характер опухоли. КМ страдают в основном лица на 6–8-м десятилетиях жизни, одинаково часто женщины и мужчины. Преимущественной локализацией заболевания были открытые участки тела, такие как конечности (52,9%) и голова (29,4%). Во всех случаях для морфологического установления диагноза КМ дополнительно использовано ИГХИ. Наиболее важными диагностическими ИГХ маркерами являются CK20, CK18, Syn, ChrA, а также высокий процент Ki-67. Дифференциальную диагностику проводили с меланомой, фибросаркомой, нейрофибромой, лимфомами, метастазами мелкоклеточного рака легких и почек.

Список литературы:

1. Орлова KB, и др. Карцинома Меркеля: клинические рекомендации. Москва: АОР; 2020. 80 с.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD (eds.). McKee's Pathology of the Skin: With Clinical Correlations. 5th edition. Elsevier; 2020. P. 2620.

Представительство Министерства здравоохранения России
в Уральском федеральном округе
Министерство здравоохранения Челябинской области
Челябинское отделение Российского общества патологоанатомов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинское областное патологоанатомическое бюро»

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной 80-летию
кафедры патологической анатомии и судебной медицины
имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
и 40-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро

Челябинск, 18–19 октября 2024 г.

Под редакцией профессора Е. Л. Казачкова