

Карцинома Меркеля. Цитологическая диагностика

Григорук О.Г., Москвина Т.А.

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

**Научно-практической конференции «Онкоцитология»
г. Москва, 9-10 ноября 2018 год**

Актуальность

Карцинома Меркеля (КМ, синоним «нейроэндокринный рак кожи») – это редкий нейроэндокринный рак кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой.

- ❖ **В отечественной литературе встречаются единичные публикации, посвященные КМ, в то время как в зарубежной литературе интерес к изучению морфологических, биологических и клинических особенностей КМ очевиден.**
- ❖ **В поисковой системе www.pubmed.com содержится более 2000 ссылок по запросу Merkel cell carcinoma.**
- ❖ **В связи с ежегодным приростом заболеваемости, нам представляется интересным описание возможностей цитологической диагностики КМ.**

- ❖ Впервые клетки Меркеля были описаны в 1875 г. немецким гистологом F.S. Merkel в статье «Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen».
- ❖ Почти через 100 лет, в 1972 г. американский ученый С. Toker описал данные 5 пациентов с необычной опухолью кожи и назвал это «трабекулярная карцинома кожи», т.к. при гистологическом исследовании в коже преобладали анастомозирующие трабекулы и пласты из опухолевых клеток.
- ❖ До этого времени карциному клеток Меркеля относили к «недифференцированной карциноме кожи».
- ❖ В 1978 г. С. Tang и С. Toker с помощью электронной микроскопии обнаружили в клетках опухоли интраплазматические нейросекреторные гранулы, сходные с теми, которые выявляют в нейроэндокринных клетках.

- ❖ Заболеваемость КМ в последние годы увеличивается и составляет 0,6 случаев на 100 тыс. населения в 2006 г. (для сравнения: 0,15 случаев на 100 тыс. в 1986 г.) с преобладанием мужчин.
- ❖ В течение 15-летнего периода (1986–2001) заболеваемость статистически увеличилась на 8%, в то время как при меланоме кожи – на 3%.
- ❖ Большинство пациентов с КМ в возрасте старше 65 лет, только 5% пациентов – моложе 50 лет. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 69 лет.

- ❖ Имеется взаимосвязь между иммуносупрессией и КМ.
- ❖ Пациенты, имеющие хроническую иммуносупрессию, в 15 раз чаще заболевают КМ по сравнению со здоровой популяцией.
- ❖ КМ чаще встречается у пациентов после трансплантации органов и при ВИЧ-инфекции (12/100 тыс. населения/год), и возраст их значительно меньше (около 50% – моложе 50 лет).
- ❖ Описано несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после восстановления функции иммунной системы.
- ❖ Существует ряд признаков, свидетельствующих о весомой связи между развитием КМ и воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения: 81% первичных опухолей встречается на коже, подвергающейся воздействию солнца (голова и шея, конечности).

- ❖ Патогенез КМ полностью еще не изучен, но в настоящее время в литературе все чаще появляются работы, посвященные этой проблеме.
- ❖ В январе 2008 г. американские исследователи Н. Feng и соавт. представили доказательства возможного вирусного онкогенеза. Они исследовали образцы опухоли КМ и обнаружили новый полиомавирус, который был назван «полиомавирус клеток Меркеля» (MCPyV), представили данные, что в 6 из 8 MCPyV – образцов опухолей вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли (мышинный полиомавирус был открыт L. Gross в 1953 г.).
- ❖ Доказательством его этиологической роли в развитии КМ являются следующие факты: интеграцию ДНК MCPyV в геном клеток отмечают у 80% пациентов КМ; в нормальной коже и при других дерматоонкологических заболеваниях регистрируют практически полное отсутствие данного вируса (при меланоме и раке кожи — <10%).

- ❖ Несмотря на неопровержимые доказательства роли МСРyV в возникновении КМ, наличие только вирусной инфекции недостаточно для развития КМ.
- ❖ В частности, исследования по серопревалентности показали, что среди общей популяции населения наиболее подверженными действию МСРyV являются дети, тем не менее заболевание — в подавляющем большинстве случаев развивается в возрасте после 50 лет.
- ❖ Более того, примерно у 20% больных с подтвержденным диагнозом КМ ДНК МСРyV не выявляют.
- ❖ Это может свидетельствовать как о том, что в некоторых случаях КМ развивается вследствие других причин, так и о том, что данный вирус необходим только для инициации заболевания, а в дальнейшем он может исчезать .
- ❖ J. Burack описал случай полной регрессии КМ у ВИЧ-положительного пациента после начала проведения высокоактивной антиретровирусной терапии.

- ❖ Клинически КМ представлена в виде единичного безболезненного однородного неизъязвленного красно-фиолетового узла.
- ❖ Кроме указанных мест расположения, КМ встречается на слизистых оболочках, что составляет 5% от общего числа заболевших.
- ❖ Локализация: в 50% случаев КМ встречается в области головы и шеи, 40% составляют конечности, 10% – туловище и половые органы.
- ❖ На момент постановки диагноза 15% пациентов имеют метастазы в лимфатических узлах, и у 50–70% больных они реализуются в более поздние сроки.
- ❖ Отдаленное метастазирование происходит в кожу, лимфатические узлы, печень, легкие, кости и головной мозг (в порядке убывания).

❖ КМ чаще всего заболевание манифестирует в виде быстрорастущего (в течение 1–3 мес) красного, розового или фиолетового бессимптомного узла, локализующегося в местах, подверженных частому солнечному облучению (однако в 15–20% опухоль образуется в скрытых от воздействия солнца участках), и не превышающего по размерам 2 см в момент установления диагноза.

❖ В отличие от меланомы, изъязвление первичной опухоли встречается чрезвычайно редко.

❖ В исследовании, проведенном В. Lemos и В. Storer, включающем 5823 пациента, в 66% случаев заболевание характеризовалось только локальными проявлениями, в 27% — поражением регионарных лимфатических узлов и в 7% — отдаленными метастазами



- ❖ **Диагностика КМ помимо осмотра и инструментального обследования включает в себя детальное гистологическое исследование.**
- ❖ **Для окончательной постановки диагноза КМ, как правило, необходимо проведение иммуногистохимического исследования, что позволяет дифференцировать КМ с метастазами мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), В-клеточной лимфомой и анапластической мелкоклеточной меланомой.**
- ❖ **Определение стадии болезни для КМ является важным прогностическим признаком.**
- ❖ **Система стадирования для КМ была принята для использования во всем мире в 2010 г. Это модифицированная система, которая позволяет определять распространенность по микроскопически (p) и клинически (c) измененным/неизменным лимфатическим узлам с формированием различных подгрупп для I–III стадий болезни. Для IV стадии подгруппы не выделяются. При стадировании КМ гистологически определяемая степень злокачественности (G) не используется. Кроме того, в этой классификации приведены данные о 1-, 3- и 5-летней выживаемости в зависимости от стадии болезни.**

- ❖ **Обследование пациентов с КМ кроме осмотра включает в себя ультразвуковое исследование брюшной полости, соответствующих локализаций первичной опухоли групп лимфатических узлов, рентгенографию органов грудной полости.**
- ❖ **При выполнении биопсии сигнального лимфатического узла микрометастазы выявляются у 25% пациентов.**
- ❖ **Для уточнения распространенности процесса рекомендовано выполнение КТ или МРТ.**
- ❖ **КМ является опухолью, лечение которой должно быть комбинированным: операция, лучевая терапия и химиотерапия.**
- ❖ **Решение о выборе лечебной тактики должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов.**

Морфология КМ

Диагноз КМ устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического исследований.

- ❖ V. Gould описаны три морфологических варианта, которые используются в морфологической классификации КМ: трабекулярный тип, промежуточный тип и мелкоклеточный тип.
- ❖ Наиболее часто диагностируется промежуточный тип – 80% случаев. Трабекулярный тип встречается редко (10%) и характеризуется менее агрессивным клиническим течением.
- ❖ Мелкоклеточный тип (10%) отличается наиболее агрессивным биологическим поведением.
- ❖ Индекс пролиферативной активности (Ki-67) у пациентов, страдающих КМ, как правило, очень высокий, что свидетельствует о его агрессивном течении.
- ❖ Существуют данные о более благоприятном течении КМ у пациентов, в опухолевой ткани которых определяется инфильтрация CD8+.

- ❖ Начиная с 1992 г., когда было выявлено специфическое для КМ иммуногистохимическое окрашивание Cytokeratin 20 (CK20), диагноз КМ стал устанавливаться гораздо быстрее и на более ранних стадиях.

Дифференциальный диагноз проводят с базально-клеточным и плоскоклеточным раком, кератоаканомой, беспигментной меланомой, раком придатков кожи, дерматофибросаркомой и лимфомой кожи

Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика КМ

Опухоль	Иммуногистохимический маркер							
	CK pan	CK20	CK7	TTF-1	Chromogranin A	NSE	HMB-45	CD45
КМ	+	+	-	-	+	+	-	-
Мелкоклеточный рак легкого	+	-	+/-	+	+	+	-	-
Злокачественная меланома	-	-	-	-	-	-	+	-
Нейроэндокринные карциномы низкой степени злокачественности	+	-	+		+	+	-	-
Злокачественная лимфома	-	-		-	-	-	-	+

Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика КМ

Иммуногистохимический маркер	КМ	Мелкоклеточный рак легкого	Лимфома	Меланома
CK20	+ «перинуклеарно-точечный» рисунок	-	-	-
CK7	-	+		-
TTF-1	-	+		-
LCA	-	-	+	-
S100	-			+

- ❖ Пациенты, страдающие КМ, после излечения требуют более частого динамического наблюдения.
- ❖ Рекомендации по наблюдению за больными с КМ включают в себя выполнение обследования в течение первого года после излечения каждые 6 нед., второго года – каждые 3 мес., третьего года – каждые 6 мес.
- ❖ Обследование включает в себя: физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование послеоперационного рубца и регионарных зон метастазирования, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.
- ❖ Также рекомендуется оценивать значение сывороточных маркеров, таких как НСЕ и хромогранин А.
- ❖ С учетом невысокой эффективности химиотерапии (короткие периоды ремиссии, частое рецидивирование и прогрессирование после проведенного лечения) представляется наиболее значимым изучение морфологических и биологических особенностей КМ, а также значения сывороточных маркеров (НСЕ и хромогранин А), что, возможно, позволит дополнить или, в отдельных случаях, заменить химиотерапию иммунотерапией или лечением аналогами соматостатина.

В лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» цитологическим методом за 10 месяцев 2018 года обследовано 3178 пациентов с образованиями на коже.

Злокачественная опухоль установлена у 1302 (41%) пациентов.

Используются стандартные методы забора материала на исследование, традиционное окрашивание препаратов.

У всех больных с установленным цитологическим диагнозом проводится сопоставление результатов с последующим гистологическим исследованием, а также изучаются данные канцер-регистра диспансера.



Распределение опухолей кожи, установленной цитологическим методом диагностики (n=1302 пациентов) в лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за 10 месяцев 2018 г.

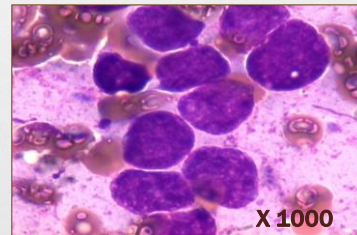
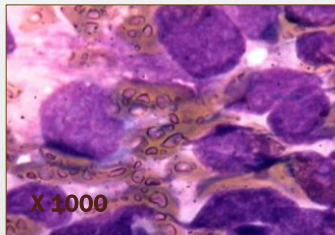
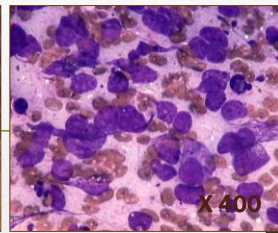
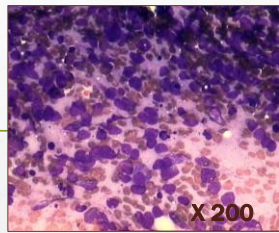
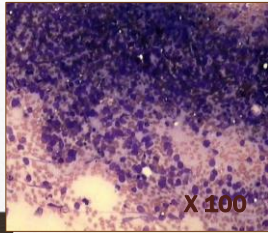
Карцинома Меркеля составила 5 наблюдений (0,4 %)



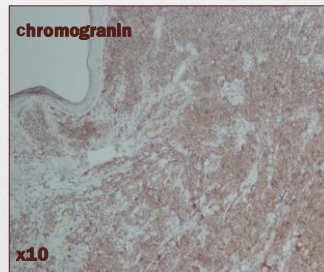
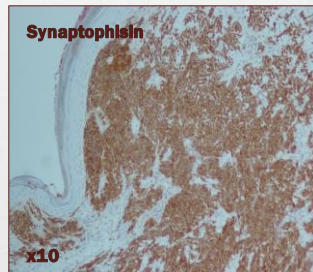
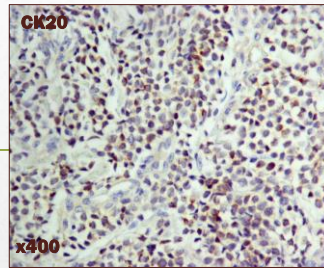
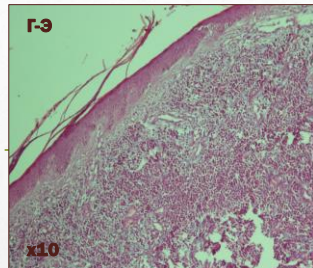
Цитологическая диагностика карциномы Меркеля

- ❖ При малом увеличении микроскопа обнаруживаем плотные клеточные скопления, преимущественно из округлых недифференцированных клеток, расположенных солидно;
- ❖ На отдельных участках отмечаются структуры сходные с железистыми.
- ❖ Как правило, даже при малом увеличении отмечается большое количество митозов.
- ❖ При большом увеличении микроскопа отличительными чертами опухоли являются отчетливо выраженные признаки злокачественности клеток;
- ❖ признаки нейроэндокринной дифференцировки (сходство с МРА), наличие характерных перинуклеарных глобул;
- ❖ Спектр морфологического разнообразия КМ варьирует от плотного клеточного инфильтрата до разрозненно лежащих клеток и плотных скоплений из разрушенных пикнотичных ядер.
- ❖ При типичной картине КМ цитоплазма отсутствует либо определяется в виде узкого ободка, однако встречаются варианты с более обильной цитоплазмой.

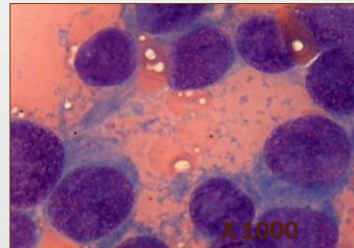
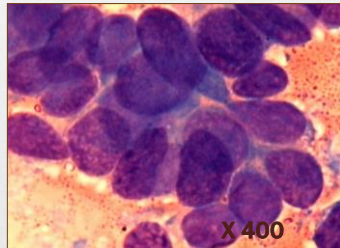
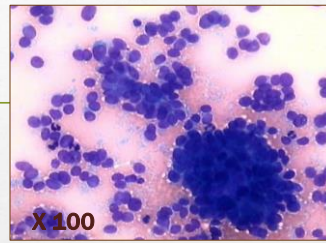
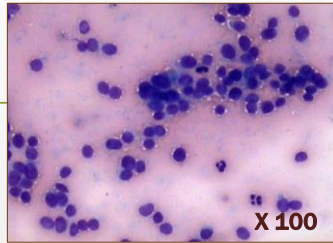
Пациентка К.А.С., 79 лет, образование мягких тканей щеки



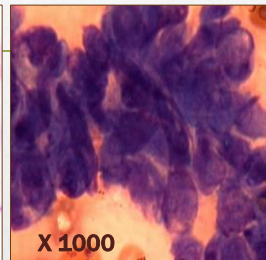
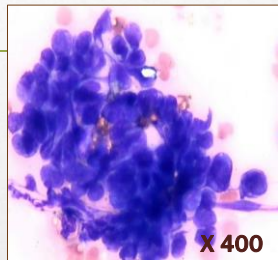
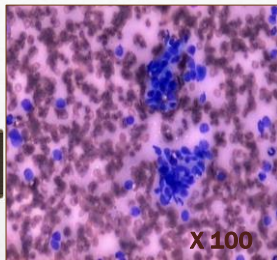
Пациентка К.А.С., 79 лет, образование мягких тканей щеки



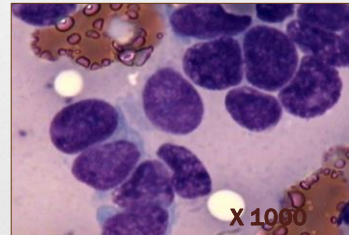
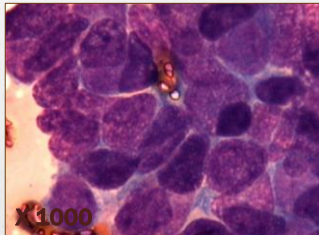
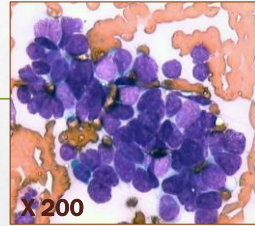
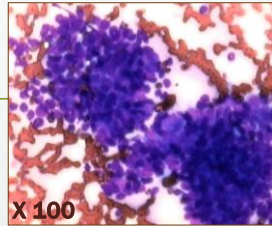
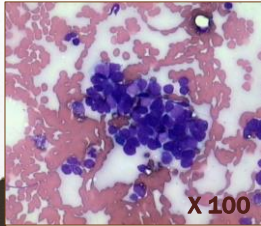
Пациент О.В.Я., 75 лет, образование мягких тканей ягодичной области справа



Пациент З.И.И., 81 год, образование мягких тканей голени



**Пациентка В.С.С., 59 лет, образование на мягких тканях
щеки, препараты пунктата надключичного л/у**



❖ **Просмотренные микрофотографии
нескольких наблюдений характеризуют
схожесть цитогрaмм.**

Рекомендации Ассоциации онкологов России



Клинические рекомендации

Карцинома Меркеля

МКБ 10: C44

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP297**

Год утверждения: **2014 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация онкологов России

Комментарии: Цитологическое исследование. Анализ цитологического материала ФГБУ РОНЦ имени Н.Н.Блохина показал, что опухоль имеет характерную цитологическую картину. Поэтому **применение цитологического метода представляется целесообразным**. Как правило, производится тонкоигольная аспирационная биопсия, как первичной опухоли, так и метастатических очагов с последующим цитологическим исследованием. Мазки высушиваются на воздухе, затем фиксируются в краске Лейшмана, докрашиваются смесью азур и эозина. В первую очередь, при малом увеличении микроскопа, это очень плотный клеточный инфильтрат, преимущественно из округлых недифференцированных клеток, расположенных солидно; а также на отдельных участках могут встречаться структуры сходные с железистыми. Как правило, даже при малом увеличении отмечается большое количество митозов. При большом увеличении микроскопа отличительными чертами опухоли являются отчетливо выраженные признаки злокачественности клеток; признаки нейроэндокринной дифференцировки (сходство с МРЛ), наличие характерных перинуклеарных глобул; большое количество митозов. Спектр морфологического разнообразия КМ варьирует от плотного клеточного инфильтрата до разрозненно лежащих клеток и плотных скоплений из разрушенных пикнотичных ядер. При типичной картине КМ цитоплазма отсутствует либо определяется в виде узкого ободка, однако встречаются варианты с более обильной цитоплазмой, где более отчетливо выявляется эпителиальная природа **KP297 11** клеток. В клинической практике можно использовать и другие гематологические краски. **При необходимости можно использовать иммуноцитохимический метод исследования с набором антител для НЭО.**

Благодарю за внимание!

