

Мистериозният *Merkel*- клетъчен карцином – диагностични и терапевтични специфики

Мария Балабанова

Клиника по кожни и венерически заболявания

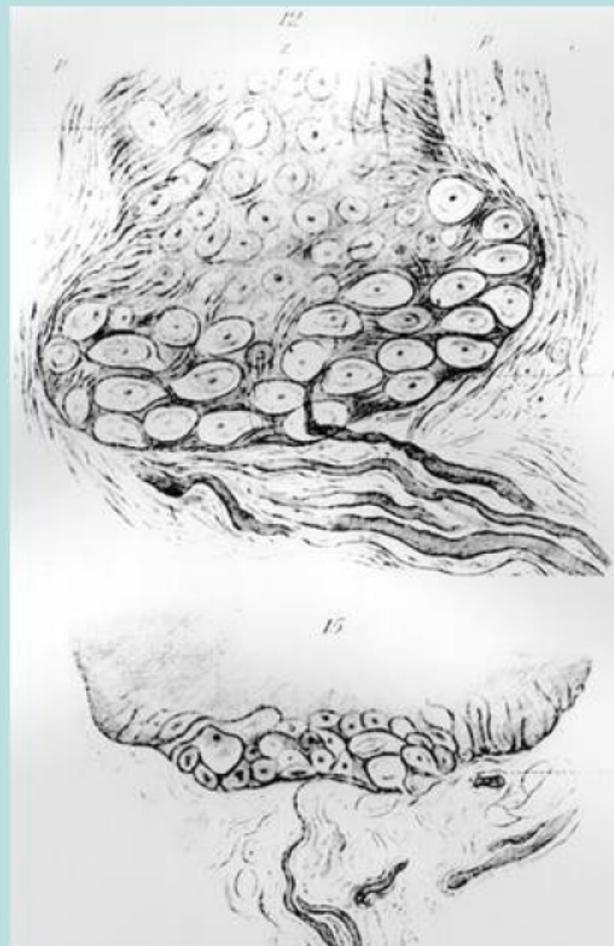
Медицински университет – София

Merkel Cell

Какво е Меркеловата клетка?
Описана от Friedrich Sigmund
Merkel през 1875г.

професор по анатомия и
директор на Университета в
Рощок

Доктор Merkel определя
клетката, като елемент от
рецепторите за допир

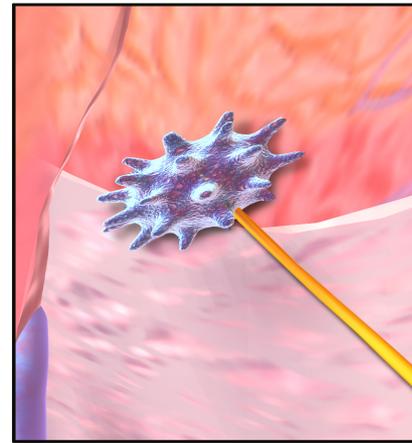
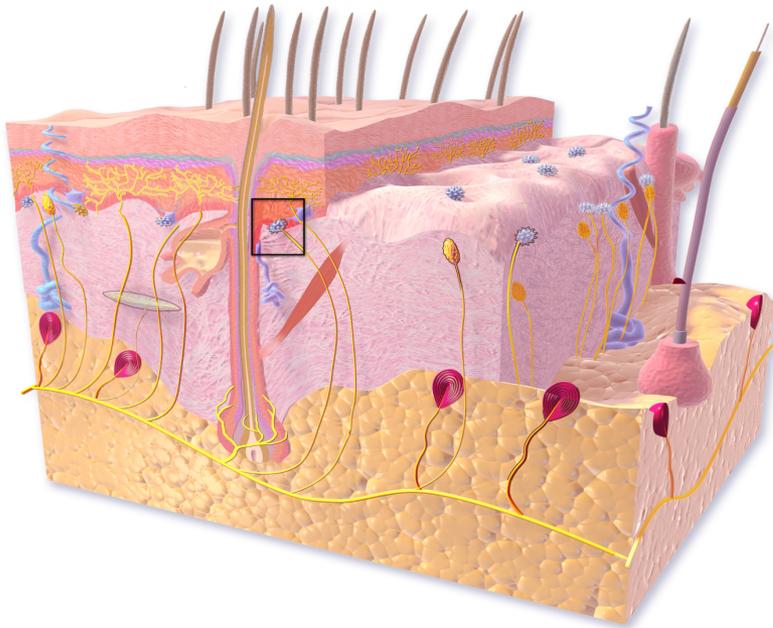


Arch Mikrosoc Anat 11:636-652, 1875

История

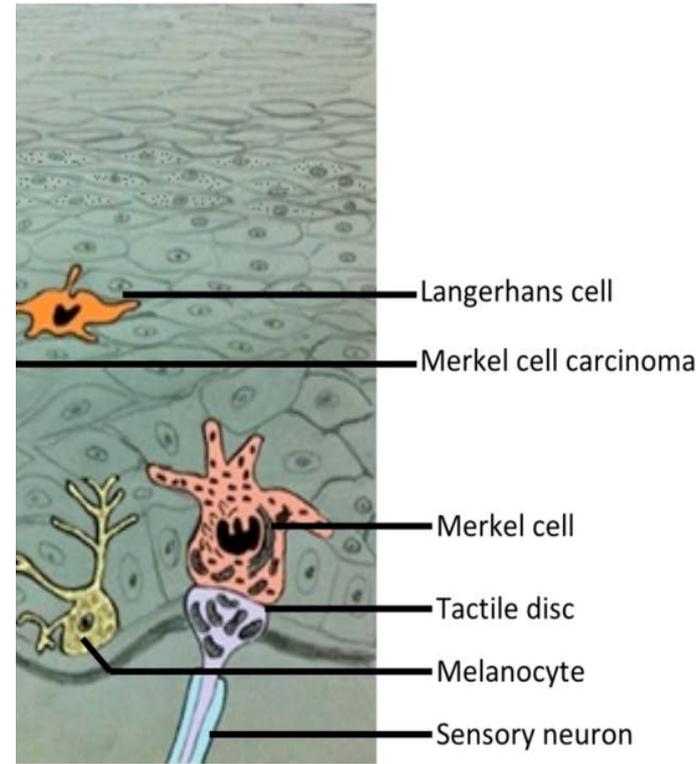
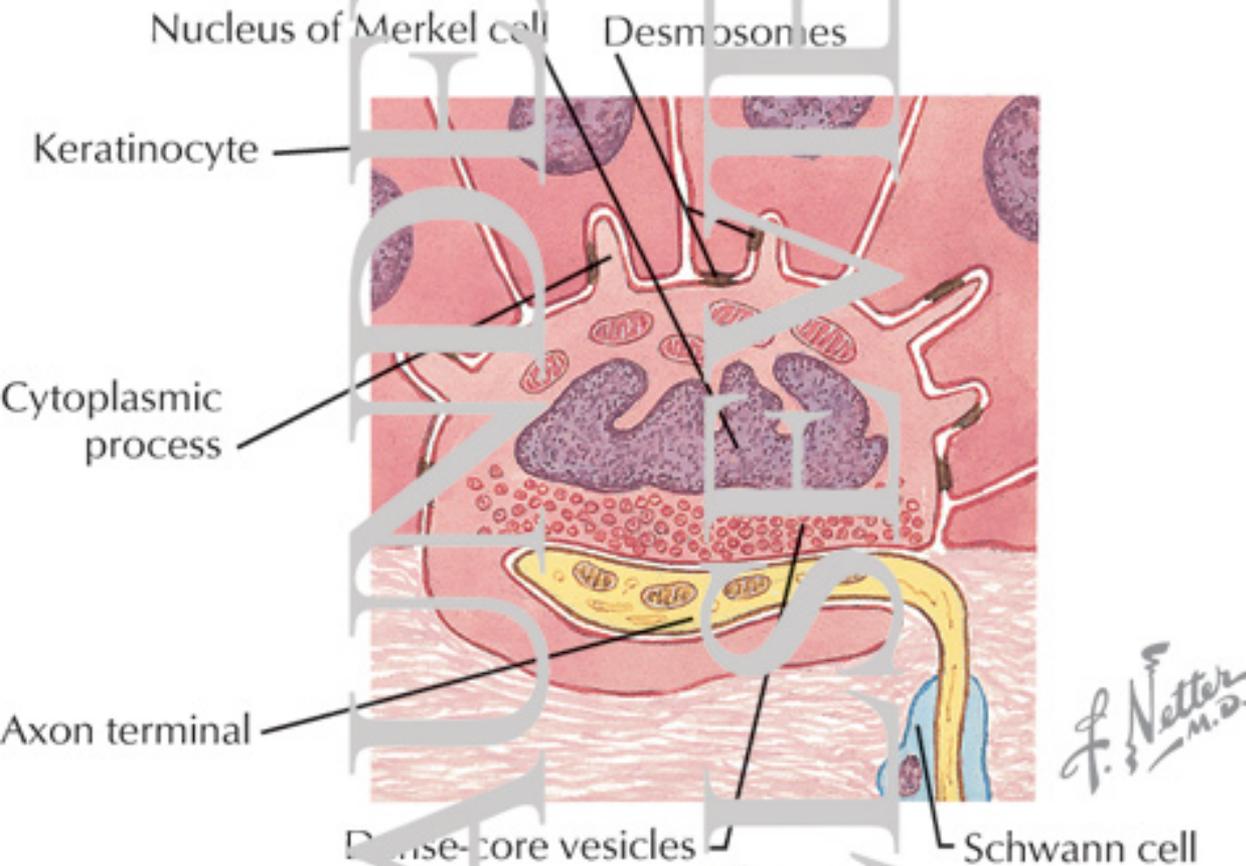
- До 1972 г този карцином е влизал в групата на „недиференцираните карциноми на кожата“
- През 1972 г Tokker го нарича „трабекуларен карцином на кожата“, позовавайки се на един от хистологичните му варианти
- През 1980 г. DeWolf-Peeters дава името Меркел-клетъчен карцином, поради сходството с нормалните Меркелови клетки, намиращи се в епидермиса
- Въвеждането на имунохистохимичните методи през 1990 г., намали погрешното диагностициране на МКК като лимфом, метастатичен карцином и меланом

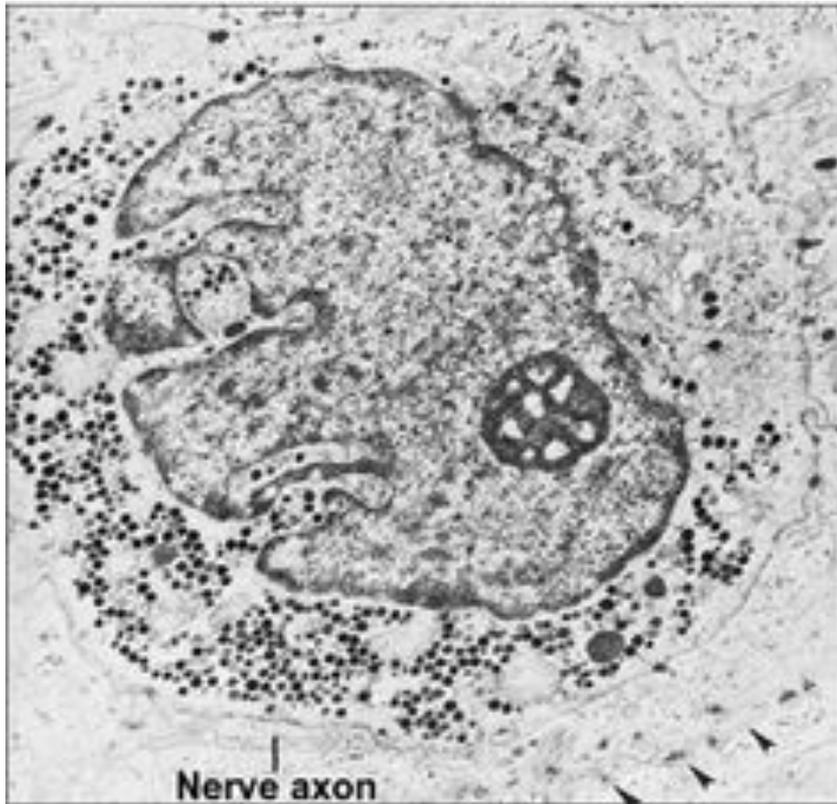
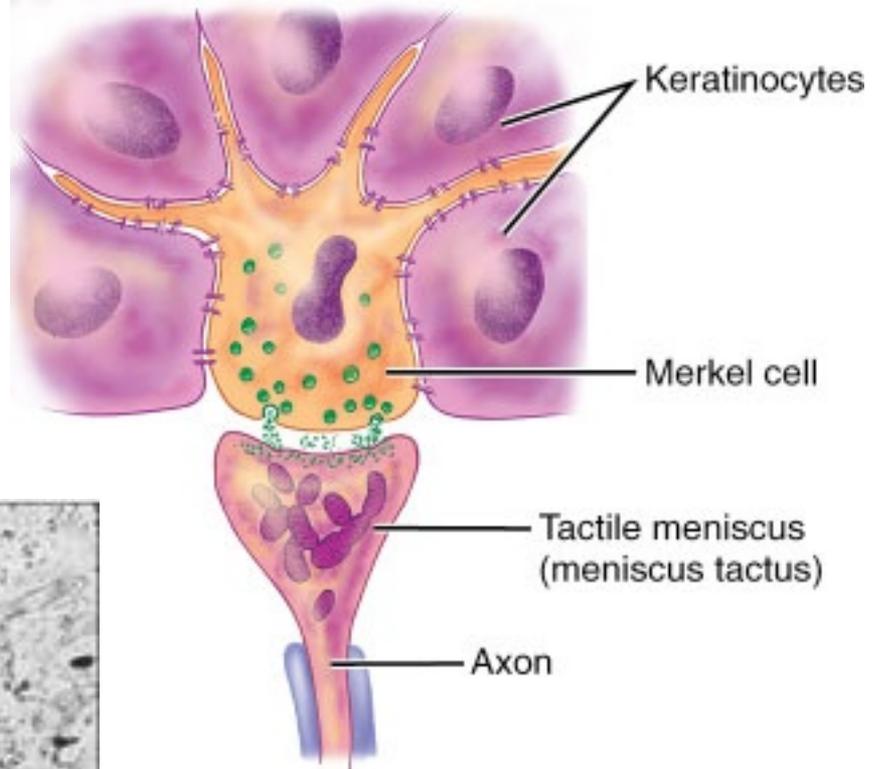
Клетките при Меркел карцинома имат сходни невроендокринни белези с клетките на Меркел, намиращи се в базалния слой на епидермиса
Представяват механорецептори (чувството за допир)



Merkel Cell
(*Tactile Disc*)

Detail of a Merkel Cell-Neurite Complex



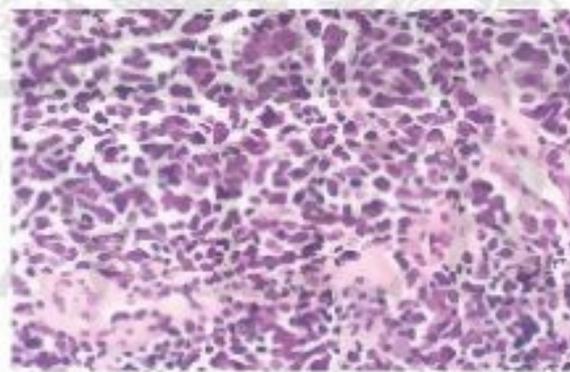
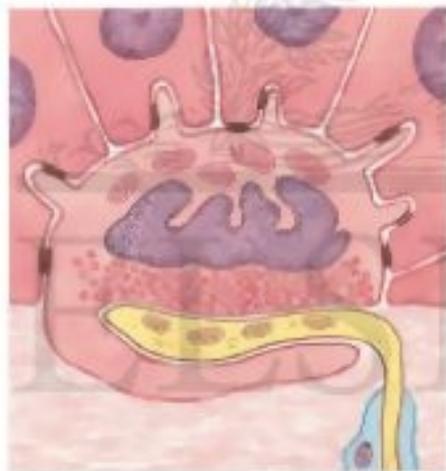
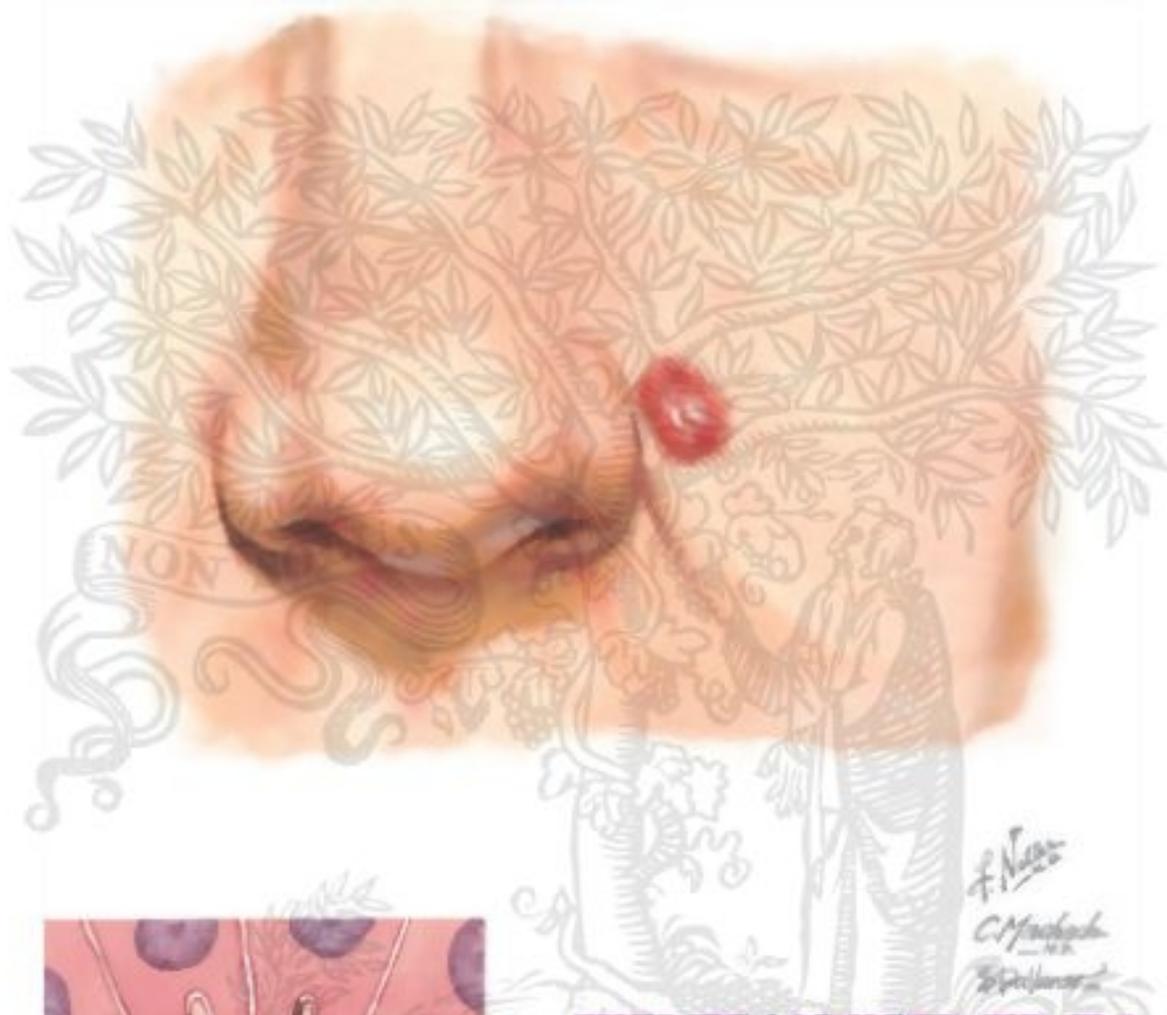


Наскоро бе установено, че клетките на Меркел имат епидермален произход, не произхождат от невралния гребен, както се смяташе до сега

Епидермалните прогениторни малигнени клетки теоритично могат да се диференцират в сквамозни или невроендокринни

Епидемиология

- До 1980 г. има само единични съобщения за Меркел-клетъчен карцином
- След въвеждането на антителата срещу цитокератин 20 (СК20) поставянето на диагнозата става по-лесно и заболяемостта се покачва драстично
- МКК се среща предимно при хора над 70 годишна възраст със светла кожа. Само 5 % от всички случаи са при пациенти под 50 г.



Епидемиология

- В САЩ честотата му е около 1500 случая годишно, като за последните 20 години се е утроила.
- Това се дължи на :
 - подобряване на диагностиката
 - повишаване на честотата на имunosупресираните пациенти HIV позитивни, след органна трансплантация, болни от левкемия
 - застаряване на населението, както и увеличение на възрастните хора с предшестващо хронично излагане на слънце
- Въпреки че се среща около 30 пъти по-рядко в сравнение с малигнения меланом, Меркел-клетъчният карцином има по-голяма свързана със заболяването 5-годишна смъртност: 46 % за МКК, сравнено с 12,5% за меланома

Етиология и патогенеза

Ултравioletови лъчи

- Наблюдава се обикновено по фотоекспонираните участъци от тялото, като главата, кожата и гърба на ръцете.
- Пациенти, подложени на PUVA терапия
- При приблизително 15 % от всички случаи се среща по необлъчваните участъци от тялото като седалище, гениталии или покритите с коса части на капилицуума.

Имуносупресия

- Рискът от МКК е значително по-голям при пациенти с HIV (13 пъти)
- Органна трансплантация или на имуносупресивна терапия (10 пъти)
- Пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (30- до 50-пъти)

Меркел клетъчен полиомавирус

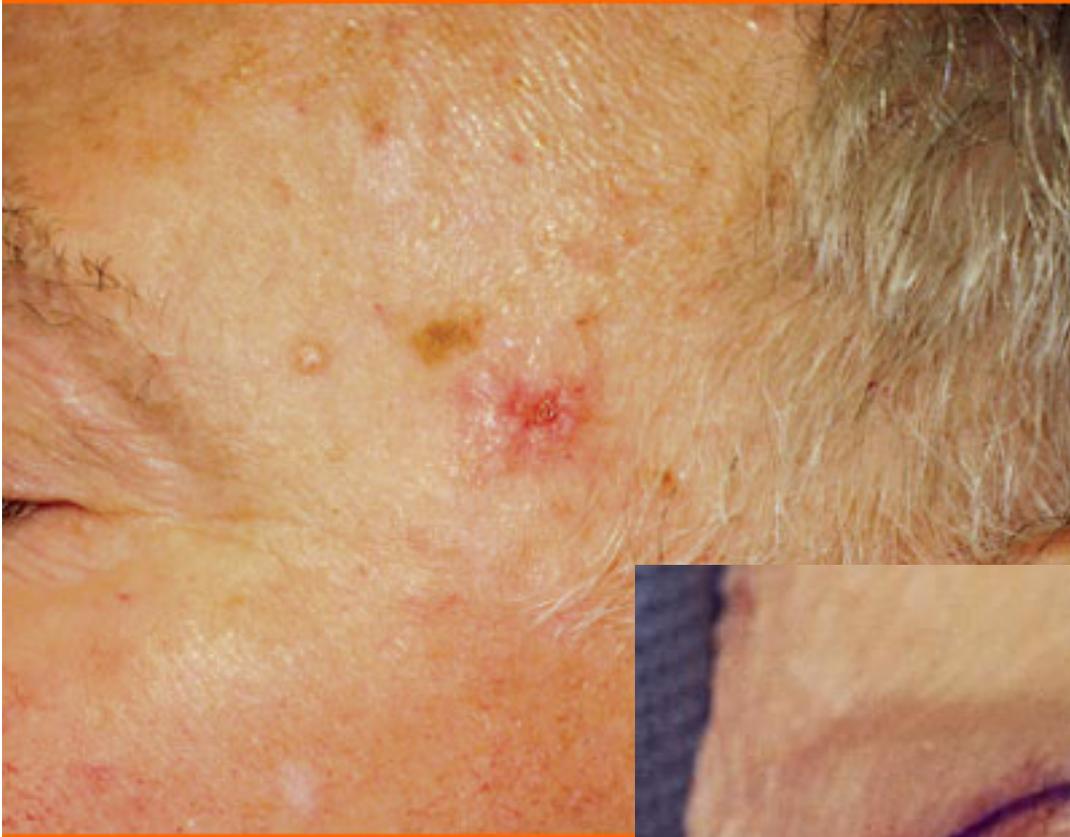
- През 2008 г е установено, че наскоро открития човешки полиомен вирус се среща при приблизително 80% от изследваните МКК и е наречен Меркел-клетъчен полиомавирус (MCPyV)
- Има редица доказателства за ролята на MCPyV в канцерогенезата:
 - 1) Вирусна ДНК се открива в повечето МКК и много рядко при нормална кожа или в други тумори
 - 2) Пациентите с МКК по-често имат антитела срещу полиомавирусния капсиден протеин в сравнение със здрави пациенти на същата възраст (88% при пациенти с МКК срещу 53% за общата популация)

- 3) Въпреки множеството данни, които свързват новооткрития полиомавирус с МКК, вирусната инфекция не може самостоятелно да причини този тумор
- 4) Заразяването с вируса става предимно в детска възраст, а Меркел-клетъчният карцином е рядък тумор, който възниква след 50-годишна възраст
- 5) От друга страна наличието на МСРyV не е задължително за възникването на тумора, тъй като вирусна ДНК се открива приблизително в 20-30% от случаите

Клинична картина

- Меркел-клетъчният карцином клинично се представя като бързо нарастващ, твърд, червен, ливиден или с цвета на околната кожа безсимптомен възел
- Най-често се среща по фотоекспонираните зони, предимно по врата и главата
- При един от шест пациента се наблюдава по закритите части на тялото
- При 15% от случаите могат да са налице лимфни или висцерални метастази при липса на клинично разпознаваем първичен тумор





Source: SKINmed ©

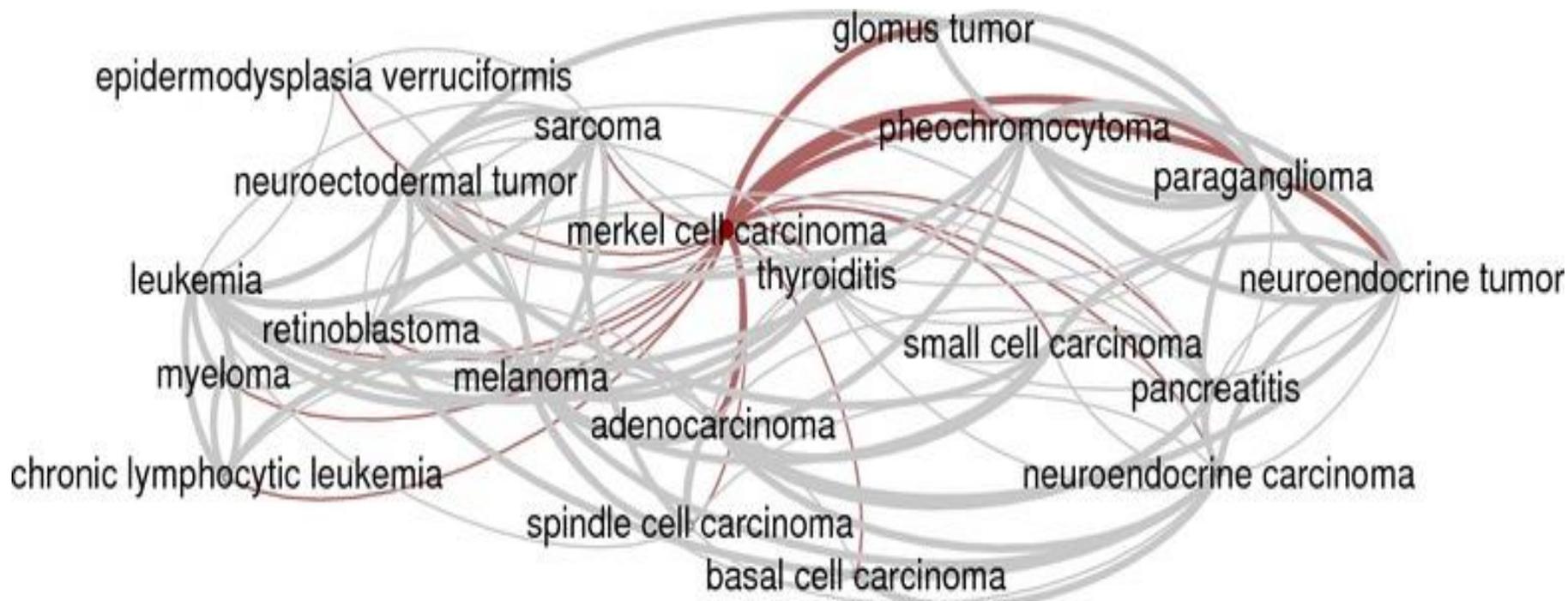




- При биопсията повечето МКК (56%) са били диагностицирани, като **бенигнени лезии** (кисти/ акнеиформени лезии)
- Схематично, клиничната картина при лезии, които хистологично се диагностицират като МКК, може да се обобщи с акронима **AEIOU**: Asymptomatic, Expanding rapidly, Immune suppressed, older than 50 years, UV-exposed fair skin
- Пациентите с първичен МКК в повечето случаи (89%) имат **три от тези пет** характеристики

Диагноза и диференциална диагноза

- Клиничната картина при МКК понякога е доста неспецифична
- Диференциалната диагноза включва широк спектър от доброкачествени и злокачествени заболявания, в това число кисти, акне, кожен лимфом, меланом, немеланомни кожни тумори и кожни метастази
- Диагнозата се поставя чрез хистологично и имунохистохимично изследване



Стадиране и прогноза

- Дори без да има клинични данни за засягане на лимфните възли, в 32% от случаите се откриват микроскопски метастази
- По тази причина за точното стадиране е необходимо извършването на **биопсия на сентинелни лимфни възли**
- 5-годишната преживяемост при хистологично верифицирани негативни лимфни възли е 76%

Стадиране

- **TNM класификация (American Joint Committee on Cancer AJCC)**
- T_x – първичен тумор не може да бъде установен
- T₀ - Няма данни за първичен тумор (напр. лимфна/висцерална метастаза без да може да се открие асоцииран първичен тумор)
- T_{is} - тумор in situ
- T₁ - тумор ≤ 2 см в диаметър
- T₂ - тумор < 2 см, но > 5 см в най-големия си диаметър
- T₃ > 5 см в диаметър
- T₄ - Първичен тумор с инвазия в кости, мускули, хрущяли или фасции

Стадиране

Регионални лимфни възли (N)

- Nx - регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
- N0 - без метастази в регионалните лимфни възли
- N1 - метастази в регионалните лимфни възли
- N1a - микрометастази
- N1b - макрометастази
- N2 - in transit метастази

Стадиране

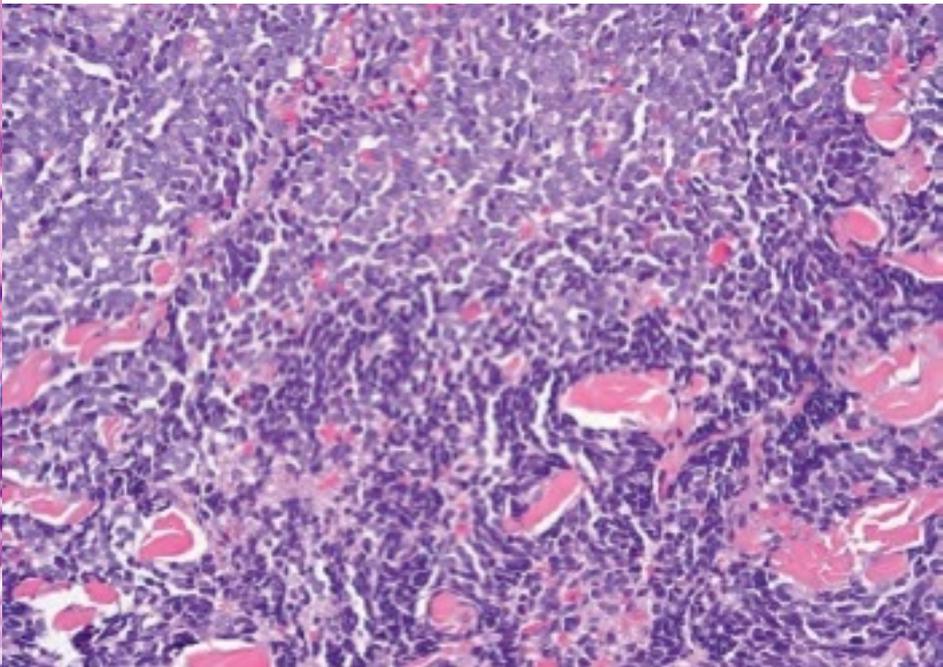
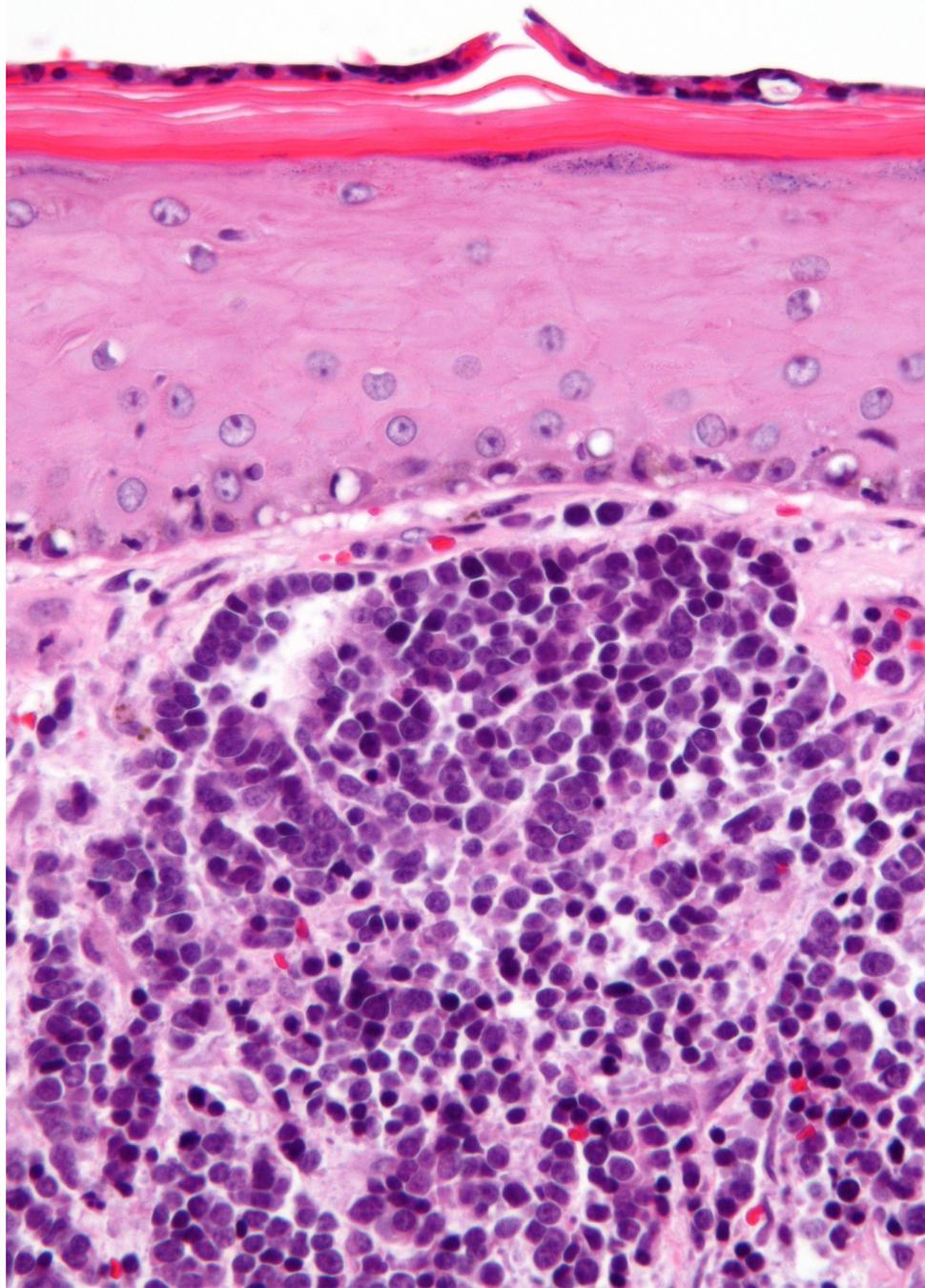
Далечни метастази (M)

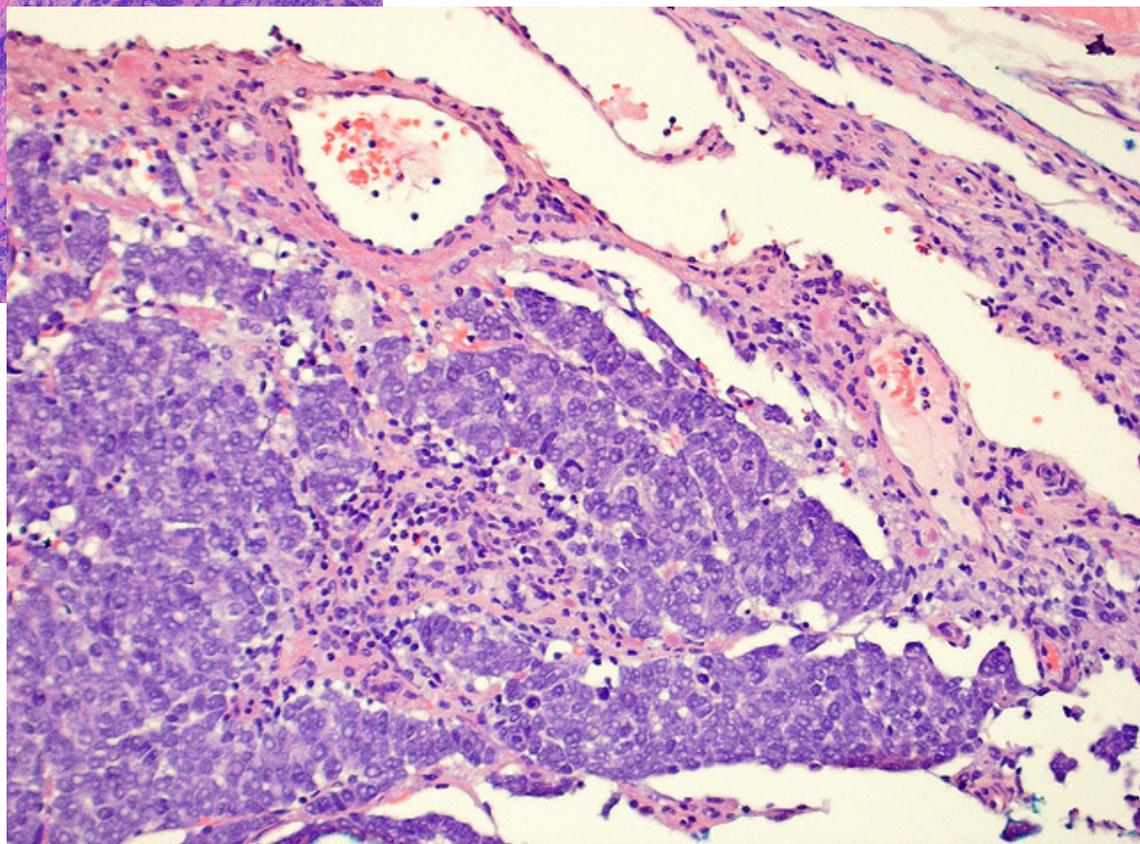
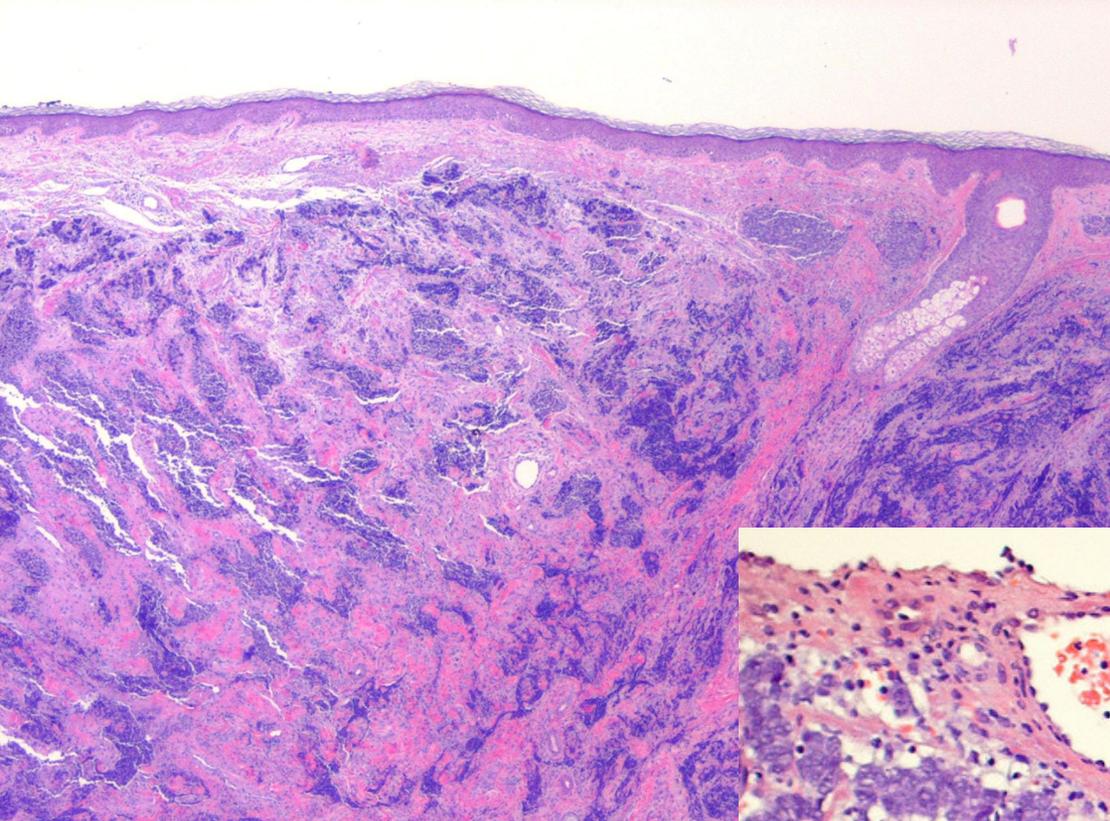
- M0 – без далечни метастази
- M1 - метастази отвъд регионалните лимфни възли
- M1a - метастази в кожа, подкожие или далечни лимфни възли
- M1b - метастази в бели дробове
- M1c - метастази във висцерални органи

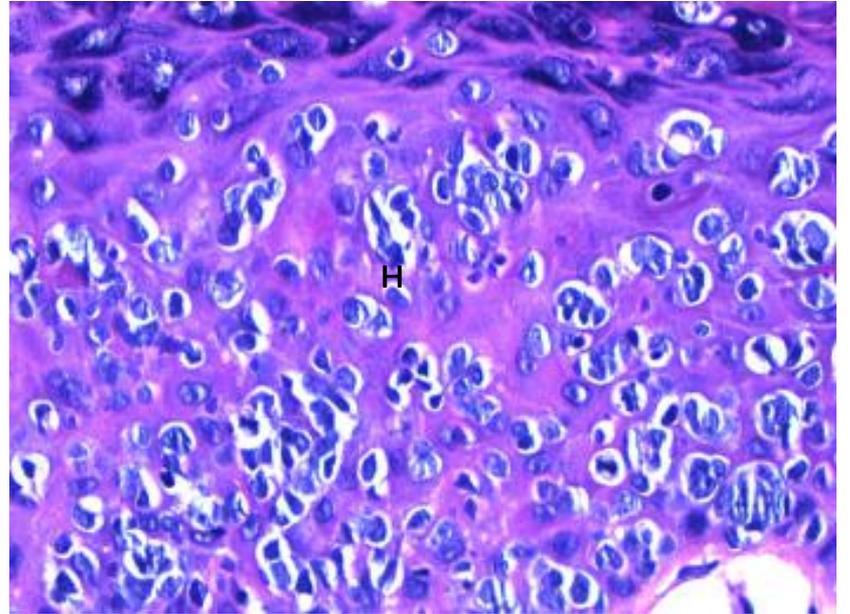
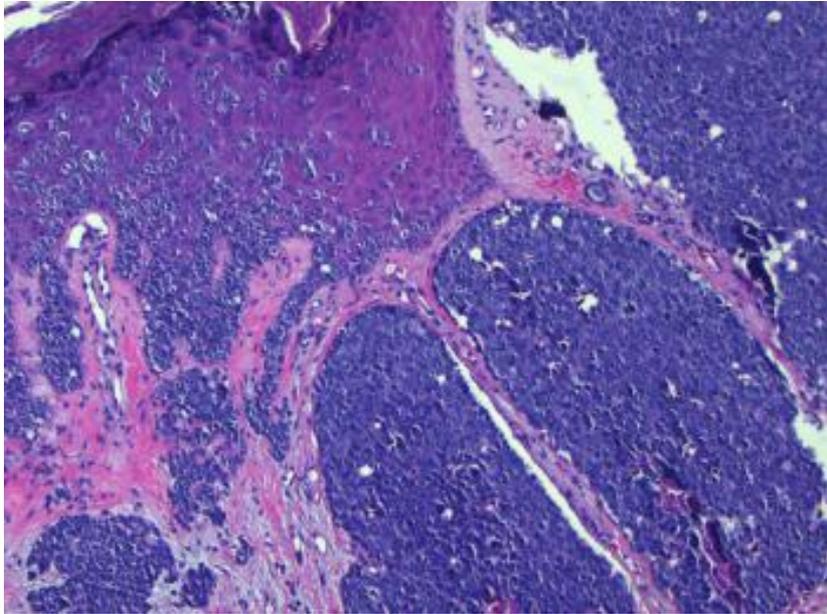
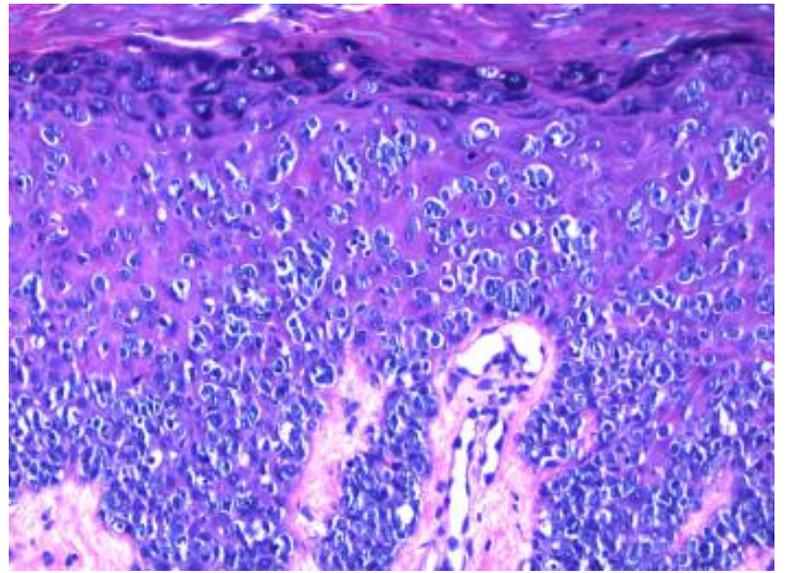
Стадий		Описание	1-годишна преживяемост	3-годишна преживяемост	5-годишна преживяемост
Стадий 0	0	Тумор in situ			
Стадий I Тумор ≤ 2 см	IA	ЛВ негативни клинично и хистологично	100	86	79
	IB	Без клинични данни за ангажиране на ЛВ (без да е извършено хистологично изследване)	90	70	60
Стадий II Тумор ≥ 2 см диаметър	IIA	ЛВ негативни клинично и хистологично	90	64	58
	IIB	Без клинични данни за ангажиране на ЛВ (без да е извършено хистологично изследване)	81	58	49
	IIC	Първичен тумор с инвазия в кости/мускули/фасции/хрущяли	72	55	47
III Заболяване в лимфните възли	IIIA	Микрометастази	76	50	42
	IIIB	Макрометастази (клинично или intransit метастази)	70	34	26
IV Метастатична болест	IV	Отдалечени метастази	44	20	18

Хистология

- Туморът се състои от еднакви по размер малки, кръгли до овални клетки с везикулозни ядра и множество малки нуклеоли
- Клетките имат оскъдна цитоплазма с не добре очертани граници. Някои тумори имат разпръснати участъци от клетки с вретеновидни ядра
- Някои автори дефинират три различни хистологични варианта: трабекуларен, дребно-клетъчен и междинен. Често се срещат припокриващи се характеристики като трабекуларния вариант може да бъде ограничен само в периферията на тумора







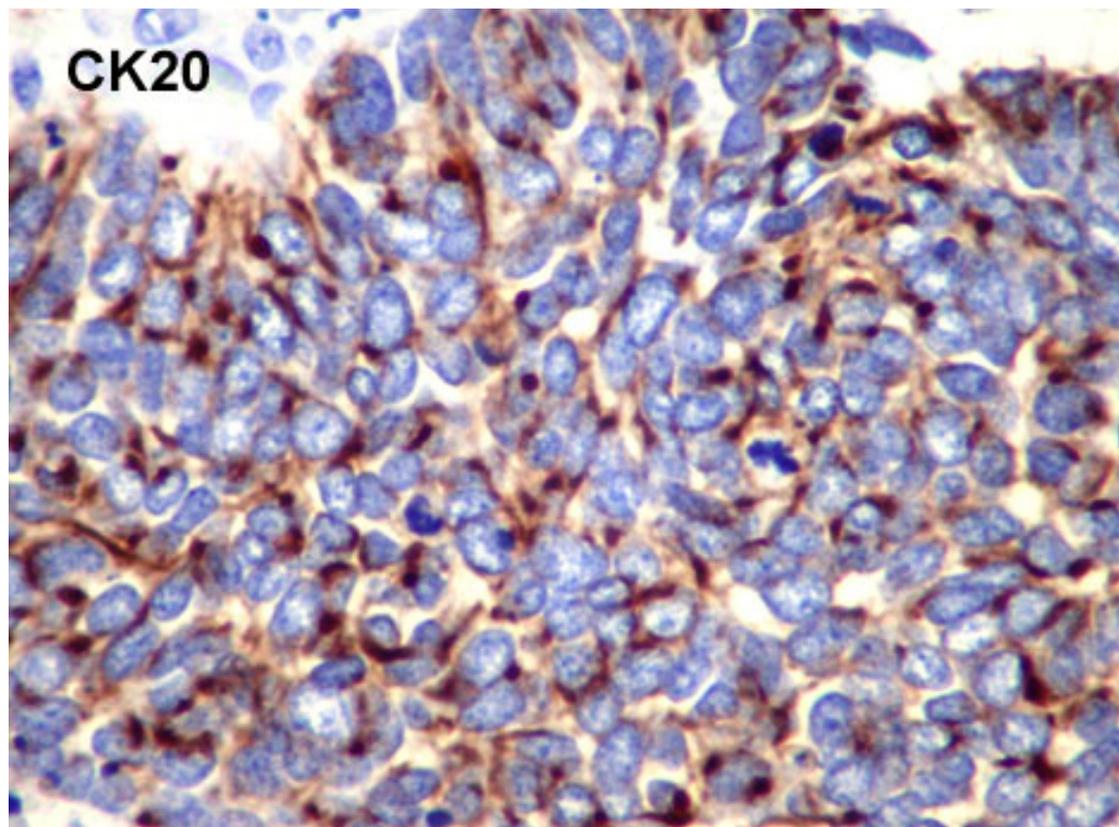
Имунохистохимия

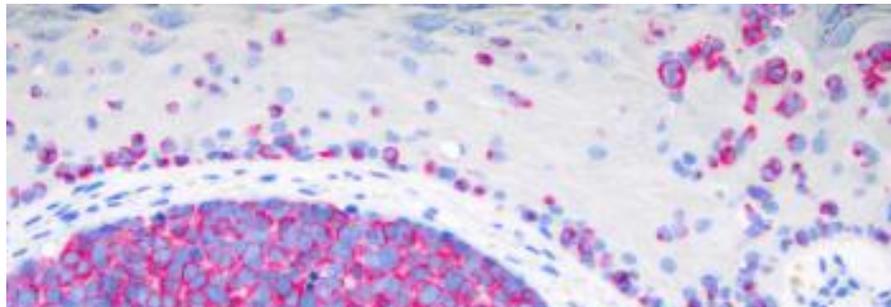
- Клетките на МКК експресират цитокератин 20
- Туморните клетки са позитивни в различна степен за невроендокринните маркери, като неврон-специфична енолаза, хромогранин А и синаптофизин
- Обикновено са отрицателни за TTF-1, S100 и левкоцитните антигени
- Онкопротеините на МСРyV (Т антигени) се доказват чрез използване на моноклонални антитела.

Имунохистохимични оцветявания в диференциалната диагноза на МКК

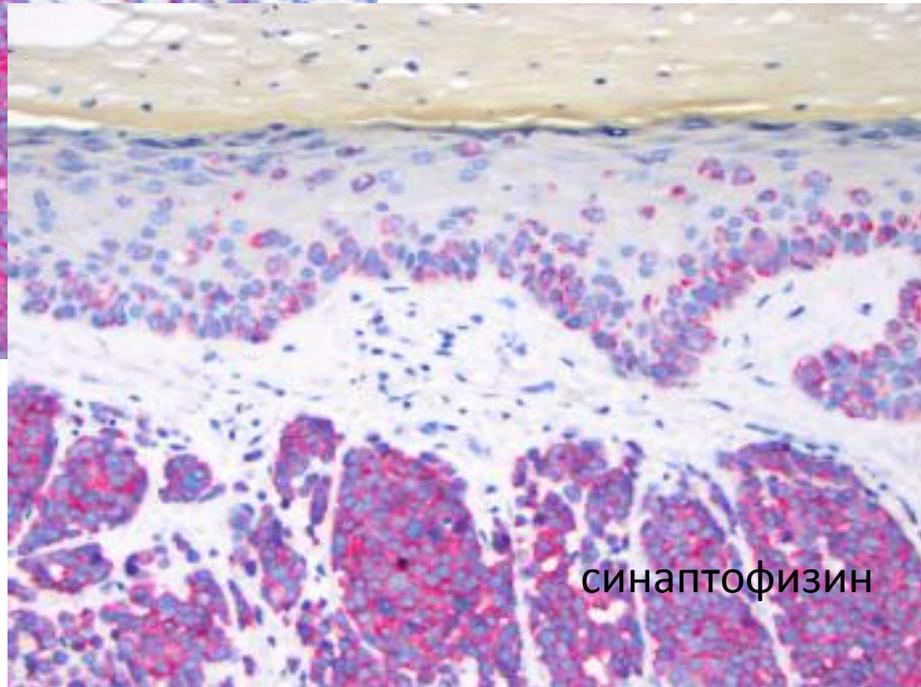
Оцветяване	МКК	Дребноклетъчен белодробен карцином	Лимфом	Меланом
CK20	+ перинуклеарно оцветяване	-	-	-
CK7	-	+		-
TTF-1	-	+		-
LCA	-	-	+	-
S100	-			+

Най-често използваните имунохистохимични оцветявания за разграничаването на Меркел-клетъчния карцином от дребноклетъчния белодробен карцином, лимфом и меланом. Трябва да се отбележи, че не всички МКК имат класическото CK20+/CK7- (положителни за цитокератин 20 и отрицателни за цитокератин 7).

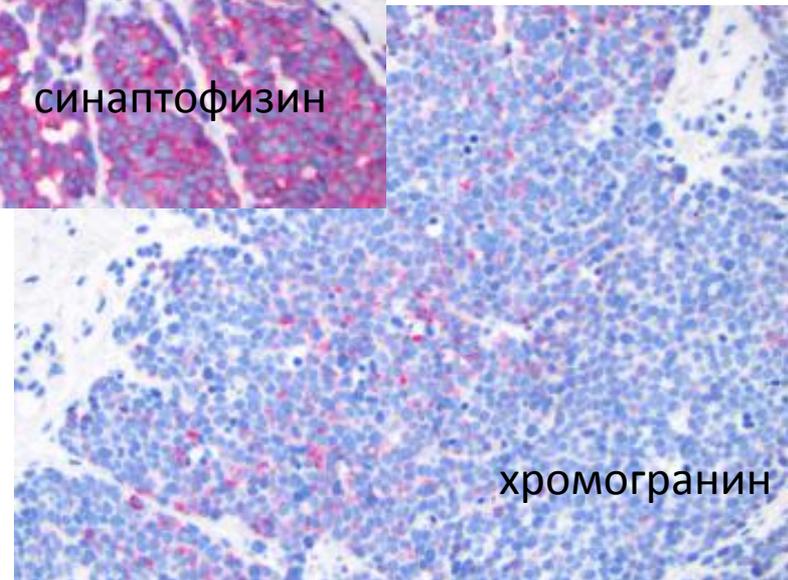




Цитократин 20



синаптофизин



хромогранин

Лечение

- Основните терапевтични подходи са хирургичното, лъчелечение и химиотерапия. Като златен стандарт се приема широката ексцизия на тумора в комбинация с радиотерапия
- Данните от няколко проучвания ¹показват, че пациентите с нисък риск, при които не е необходимо провеждането на адювантна лъчетерапия са: с първичен тумор ≤ 1 см, негативни сентинелни лимфни възли, без данни за имunosупресия, без инвазия в лимфните съдове от туморни клетки, чисти резекционни линии
- Постоперативната лъчетерапия намалява обема на хирургичната интервенция (например ампутация или ексцизия с много широки граници, изискваща кожна присадка)
- При микроскопски позитивни лимфни възли е необходимо да се извърши или пълна лимфна дисекция, или радиотерапия

Химиотерапия

- Адювантната химиотерапия не е свързана с подобряване на преживяемостта.
- Обикновено МКК показва резистентност към повечето терапевтични агенти. Стандартно използваната схема е комбинация от etoposide с carboplatin или cisplatin.
- Приложението на химиотерапията при Меркел клетъчният карцином е като палиативно лечение при дисеминирано заболяване с метастази

Проследяване

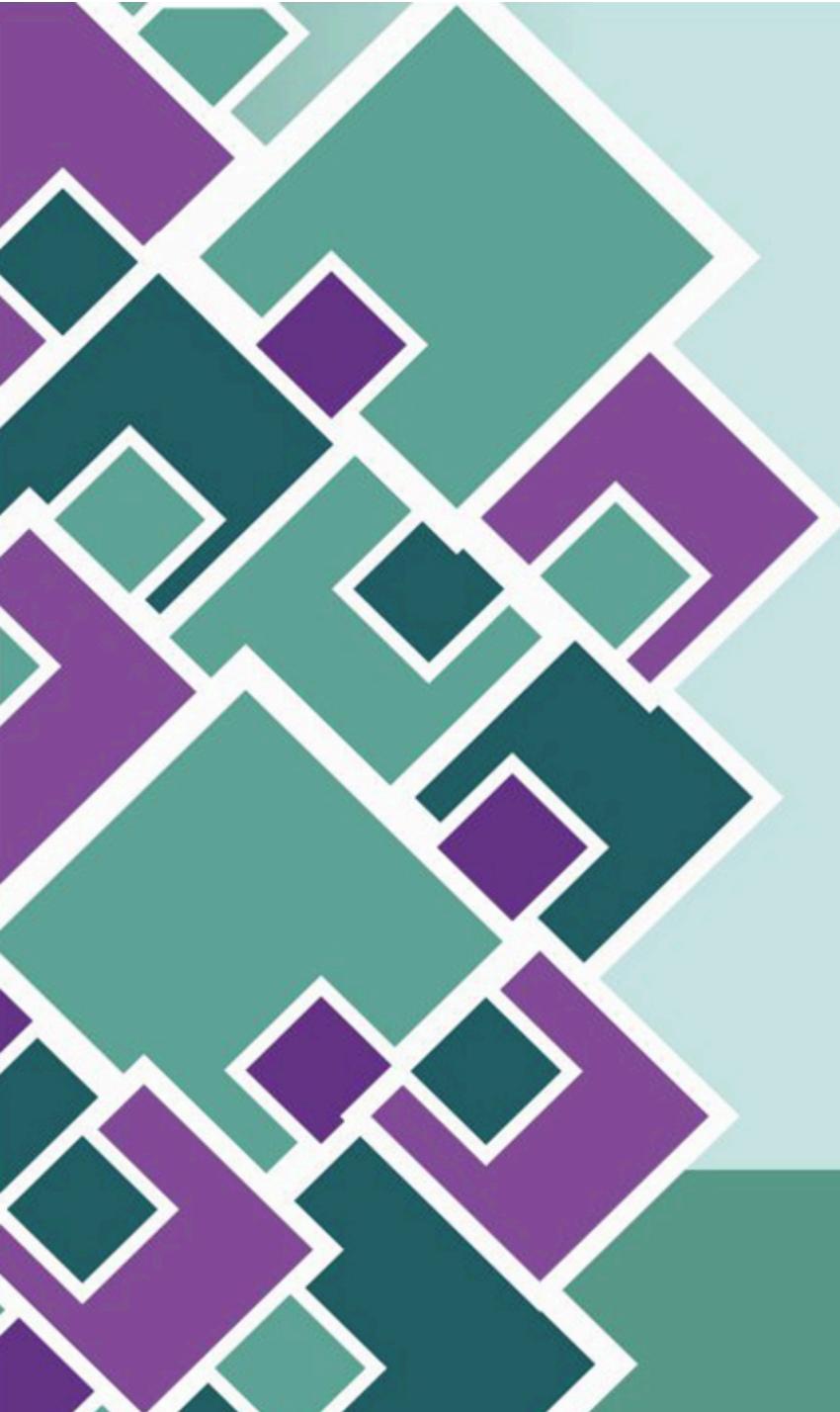
- Поради високият риск от рецидиви през първите три години пациентите трябва да бъдат мониторирани на всеки три-шест месеца.
- Прегледите трябва да включват внимателен соматичен и дерматологичен статус, включително изследване на лимфните възли.

Литература

- Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:832-841
- Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2100-2103
- Hodson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005;89:1-4
- Lemos BD, Storer, Iyer JG et al. *Development of the first American Joint Committee of Cancer staging system for Merkel cell carcinoma based on prognostic factors analysis of 5,823 National Cancer Data Base cases.* Doi10.1016/j.jaad.2010.02.056
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009
- Lunder EJ, Stern RS. Merkel cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Eng J Med* 1998;339:1247-1248.
- Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002;359:497-498.
- Penn I, First MR. Merkel cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases
- Health ML, 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;58:375-381
- Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319:1096-1100
- Tolstov YL, Pastrana DV, Feng H, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformation capsid epitope immunoassay. *Int J Cancer* 2009;
- Carter JJ, Paulson KG, Wipf GC et al. Association of Merkel cell polyomavirus-specific antibodies with Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1510-1522
- Shuda M, Arora R, Kwun HJ et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors
- Grupta SG, Wang LC, Penas PF et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Faber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006;142:685-690.
- Weedon's skin pathology. 3rd edition, 2010;chapter37;883-885.

Литература

- Poorly cohesive population of small blue cells, uniform in appearance. Some clustering may be seen
- High N/C ratios, rounded nuclei, powdery chromatin (best appreciated on fixed specimens), inconspicuous nucleoli, scant cytoplasm
- "Blue buttons" (perinuclear cytoplasmic aggregates of intermediate filaments) in cytoplasm, but not specific and is also seen in small cell carcinoma of the lung
- Immunohistochemistry shows characteristic perinuclear dot-like positivity for CK20, positive for neurofilaments, negative for TTF-1 and CK7 (useful in distinction from small cell carcinoma of lung). It is also negative for LCA (distinction from lymphoma)



БЛАГОДАРЯ