

АТЛАС

ПО ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

КЛИНИКА
И МОРФОЛОГИЯ

К.В. Орлова, В.В. Делекторская, В.В. Назарова,
И.Е. Синельников, Л.В. Демидов

АТЛАС

ПО ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

КЛИНИКА и МОРФОЛОГИЯ

Москва
2022

К.В. Орлова – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID – 0000-0002-0442-5917, krisman03@gmail.com

В.В. Делекторская – д.м.н., руководитель Центра морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В.В. Назарова – к.м.н., врач-онколог отделения онкодерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID – 0000-0003-0532-6061, jezerovel@gmail.com

И.Е. Синельников – к.м.н., главный онколог Израильского научного медицинского центра Melanoma Unit

Л.В. Демидов – д.м.н., профессор, руководитель отделения онкодерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID – 0000-0002-8562-6082, demidov.lev@gmail.com

Орлова К.В., Делекторская В.В., Назарова В.В., Синельников И.Е., Демидов Л.В.

АТЛАС ПО ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ. КЛИНИКА И МОРФОЛОГИЯ. – М., 2022.

© Орлова К.В., Делекторская В.В., Назарова В.В., Синельников И.Е., Демидов Л.В., 2022

© Свиридов С.Г., дизайн и вёрстка, 2022

© Крысинская Е.М., иллюстрации, 2022

ISBN 978-5-6041373-7-6

СОДЕРЖАНИЕ:

■ Введение	7
■ Эпидемиология	10
■ Этиология и факторы риска	12
■ Клинические проявления и возможности клинической диагностики	16
■ Дерматоскопическая диагностика	23
■ Кодирование	34
■ Морфологическая диагностика	35
■ Иммуногистохимическая диагностика	39
■ Стадирование	58
■ Инструментальная и иная диагностика	61
■ Заключение	67
■ Список литературы	68

СОКРАЩЕНИЯ:

КМ – карцинома Меркеля

США – Соединенные Штаты Америки

SEER – survival, epidemiology and end results, база данных по выживаемости, эпидемиологии и конечным результатам

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЦК20 – цитокератин 20

ЗНО – злокачественные новообразования

УФИ – ультрафиолетовое излучение

МСРyV – полиомавирус клеток Меркеля

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла

ЛУ – лимфатический узел

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ОВ – общая выживаемость

ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЮ

Дорогой коллега,

данный атлас был разработан для врачей различных специальностей, которые в своей практике могут столкнуться с такой редкой болезнью, как карцинома Меркеля. Разработкой атласа занимался коллектив авторов – членов профессиональной организации «Меланома.Про» и сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и Израильского научного медицинского центра Melanoma Unit. Преимущественно мы ориентировались на дерматологов, онкологов, хирургов, как на тех врачей, к которым могут обратиться пациенты с жалобами на наличие образования на коже, и, конечно, патоморфологов, к которым на морфологическое исследование может поступить биопсийный и/или операционный материал.

С учётом того, что карцинома Меркеля относится к группе орфанных заболеваний, а мы в своей практике имеем наибольший опыт работы с пациентами и являемся по сути референсным центром для пациентов с этой опухолью, мы собрали в этом атласе реальные фотографии пациентов, которые к нам обращались, а также их морфологические и иммуногистохимические исследования для того чтобы вы своими глазами могли увидеть разнообразие клинических проявлений и современные возможности диагностики. И, как гласит английская поговорка – «One Look Is Worth a thousand Words» (один взгляд стоит тысячи слов).

Поэтому надеемся, что вам будет полезен данный иллюстрированный атлас и вы успешно сможете использовать знания, полученные при его прочтении, на благо ваших пациентов. Ведь своевременная диагностика редкой болезни – один из первых шагов на пути к успешному исходу лечения.

**С уважением,
коллектив авторов.**



ВВЕДЕНИЕ

Карцинома Меркеля (синонимы: «нейроэндокринный рак кожи», «рак из клеток Меркеля», «трабекулярная карцинома кожи», «первичный мелкоклеточный рак кожи», «первичный недифференцированный рак кожи») – редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, в большинстве случаев ассоциированная с полиомавирусом клеток Меркеля^[1]. Как правило, КМ характеризуется агрессивным течением, высоким потенциалом метастазирования и частым местным рецидивированием.

В 1875 году немецким гистологом F.S. Merkel (в статье «Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen») были описаны расположенные в базальном слое эпидермиса округлые или вытянутые клетки со светлой цитоплазмой и дольчатым ядром. Характерным признаком этих клеток, названных впоследствии клетками Меркеля, являются плотные гранулы в цитоплазме.

Он обнаружил эти клетки в лапах крыс и предположил, что они могут служить «сенсорными клетками». Спустя более 100 лет, хотя ещё не все функции клеток Меркеля известны, но стало очевидно, что они действительно служат сенсорными клетками и передают в мозг информацию, связанную с прикосновением, такую как текстура и давление. Эти клетки присутствуют в коже человека на разных уровнях (в зависимости от участка

тела), но наибольшая их плотность наблюдается на кончиках пальцев и губах / лице, где ощущение прикосновения наиболее остро (рисунок 1). Кроме того, они производят определённые гормоны, которые иногда называют нейроэндокринными.

В 1972 году С. Toker описал 5 пациентов с необычной опухолью кожи и назвал ее «трабекулярная карцинома кожи», так как при гистологическом исследовании в коже преобладали анастомозирующие трабекулы и пласты из опухолевых клеток. В 1978 году С. Tang и С. Toker (рисунок 2), используя электронную микроскопию, обнаружили наличие электронно-плотных гранул в опухолевых клетках, которые были схожи с гранулами в клетках Меркеля и других нейроэндокринных клетках.

В 1980 году De Wolf-Peeters назвал эту опухоль «Рак из клеток Меркеля», потому что часть признаков были схожи между клетками этой опухоли и нормальными клетками Меркеля, представленными в эпидермисе. В 1992 году впервые использовали антитела к цитокератину 20, что позволило относительно легко диагностировать карциному Меркеля при ИГХ исследовании. Итак, было выявлено определённое сходство опухолевых клеток КМ и нормальных клеток Меркеля по иммунофенотипическим и ультраструктурным характеристикам (наличие плотных гранул, позитивное окрашивание на нейрофиламенты, ЦК 20). Это послужило поводом для выдвижения гипотезы о происхождении опухоли из клеток Меркеля. Однако клетки Меркеля локализируются в эпидермисе, а опухолевые – в дерме. В опухолевых клетках отсутствуют собственные клеткам Меркеля нейропептиды: вазоактивный интестинальный пептид, метэнкефалин. Имеются морфологические описания КМ с плоскоклеточной, железистой, меланоцитарной дифференцировкой опухолевых клеток. В связи с этим наибольшее признание получила теория, согласно

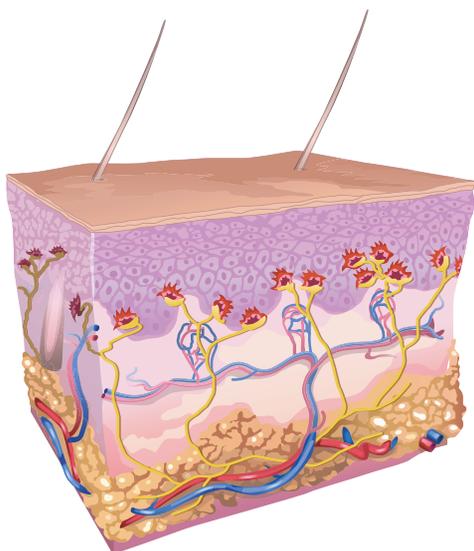


Рисунок 1

Строение кожи. На приведённом рисунке поперечного сечения кожи нормальные клетки Меркеля показаны красным цветом и соединяются с нервами, показанными жёлтым цветом. Нарисованные структуры включают эпидермис (верхняя треть), дерму (середина) и более глубокий жировой слой. Артерии обозначены красным цветом, а вены – синим. Дерма находится ниже эпидермиса. Клетки Меркеля обычно находятся в эпидермисе, но при карциноме Меркеля опухолевые клетки растут в дерме и проникают в более глубокие структуры и сосуды.

TRABECULAR CARCINOMA OF THE SKIN

An Ultrastructural Study

CHIK-KWUN TANG, MB, AND CYRIL TOKER, MD

We report the electron microscopic studies of three trabecular carcinomas of the skin. The presence of neurosecretory granules in all three tumors suggests that trabecular carcinoma originates from one of the neurocrest derivatives, most probably, Merkel cells. The ultrastructural findings confirm Toker's original concept that trabecular carcinomas comprise a distinct group of skin tumor. The recognition of these tumors would enable one to make such a diagnosis on frozen section, which, in turn, might provide an opportunity for more specific cytochemical and immunofluorescent characterization.

Cancer 42:2311–2321, 1978.

Рисунок 2

Первое упоминание о сходствах между трабекулярной карциномой кожи и клетками Меркеля.

которой КМ развивается из стволовых клеток, приобретающих нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации.

Поэтому ответ на вопрос «Происходит ли карцинома Меркеля из нормальных клеток Меркеля?» до конца неизвестен, но многочисленные исследования и полученные доказательства предполагают, что карцинома Меркеля НЕ происходит непосредственно из нормальных клеток Меркеля.

В январе 2008 г. Н. Feng и соавторы представили доказательства о возможном вирусном онкогенезе. Впервые был идентифицирован полиомавирус, который был назван «полиомавирус клеток Меркеля» (MCPyV). Его последовательности были обнаружены в 8 из 10 образцов КМ (80%), но только в 5 из 59 контрольных образцов (8%) из различных участков тела и в 4 из 25 контрольных образцов (16%) кожи. Авторы описали, что в 6 из 8 MCPyV-позитивных образцов КМ вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что MCPyV может быть фактором развития КМ. Исследования КМ и MCPyV, а также других факторов риска значительно расширили наши знания о патогенезе КМ,

но клетки происхождения до сих пор неизвестны. Клетки Меркеля, или нейроэндокринные клетки кожи, как полагают, могут быть источником происхождения КМ из-за их фенотипического сходства. Однако по нескольким причинам, например, гетерогенной дифференциации КМ и постмитотического характера клеток Меркеля, маловероятно, что КМ развивается из дифференцированных клеток Меркеля. Кожные стволовые клетки, вероятно, эпидермального происхождения, могут быть клетками, из которых развивается КМ. Вопрос о клетках, из которых происходит КМ, всё ещё должен быть решен в будущих исследованиях.

В 2016 году был опубликован анализ генетических изменений при MCPyV-положительных и отрицательных опухолях. Было выполнено секвенирование экзома 49 случаев КМ и было показано, что MCPyV-отрицательные КМ имеют высокую мутационную нагрузку по сравнению с MCPyV-положительными. В обеих подгруппах встречались редкие мутации, способствующие развитию опухоли, которые, как считается, активируют путь PI3K (HRAS, KRAS, PIK3CA, PTEN и TSC1) и инактивируют путь Notch (Notch1 и Notch2). Мутации TP53, по-видимому, клинически значимы для MCPyV-отрицательной КМ. Более того, мутационный статус TP53 предсказывает летальный исход на ранней стадии КМ (пятилетняя выживаемость пациентов с I и II

стадиями при мутации TP53 по сравнению с диким типом составляют 20% и 92% соответственно; $P = 0,0036$). Также в рамках этой работы были идентифицированы опухолевые неоантигены в МСРyV-отрицательных и МСРyV-положительных опухолях. Обнаружено, что вирус-отрицательные опухоли содержат больше опухолевых неоантигенов, чем, например, меланома или немелкоклеточный рак легкого (в среднем 173, 65 и 111 неоантигенов на образец соответственно).

Все эти данные еще раз подтверждают целесообразность применения иммунотерапии анти-PD1/PDL1 при карциноме Меркеля.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость карциномой Меркеля (КМ) неуклонно растёт с тех пор, как она была впервые описана в 1972 году как «трабекулярная карцинома кожи»^[2]. Первоначально считалось, что это увеличение заболеваемости представляет собой коррекцию за годы предшествующего отсутствия диагностики или ошибочной диагностики с предполагаемой стабилизацией к 1990-м годам, когда иммуногистохимическое исследование с антителом к цитokerатину 20 стало доступным диагностическим инструментом. Однако заболеваемость во всём мире продолжает расти, о чем свидетельствуют данные из Франции^[3], Швеции^[4], Германии^[5], Австралии^[6], Китая^[7]. В 2013 году заболева-

емость карциномой Меркеля в США составляла 0,7 случая на 100 000 населения, что в пересчёте составляет 2 488 новых зарегистрированных случаев в год. И это почти вдвое превышает заболеваемость, зарегистрированную в 2000 году^[8, 9]. Аналогичный период продемонстрировал, что общее количество зарегистрированных случаев КМ выросло на 95,2%^[9]. На диаграмме 1 изображены тренды заболеваемости КМ в сравнении с меланомой кожи и другими злокачественными новообразованиями. Мы видим, что в период с 2000 по 2013 годы общее число зарегистрированных случаев ЗНО увеличилось на 15%, число случаев меланомы кожи на 57%, а КМ на 95%.

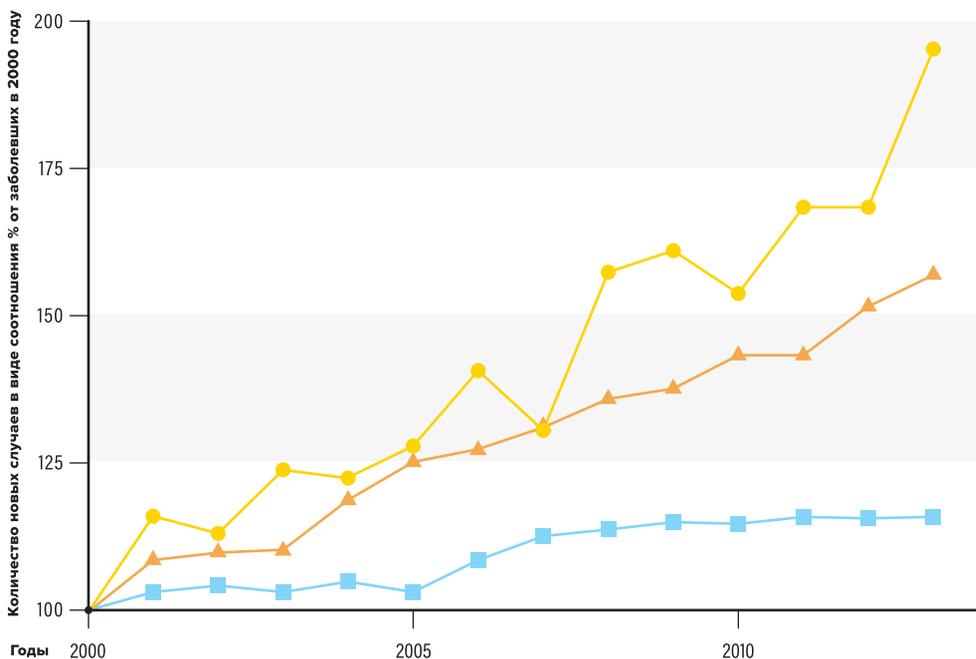


Диаграмма 1

Сравнение показателей заболеваемости между КМ, меланомой и другими ЗНО (согласно базе данных SEER-18).

- Карцинома Меркеля
- ▲ Меланома
- Другие злокачественные новообразования

(Адаптировано из Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar. 78 (3):457-463.e2.)

В первую очередь КМ встречается у пожилых пациентов: у 33,1% пациентов она диагностируется в возрасте от 70 до 79 лет, у 30%^[10] - в возрасте от 80 до 89 лет.

Ожидается, что к 2025 году заболеваемость в США превысит значение в 3000 случаев в год^[9] (диаграмма 2).

Как демонстрирует анализ базы SEER, в который вошли 6 600 случаев КМ в период с 2000 по 2013 год, наиболее чётко показана связь с возрастом именно для КМ по сравнению с меланомой кожи^[9]. И у 84% людей возраст на момент постановки диагноза КМ составил 65 лет^[9]. Следует отметить, что заболеваемость росла экспоненциально с возрастом: от 0,1 случая на 100 000 для лиц в возрасте от 40 до 44 лет, до одного случая на 100 000 для

лиц в возрасте от 60 до 64 лет и до 9,8 случаев на 100 000 для лиц в возрасте 85 лет и старше (диаграмма 3). Наиболее часто карцинома Меркеля встречается у мужчин (62,1% случаев) по сравнению с женщинами (37,9%)^[10].

У чуть более 40% пациентов (42,6%) КМ располагается в области головы и шеи (на участках кожных

покровов наиболее подверженных воздействию ультрафиолетового излучения (УФИ)). Географически КМ чаще возникает у лиц со светлой кожей, проживающих в регионах с повышенным воздействием УФИ (с высоким УФ индексом).

Так, например, высокая заболеваемость в Австралии, видимо, обусловлена УФ повреждением^[11].

Диаграмма 2

Тренды заболеваемости КМ в США по данным базы SEER (база данных по выживаемости, эпидемиологии и конечным результатам).

- Количество заболевших карциномой Меркеля
- Предполагаемое количество заболевших карциномой Меркеля, исходя из анализа данных

(Адаптировано из Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar. 78 (3):457-463.e2.)

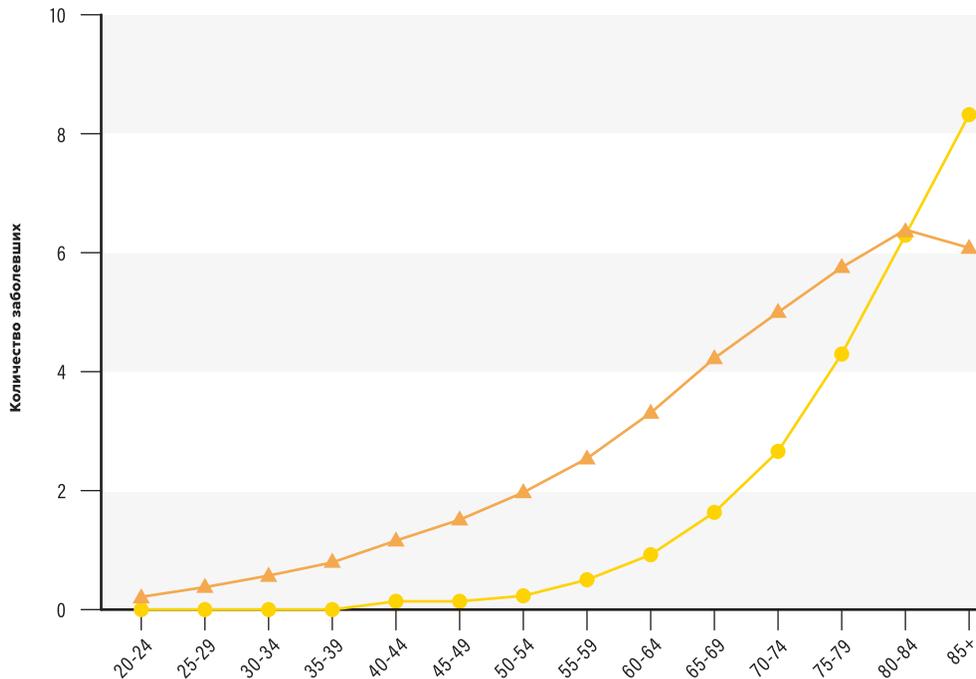
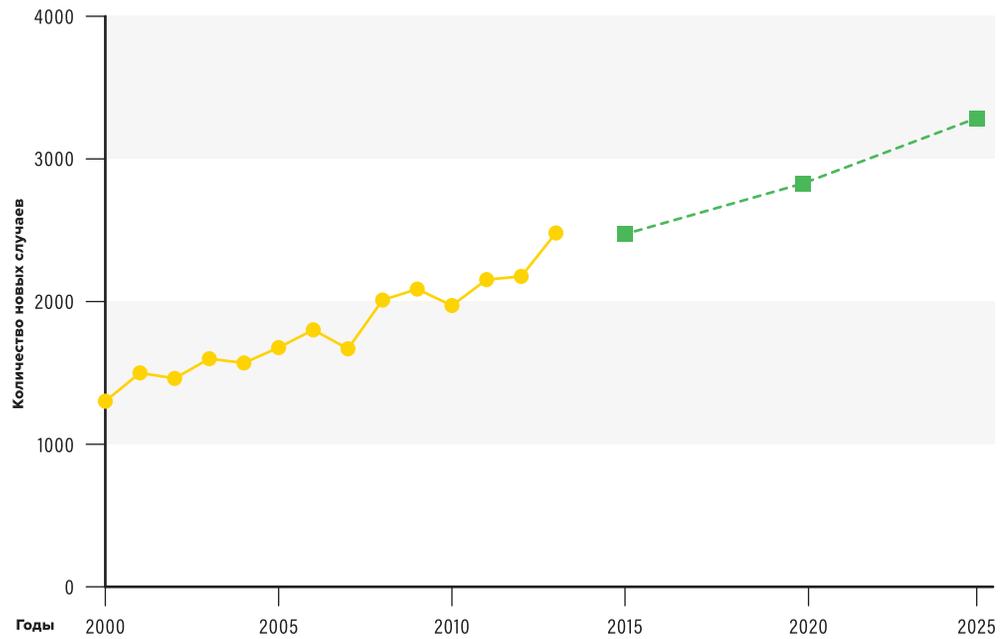


Диаграмма 3

Тренды заболеваемости КМ и меланомой кожи в зависимости от возраста в США по данным анализа базы SEER

- Карцинома Меркеля (человек на 100 тысяч)
- ▲ Меланома (человек на 6,7 тысяч)

(Адаптировано из Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. J Am Acad Dermatol. 2018 Mar. 78 (3):457-463.e2.)

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Известными триггерами канцерогенеза КМ являются интеграция полиомавируса клеток Меркеля (МСПуV) и повреждение ДНК, связанное с воздействием УФИ. Несмотря на то, что распространённость полиомавируса в популяции высока, интеграция его в геном происходит редко – этим и обусловлена редкая заболеваемость КМ. В Европе и Северной Америке на вирусный канцерогенез приходится порядка 80% случаев, а на УФ-канцерогенез – оставшиеся 20% (рисунок 3).

По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России на долю МСПуV-положительных опухолей в России приходится порядка 70%^[20].

Также 5 пациентов имели онкогематологические заболевания (в основном ХЛЛ). Эти значения сопоставимы с данными литературы, где встречаемость второго ЗНО при КМ варьирует от 7 до 25% по данным разных авторов. Средний возраст на момент постановки диагноза при наличии второго ЗНО (анализ 65 пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина») составил 60 лет (при нижней границе в 53 года), у пациентов без второго ЗНО – 62 года (при нижней границе 58 лет). Мы видим, что прослеживается тенденция к развитию КМ в более раннем возрасте при наличии второго ЗНО. Пациентов после трансплантации органа или с ВИЧ инфекций в нашем анализе не встречалось^[20].

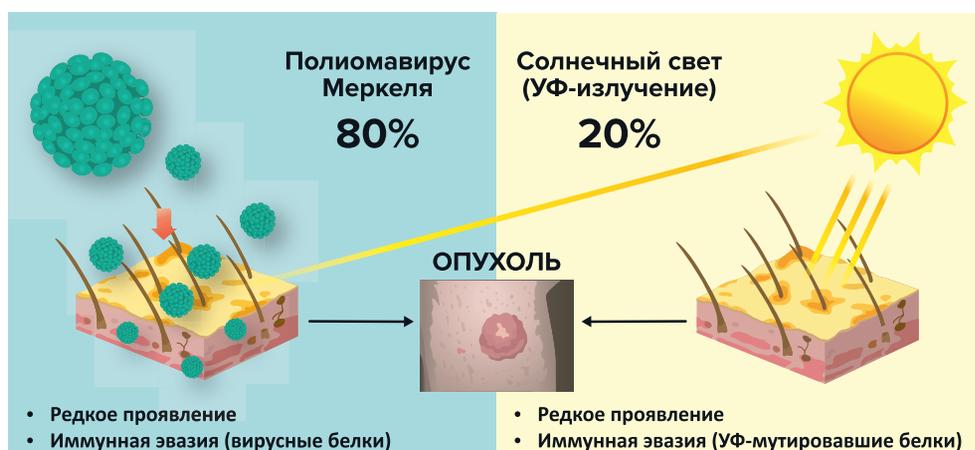


Рисунок 3

Возможные пути канцерогенеза КМ

К другим факторам риска также относят: возраст старше 65 лет, состояние иммуносупрессии организма (СПИД, состояние после трансплантации органа). Так, среди пациентов, страдающих СПИДом, КМ наблюдается в 2,3 раза чаще, чем в общей популяции; в 5 раз чаще среди пациентов после трансплантации органа; наблюдается 15,7-кратное увеличение риска развития карциномы Меркеля у пациентов с В-клеточными неоплазиями; чаще встречается у пациентов после трансплантации органа и ВИЧ-инфекцией (12/100 000/год) и возраст их значительно моложе (около 50% <50 лет). По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России 23% пациентов, страдающих КМ, имеют второе ЗНО^[20]. Среди ЗНО встречались: рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак молочной железы, лейомиосаркома голени, рак тела матки, рак предстательной желе-

Хроническое воздействие УФИ – хорошо известный фактор риска развития КМ. Люди со светлой кожей более восприимчивы к УФ повреждению кожи имеют больший риск развития этой опухоли. Также прослеживается тенденция локализации первичной опухоли на участках кожных покровов, подверженных инсоляции (область головы и шеи и верхних конечностей)^[12, 13]. Отмечается увеличение заболеваемости в регионах с повышенным индексом УФИ. При этом большинство пациентов с КМ из стран с низким индексом УФИ имеют МСПуV-положительные опухоли, в то время как большинство случаев в Австралии являются МСПуV-негативными и связаны именно с опосредованным УФ повреждением ДНК^[11]. В литературе имеются данные о том, что карциномы Меркеля, возникшие на участках кожных покровов, которые не подвергаются УФИ, как правило, крупнее, чаще

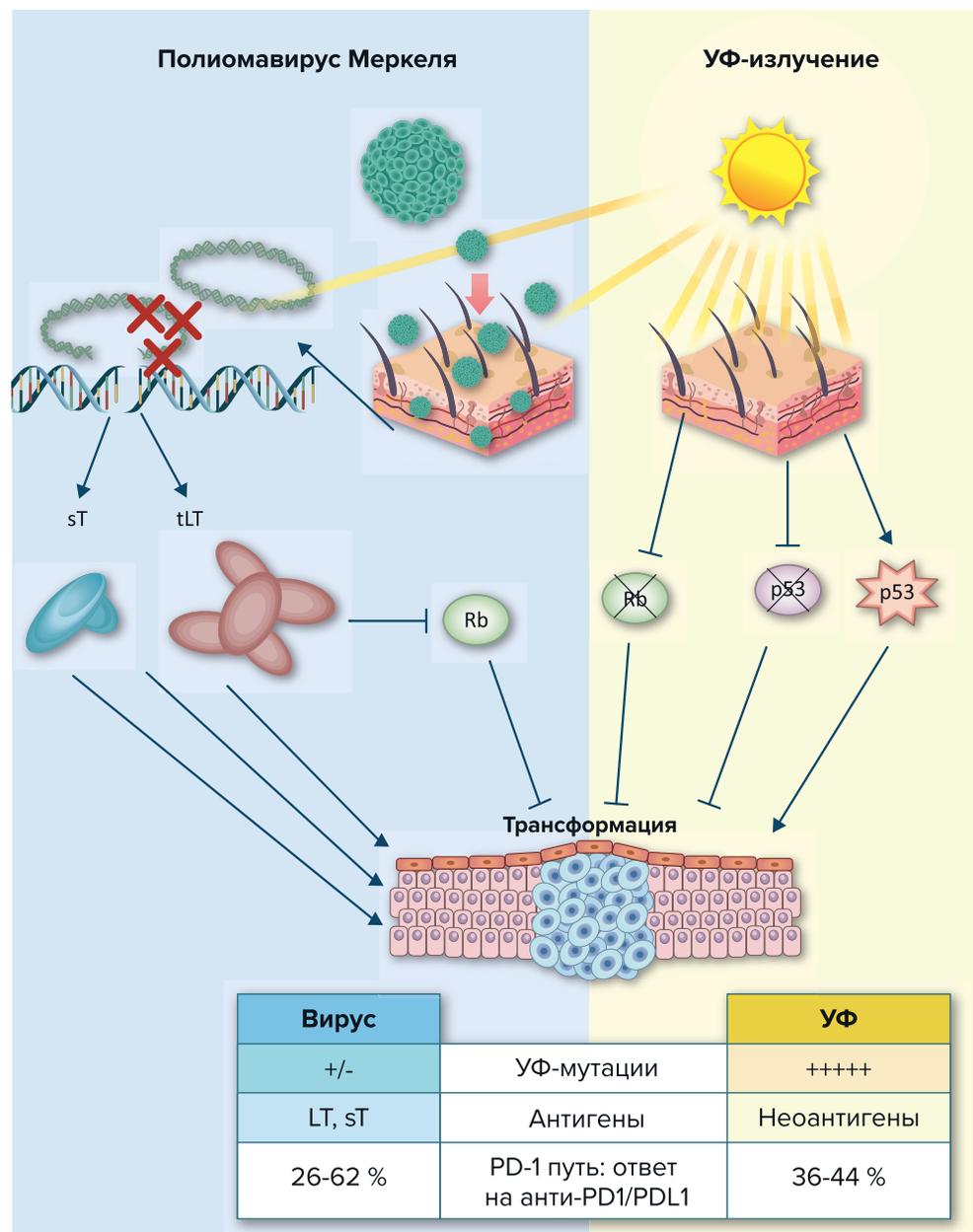
возникают у лиц женского пола и имеют более высокий риск летального исхода от КМ^[14]. Предположения об УФ-канцерогенезе были подтверждены рядом исследований, где при секвенировании образцов КМ были обнаружены повышенные сигнатуры, связанные с УФ-излучением, именно в опухолях, не имевших вирусной интеграции (МСРyV-негативные опухоли)^[15-18]. Кроме этого, имеются данные о возможной локальной иммуносупрессии, вызванной воздействием УФИ^[19].

Таким образом, к известным факторам риска развития карциномы Меркеля относят: воздействие

ультрафиолетового излучения и светлая кожа, возраст старше 65 лет, состояние иммуносупрессии организма.

Существуют определённые особенности двух описанных выше механизмов канцерогенеза, которые характеризуют МСРyV-негативные и МСРyV-позитивные опухоли. На рисунке 4 представлено сравнение МСРyV-негативных и МСРyV-позитивных опухолей, два основных пути канцерогенеза, распространённость в популяции, основные иммунные мишени и частота ответов на иммунотерапию анти-PD1.

Рисунок 4
Сравнительные характеристики МСРyV-негативных и МСРyV-позитивных опухолей



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЬШОГО Т-АНТИГЕНА ПОЛИОМАВИРУСА КЛЕТКИ МЕРКЕЛЯ (MCPyV) И БЕЛКА P53 В КЛЕТКАХ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

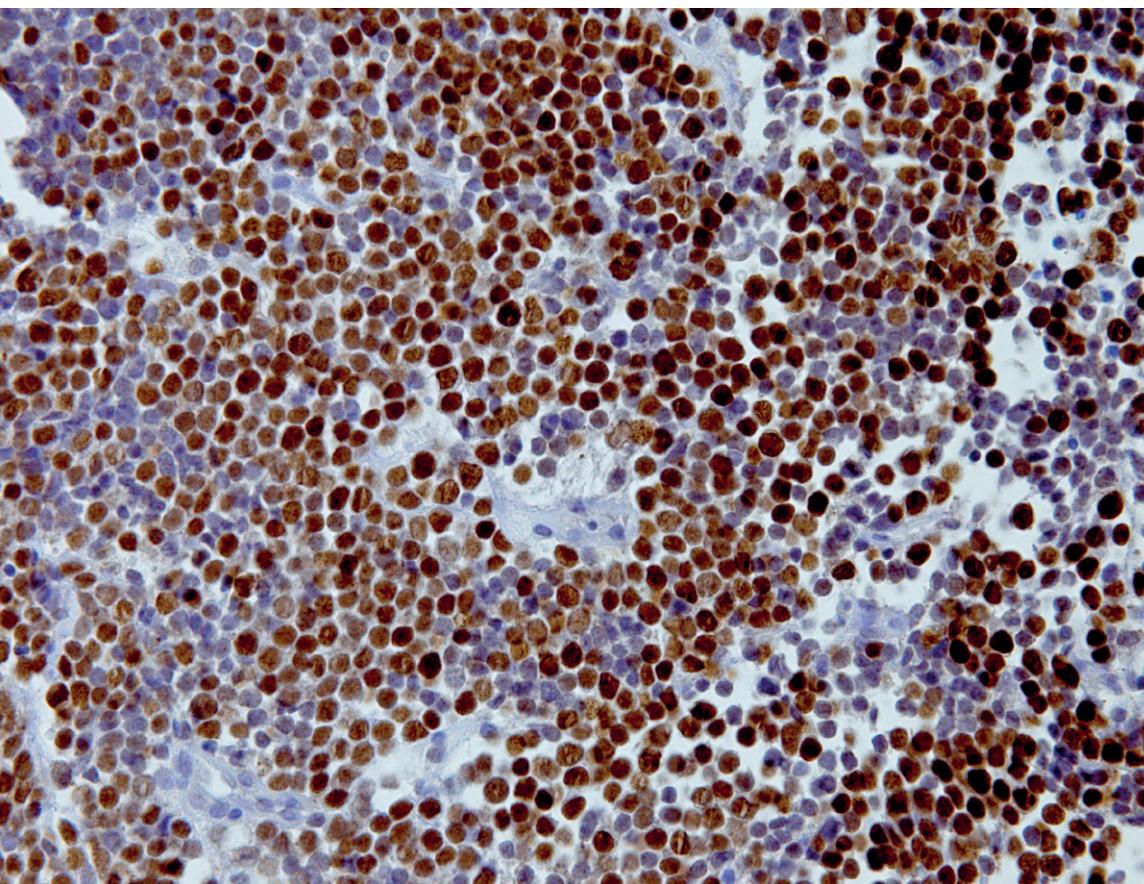


Фото 1

Экспрессия MCPyV в клетках опухоли. Интенсивная ядерная реакция в большинстве опухолевых клеток

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.

Пациент 1.

Карцинома Меркеля.

Развитие MCPyV-положительных опухолей связано с присутствием полиомавируса клеток Меркеля (фото 1) и мутациями в области большого Т-антигена MCPyV, что сопровождается внедрением вирусной ДНК в геном клетки-хозяина. При этом в опухоли наблюдается низкая мутационная нагрузка и не выявляются мутации в генах *Rb1* и *TP53* (фото 2).

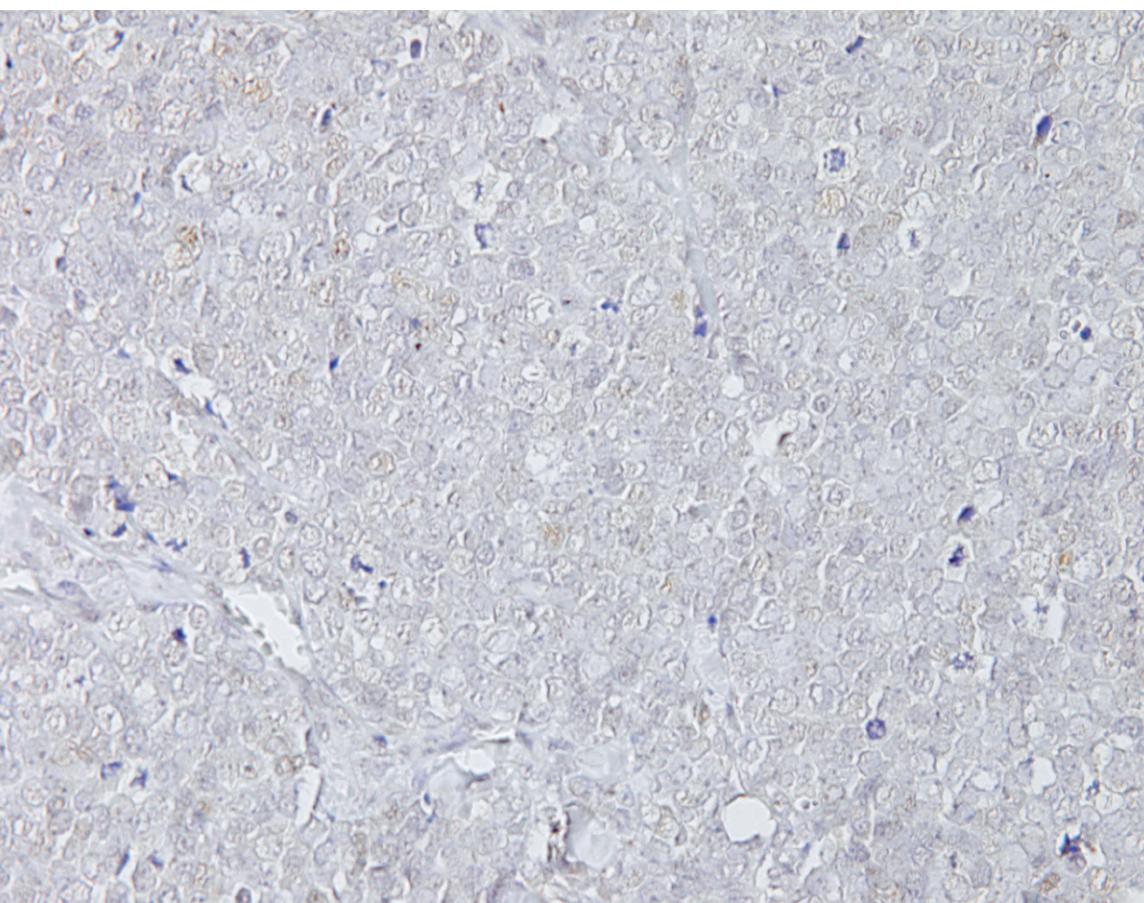
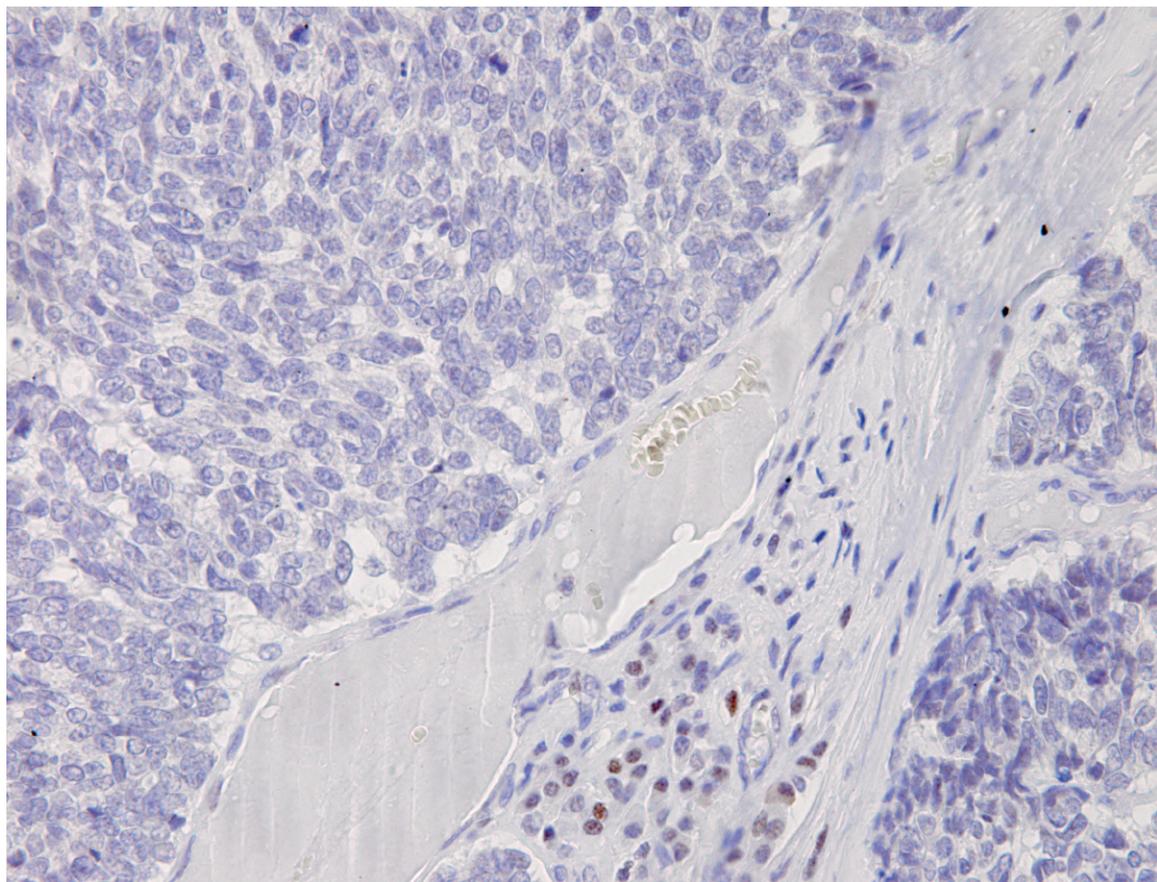


Фото 2

Отсутствие экспрессии белка p53 в клетках опухоли (дикий тип).

Фото 3

Отсутствие экспрессии МСРyV в клетках опухоли.



Пациент 2.

Карцинома Меркеля.

Развитие МСРyV-негативных (фото 3) опухолей, ассоциированных с воздействием ультрафиолетового излучения, сопровождается возникновением множественных мутаций ДНК, среди которых ключевую роль играют мутации гена *TP53* (фото 4) и инактивация белка-супрессора опухолевого роста p53, ассоциированная с подавлением апоптоза. Кроме того, в большинстве подобных наблюдений выявляются мутации гена *Rb1*.

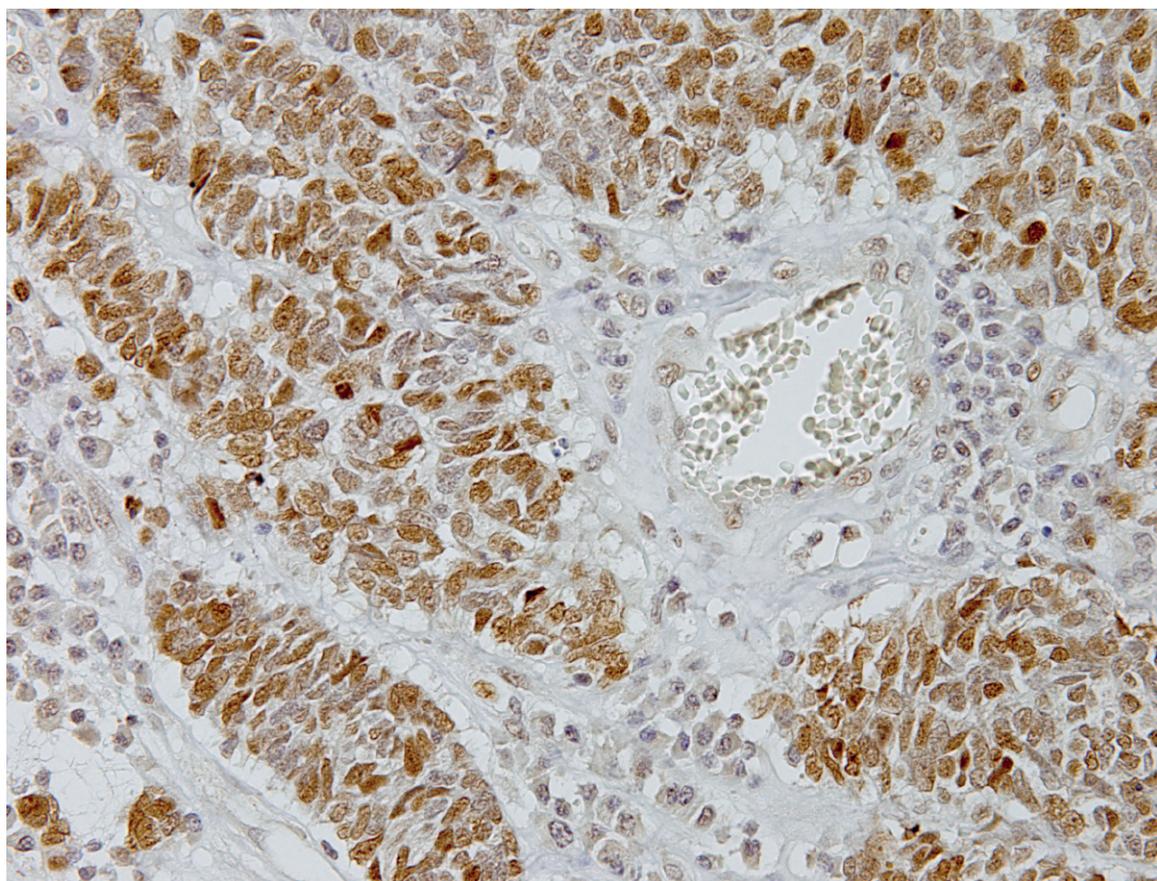


Фото 4

Экспрессия белка p53 в клетках опухоли (мутантный тип). Выраженная ядерная реакция в большинстве опухолевых клеток.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

С точки зрения представлений о клинических и дерматоскопических симптомах, карцинома Меркеля – малоизученная опухоль. В связи с низкой распространённостью опухоли в популяции, составляющей около 3 случаев на 1 000 000 населения, складывается ситуация, в рамках которой врач в течение своей медицинской практики может ни разу не столкнуться с карциномой Меркеля, а исследования и описания клинической картины заболевания основываются лишь на десятках, реже сотнях описанных случаев.

Так, в 2008 году Michelle Heath и соавторы^[21] описали 195 случаев карциномы Меркеля, диагностированных с 1980 по 2007 год в трёх клинических центрах Бостона, двух центрах в Сиэтле и одном в Вашингтоне. В данное исследование были включены пациенты с морфологически подтверждёнными случаями карциномы Меркеля, изучались характеристики самих пациентов, характеристики опухоли, включающие клиническую картину, время роста опухоли от её появления до биопсии, клинические диагнозы врачей на первичном этапе диагностики, связь риска возникновения карциномы Меркеля с ВИЧ, хроническим лимфоцитарным лейкозом или трансплантацией органов в анамнезе.

Авторы исследования, проанализировав полученный материал, предложили для использования диагностическую аббревиатуру **AEIOU**:

A: *Asymptomatic/lack of tenderness* – бессимптомное течение, отсутствие субъективных ощущений в области опухоли;

E: *Expanding rapidly* – быстрый рост опухоли;

I: *Immune suppression* – развитие опухоли у иммуносупрессивных пациентов;

O: *Older than age 50* – возраст старше 50 лет;

U: *UV-exposed site on a person with fair skin* – открытые участки кожи, подвергшиеся УФ-облучению у светлокотных людей.

В данном исследовании у 89% пациентов с карциномой Меркеля определялись три или более из описанных в аббревиатуре признаков.

Среди проанализированных в данном исследовании случаев заболевания у 21,3% пациентов карциномы Меркеля были выявлены при размере опухоли менее 1 см, у 43,3% размером от 1 до 2 см, и 35,5% при размере опухоли более 2 см. Первичная опухоль представляла собой узловое образование красного или розового цвета в 56% случаев, синий или фиолетовый цвет определялся в 26% карцином Меркеля на этапе первичной клинической диагностики, белый или жёлто-белый цвет опухоли был зафиксирован в 2,5% случаев, и в 16% случаев опухоль была цвета окружающей кожи.

В 88% случаев пациенты не отмечали субъективных ощущений в области опухоли. 63% пациентов отметили быстрый рост опухоли в течение трёх месяцев, однако 11% пациентов не отмечали каких-либо изменений опухоли в течение времени, что, по-видимому, также надо учитывать при первичной диагностике.

Представляет интерес тот факт, что среди тех 106 пациентов (из 195), у которых был как-либо сформулирован диагноз на этапе клинической диагностики, предполагаемый диагноз карциномы Меркеля фигурировал лишь в двух случаях. В остальном, в качестве направительного диагноза предполагалось доброкачественное образование в 56% случаев: киста/акне – 32% первичных диагнозов, липома – 6%, дерматофиброма – 4%, доброкачественные сосудистые образования – 4%, предположительный укус насекомого 4%, другие образования 7%.

В 36% предполагались злокачественные опухоли: немеланомные раки кожи в 19% случаев, лимфомы кожи в 6% случаев, саркомы в 2% случаев, и метастазы злокачественных опухолей других локализаций в 2% случаев.

Представляется очевидным, что такой разброс клинических диагнозов свидетельствует как о полиморфизме проявлений самой опухоли, так и об отсутствии готовности врачей предполагать эту опухоль в реальной клинической ситуации в связи с редкостью карциномы Меркеля.

Согласно имеющимся на сегодняшний день представлениям, клинически карцинома Меркеля наиболее часто представляет собой красное, розовое или пурпурное узловое образование небольших размеров, которое в основном локализуется в области головы и шеи, реже это верхние или нижние конечности, область ягодиц^[22]. При дальнейшем развитии опухоли наблюдается стремительный рост образования и его изъязвление^[23]. Дифференциальный диагноз включает кожную лимфо-

му, атипичную фиброксантому, порокарциному, беспиgmentную меланому, ангиосаркому, гемангиому или кожные метастазы, и лишь в редчайших ситуациях карцинома Меркеля может быть заподозрена клинически. В основном данный диагноз чаще всего диагностируется на основании патоморфологического заключения^[21].

Ниже мы подробно на клинических примерах рассмотрим возможные варианты клинических проявлений карциномы Меркеля.



Фото 5а

Область головы и шеи

Женщина, 1942 года рождения. Первичная опухоль представлена в виде многоузловое образования красно-фиолетового цвета с изъязвлением поверхности, кровоточивостью при дотрагивании. Рост данного образования от момента появления до данной фотографии – 7 месяцев.

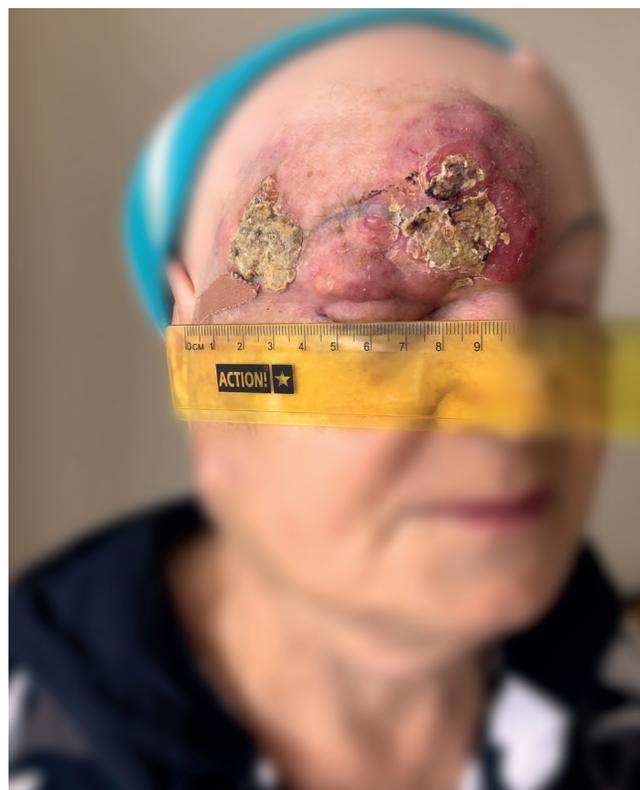


Фото 5б

Область головы и шеи

Разница между фотографиями – месяц. В процессе лекарственной терапии, на фоне химиотерапии отмечается заметное уменьшение размеров первичной опухоли и кровоточивости, приоткрылся глаз.



Фото 6а

Нижняя конечность

Мужчина, 1959 года рождения. В процессе 2 линии химиотерапии (ранее по месту жительства неоднократное хирургическое вмешательство и 2 курса ПХТ по схеме этопозид + цисплатин по поводу метастатических очагов в мягких тканях). На фотографии представлена динамика метастатического очага на фоне проводимой ПХТ.



Фото 6б

Нижняя конечность

Разница между фотографиями – 6 месяцев. С учетом стабилизации на фоне проводимой полихимиотерапии пациенту была рекомендована терапия анти-PD1/анти-PDL1. На фоне лечения выражена отрицательная динамика в виде увеличения мягкотканного метастатического очага, кровоточивости.



Фото 7

Спина

Мужчина, 1974 года рождения. В процессе полихимиотерапии по поводу метастатической карциномы Меркеля правого плеча. У пациента множественные метастазы в легкие, плеврит, метастазы в печень, селезенку, петли тонкой кишки.

На снимке мягкотканый метастатический очаг с изъязвлением и явлениями кровоточивости.

Фото 9а и 9б

Правая верхняя конечность

Мужчина, 1953 года рождения. Первичная опухоль представлена в виде узла на коже правого предплечья без значительного изменения кожных покровов, размерами 5х6 см. Опухоль была выявлена в кардиологическом стационаре, где пациент проходил лечение по поводу инфаркта миокарда.



Фото 8а

Нижняя конечность

Мужчина, 1956 года рождения. Первичная опухоль исходно была диагностирована неправильно, исходный диагноз был – лимфома. При обращении в «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» и пересмотре морфологических препаратов, выполнении ИГХ исследования, а также сборе анамнеза и истории течения заболевания был установлен диагноз КМ. На данных фото представлены нижняя конечность и нижняя часть живота пациента. Сливные многоузловые очаги розового-красного цвета располагаются начиная от середины живота и вниз до уровня нижней трети бёдер с двух сторон.



Фото 8б

Нижняя часть живота





Фото 10

Левая ягодичная область

Женщина, 1945 года рождения. Первичная опухоль представлена в виде узлового образования с инфильтративным типом роста красно-фиолетового цвета с изъязвлением, занимает всю левую ягодичную область, примерный размер 15x14 см.



Фото 11

Нижняя конечность

Женщина, 1955 года рождения. Первичная опухоль исходно располагалась на левой голени с множественными метастазами в мягких тканях левой голени (было проведено 3 линии лекарственной терапии). Но впоследствии была проведена ампутация нижней конечности в связи с кровотечением из распадающейся опухоли при отсутствии признаков отдаленного метастазирования (по жизненным показаниям).



Фото 12

Щека

Женщина, 1985 года рождения. Диагноз карцинома Меркеля правой щеки. Состояние после хирургического лечения. Прогрессирование наступило спустя 3 месяца после хирургического вмешательства, метастатические очаги диагностированы в мягких тканях правой щеки, в лимфатических узлах правой подчелюстной и околоушной областей, шеи справа, в печени, костях. Пациентка получила 2 введения иммунотерапии авелумабом в рамках программы раннего доступа. Из-за ухудшения состояния данное лечение было прервано. До иммунотерапии пациентка получала химиотерапию и лучевую терапию с кратковременным эффектом.

Фото 14а и 14б

Левая ягодичная область

Мужчина, 1942 года рождения. Обратился к дерматологу по месту прописки, где был установлен диагноз «воспалившаяся атерома», пациенту было назначено лечение, на фоне которого улучшения отмечено не было. За период проведения антибактериальной терапии образование увеличилось в размерах, появилась болезненность при сидении. Повторно обратился к дерматологу, была взята биопсия (на фото можно видеть рубец от биопсии) и материал направлен на морфологическое исследование. Далее пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России. Первичная опухоль представлена в виде узлового образования в левой ягодичной области с инфильтрацией тканей (фото 14а).

В 2016 в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России году было проведено химиолучевое лечение, на фоне которого зарегистрирован полный ответ. С 2016 года пациент находится в ремиссии (фото 14б в процессе терапии, полный ответ).



Фото 13а

Туловище / Правая ягодичная область

Женщина, 1955 года рождения. Карцинома Меркеля представлена в виде красно-фиолетового панциреобразного многоузлового сливного образования с участками некротизации и распада. Образование занимает всю правую ягодичную область с переходом на поясничную область, переднюю брюшную стенку и на бедро справа.

Фото 13б

Туловище / Правое бедро

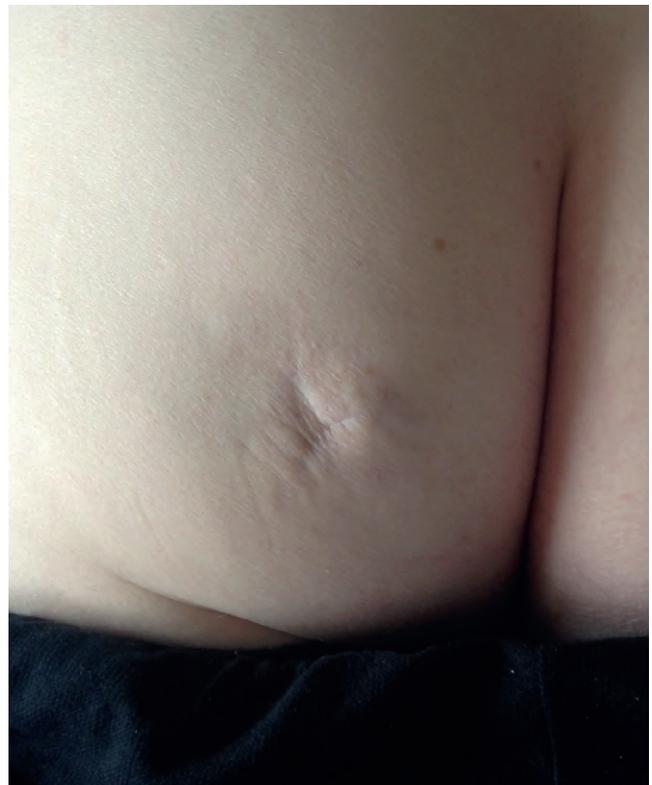




Фото 15

Верхнее веко

Женщина, 1952 года рождения. Была направлена к нам коллегами-офтальмологами с первичной опухолью в области правого верхнего века.



Фото 16

Левая ягодичная область

Мужчина, 1963 года рождения. С 2018 года получал лечение в гематологическом отделении и находился на поддерживающей терапии ритуксимабом по поводу фолликулярной лимфомы, когда в октябре 2019 года отметил появление узлового образования в левой ягодичной области. При осмотре в феврале 2020 года узловое образование багрового цвета без изъязвления и кровоточивости с наличием инфильтративного типа роста, а также увеличение паховых и подвздошных лимфоузлов. С 2020 года получил химиотерапию первой линии этопозидом и цисплатином с наилучшим ответом – частичным и неудовлетворительной переносимостью. В качестве терапии второй линии с июня 2020 года была назначена иммунотерапия авелумабом и одновременная лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны лимфоузлов. В настоящее время в процессе иммунотерапии с полным ответом. Однако было зарегистрировано и морфологически подтверждено прогрессирование фолликулярной лимфомы, по поводу чего пациент получает лечение у гематолога одновременно с продолжением анти-PD1 иммунотерапии по поводу карциномы Меркеля

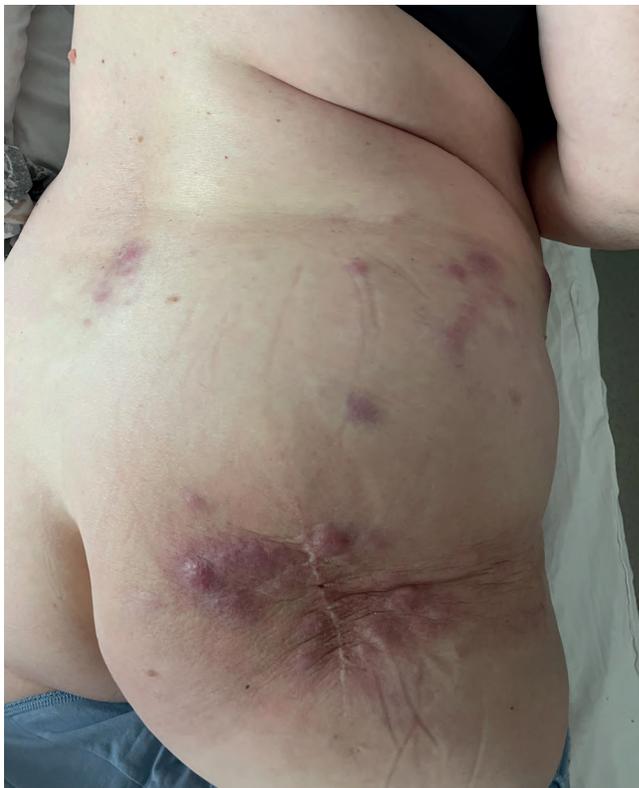


Фото 17

Правая ягодичная область

Женщина, 1960 года рождения. В 2017 году лечилась в гематологическом отделении ритуксимабом по поводу макроглобулинемии Вальденстрема. Через год диагностирована карцинома Меркеля правой ягодичной области. По месту жительства (г. Москва) проведено иссечение первичной опухоли. Спустя 7 месяцев диагностирован рецидив в ягодичной области. Проведено повторное иссечение и курс лучевой терапии (РОД 3 Гр, СОД 60 Гр). Через 2 месяца диагностированы метастазы в паховой области справа. Состояние после операции Дюкена и курса лучевой терапии РОД 2 Гр, до СОД 56 Гр. Через 3 месяца после окончания лучевой терапии появление множественных мягкотканых образований правой ягодичной области, множественные изменённые лу передней и правой боковой брюшной стенки, метастазы в спинной мозг. Проводимая химиотерапия без эффекта.

ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Бурное развитие дерматоскопии как дополнительного метода в клинической диагностике меланомы и немеланомных опухолей кожи в 2000-х годах вызвало появление интереса и к дерматоскопической диагностике карциномы Меркеля. Как и в ситуации с простой визуальной диагностикой данной опухоли, её редкая распространённость в популяции обуславливает невысокое число наблюдений и описаний дерматоскопических симптомов опухоли. В рамках данной работы мы приводим ряд исследований, в которых были представлены дерматоскопические паттерны, наиболее характерные для карциномы Меркеля.

Впервые описание дерматоскопических особенностей карциномы Меркеля было дано Ciudad C. и соавторами в двух клинических случаях спонтанного регресса опухоли у двух пожилых пациентов^[24].

В первом случае образование локализовалось на правой щеке, его рост наблюдался в течение 5 недель. При осмотре определялся плотный, неизъязвленный узелок розовато-красного цвета размером 22x12 мм. В центральной части опухоли визуально были белые полосы.

Дерматоскопия данного образования выявила полиморфный сосудистый рисунок на однородной основе вишнёвого цвета. Этот узор состоял

из линейных сосудов, сосудов в виде запятой и сосудов, которые были длиннее и более изогнуты, чем сосуды в виде запятой. В этом клиническом наблюдении данный тип сосудов описали как подковообразные, так как структура их похожа на подковы.

Патоморфологически были выявлены следующие особенности – опухоль располагалась в глубоком слое дермы, опухолевые клетки были небольшими и располагались слоями и сплошными сетями. Они имели однородный вид с окру-

жностями и гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой. Иммуногистохимическое окрашивание было положительным для нейрон-специфической энлазы, хромогранина, синаптофизина, p53, bcl-2 и цитокератина 20. Экспрессия Ki-67 была положительной и составляла 48%. Таким образом, был верифицирован диагноз – карцинома Меркеля.

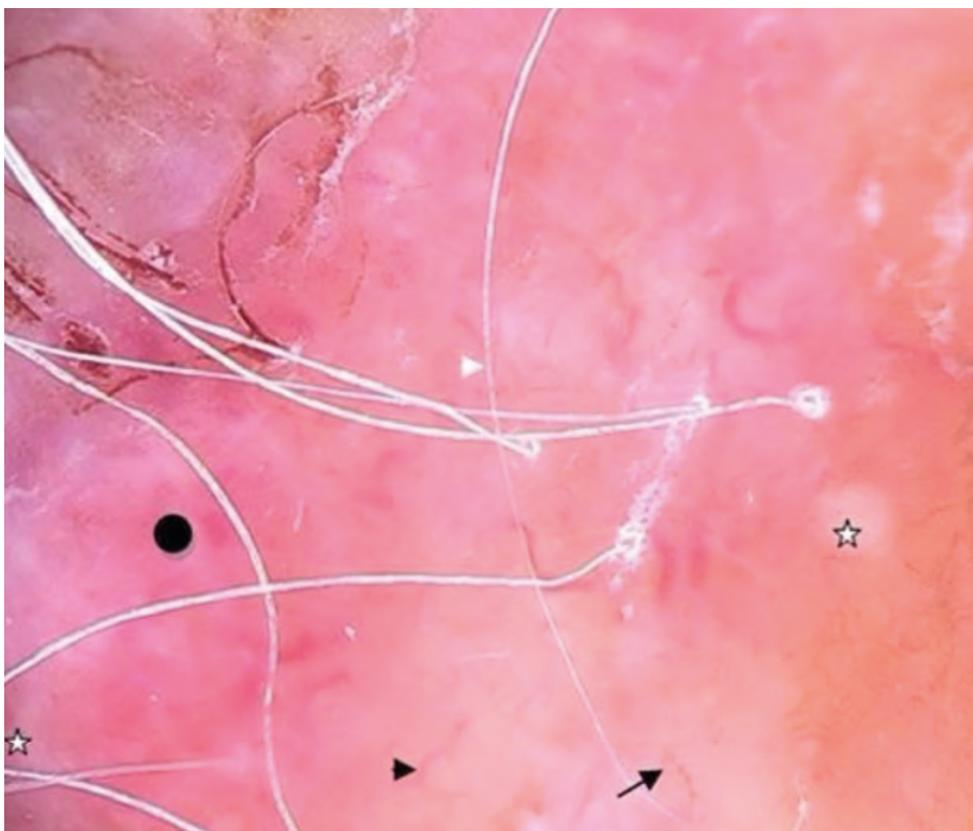


Фото 18

Полиморфные сосудистые структуры:

крупные сосуды, увеличенные ветвящиеся сосуды, ветвящийся сосуд в центре поражения и линейные или изогнутые узкие сосуды на периферии, линейный сосуд с бусинами (стрелка), подковообразные сосуды (наконечник стрелки), молочные-розовые области, точечные красные сосуды, полосы и шарикоподобные бесструктурных участков (белая звезда), мелкая и толстая белая чешуя, образование гиперкератотической желтой корки, геморрагическая корка.

Самыми многочисленными исследованиями были Dalle S at all., 2012 г.^[25] и C. Jalilian^[26], где было всего включено 10 и 12 пациентов. Мы остановимся подробнее на каждом из них.

Цель исследования Dalle S. и соавторов заключалась в определении основных дерматоскопических паттернов, которые встречаются при карциноме Мекреля. Сравнивались признаки, выявленные при морфологически подтвержденной карциноме Меркеля, с другими известными дерматоскопическими симптомами немеланцитарных злокачественных опухолей.

Каждого пациента регистрировали в специальной дерматоскопической базе для возможности дальнейшего наблюдения. В исследовании приняли участие три университетских клиники в Лионе (Франция), в Берне (Швейцария) и больница Рома (Италия).

Были получены демографические и клинические данные, дерматоскопические фотографии (с помощью DermLite Foto System), а также патоморфологическое заключение для каждого пациента. Гистологическую диагностику проводили с использованием стёкол, окрашенных гематоксилином-эозином-сафраном, использовалось также иммуноокрашивание цитокератином 20, виментином, нейрон-специфической энолазой и виментином. В этом исследовании оценили десять пациентов (таблица 1). Практически у всех пациентов при осмотре опухоль выглядела, как хорошо отграниченный узел розоватого цвета, размером от 1,5 до 4 см. Все образования были немеланцитарными и анализ дерматоскопии в основном основывался на наблюдении за сосудистыми особенностями. Единый сосудистый рисунок наблюдался в 2 клинических случаях (20%). Сосуды

№	ВОЗРАСТ и ПОЛ	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	МОЛОЧНО-РОЗОВЫЙ ОТТЕНОК	ТОЧЕЧНЫЕ СОСУДЫ	ВЕТВЯЩИЕСЯ СОСУДЫ	ПРЕРЫВИСТЫЕ СОСУДЫ	ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ СОСУДЫ
1	84 / Ж	Узловое образование	–	–	100%	–	–
2	60 / Ж	Поверхностное образование	80%	–	–	20%	–
3	72 / М	Узловое образование	–	100%	–	–	–
4	80 / М	Узловое образование	50%	–	–	50%	–
5	75 / М	Узловое образование	80%	–	–	20%	–
6	95 / Ж	Узловое образование	40%	30%	30%	–	–
7	49 / М	Узловое образование	50%	50%	–	–	–
8	85 / Ж	Поверхностное образование	50%	–	–	–	50%
9	83 / Ж	Узловое образование	50%	–	40%	10%	–
10	78 / Ж	Узловое образование	40%	20%	40%	–	–

Таблица 1

были линейными, прямыми (ветвящиеся сосуды), состоящими из сосудов большого калибра, неравномерно ветвящихся к тончайшим капиллярам (древовидная форма). В одном случае был зарегистрированы красные точки, плотно выровненные рядами друг с другом на молочно-красном фоне («бусинки»). Красные точки, определяемые как глобулы и/или участки нечеткого или нечеткого молочно-красного цвета, присутствовали в 8 остальных случаях (80%).

В исследовании не было выявлено сосудистых особенностей, которые могли бы быть строго специфичными для карциномы Меркеля, поскольку древовидные ветвящиеся сосуды характерны также и для других немеланомных опухолей кожи, таких, например, как базальноклеточный рак.

На взгляд авторов, при отсутствии дополнительных ключей-подсказок, таких как серо-голубые овоидные гнезда и другие, карцинома Меркеля должна быть включена в дифференциально-диагностический список для опухоли, подозрительной в отношении БКК, когда в ней определяются лишь древовидные сосуды. Аналогично для плоских образований: в частности, в описании таких было представлено 2 клинических случая с наличием красных точечных сосудов на молочно-розовом фоне, что дерматоскопически напоминало болезнь Боуэна, плоскоклеточный рак *in situ*. Принимая во внимание тот факт, что в большинстве своем карцинома Меркеля представлена непигментным узловым образованием, в плане основного клинического и дерматоскопического дифференциального диагноза должны выступать беспигментные же поражения, включая невус Спитца, спитцоидную меланому и беспигментные меланомы. Более того, выявленные молочно-розовые структуры оказались наиболее частым явлением, наблюдаемым при дерматоскопии карциномы Меркеля. Этот паттерн обычно сочетался с дополнительными (от одного до двух) сосудистыми признаками. Эти данные усиливают впечатление, что карциному Меркеля следует рассматривать, как дерматоскопический дифференциальный диагноз беспигментной меланомы, включая десмопластическую меланому^[26, 27].

Согласно утверждению Zalaudek и соавторов^[28], молочно-розовые участки, выявленные при дерматоскопии, очень редко встречаются при добро-

качественных поражениях (за исключением пиогенной гранулёмы, которая дерматоскопически практически неотличима от беспигментной меланомы). В описанных выше 10 клинических случаях молочно-розовый фон был обычно связан с сосудистыми изменениями, такими как линейные сосуды неправильной формы, точечные сосуды, ветвящиеся или клубочковые сосуды. Сочетание трех или более типов сосудистых изменений в одном и том же образовании, а также изолированное присутствие молочно-розовых зон, или изолированное присутствие линейных и неправильных сосудов, дерматоскопически определяемое как атипичный сосудистый рисунок, с высокой вероятностью может склонить диагноста в сторону диагноза «карцинома Меркеля».

В 2013 году С. Jalilan и соавторами в Британском Журнале Дерматологии была опубликована статья «Клинические и дерматоскопические характеристики карциномы Меркеля». В статье авторами были представлены результаты ретроспективного анализа клинических и дерматоскопических фотографий. Из 12 случаев семь изображений были получены с помощью неполяризованной контактной дерматоскопии (Delta 20; Heine, Herrsching, Германия) и пять изображений были получены с помощью поляризованной дерматоскопии (DermLite; 3Gen, San Juan Capistrano, CA, США или MoleMax; Derma Instruments, Вена, Австрия).

Диагноз карциномы Меркеля был подтвержден во всех случаях гистологически и с помощью ИГХ. Клинические и дерматоскопические изображения были проанализированы ретроспективно тремя дерматологами, по окончании анализа проводился консилиум. Дерматоскопический паттерн считался присутствующим, если соглашались двое из трёх оценивающих специалистов.

Средний возраст включённых в исследование пациентов составил 78 лет, в восьми случаях (67%) опухоль локализовалась на голове и шее, а в 4 случаях на конечностях. Клинически в 10 из 12 (83%) случаях первичная опухоль имела характерную блестящую поверхность, в 10 из 12 (83%) опухоль была вишнёво-красного цвета, в 9 из 12 (75%) случаях первичная опухоль имела чёткие границы. Только в двух случаях (17%) в первичной опухоли наблюдалось изъязвление. Во всех случаях при дерматоскопии первичной опухоли

были обнаружены следующие сосудистые паттерны: линейные и другие атипичные сосуды, а также древовидные сосуды были замечены в 7 случаях (58%), а пунктирные (прерывистые) сосуды – только в одном случае (8%).

При дерматоскопии карциномы Меркеля в 100% (12 случаев) были выявлены бесструктурные зоны. Молочно-розовые зоны наблюдались в 11 случаях (92%), а белые зоны – в 11 (92%). Белые зоны, наблюдаемые в 75% случаев (n = 9), были блестящими, и эта особенность наблюдалась как на поляризованных, так и на неполяризованных дерматоскопических изображениях. Во всех случаях отсутствовал пигмент. «Ободок» был отмечен только в одном случае (8%).

На данной ниже картинке мы попытались обобщить дерматоскопические признаки (рисунок 5).



Рисунок 5

Схематично:

линейные сосуды неправильной формы, ветвящиеся сосуды (древовидные) с плохо сфокусированными участками, блестящие белые зоны, молочно-розовые и белые участки, бесструктурные области коричневого цвета.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1.

Пациентка 66 лет отметила появление и рост образования на коже левой скуловой области (фото 19 и 20). Обратилась к дерматологу за дополнительной консультацией, была назначена терапия глюкокортикостероидами. На фоне терапии эффекта не наблюдалось. Пациентка обратилась к хирургу, была заподозрена атерома в фазе воспаления. Была предложена консервативная терапия наблюдением с возможным последующим иссечением. Однако, пациентка отметила дальнейший быстрый рост образования и при повторном обращении к хирургу была проведена биопсия данного образования. При гистологическом исследовании диагностирована карцинома Меркеля.

Лечение:

Проведено широкое иссечение опухоли кожи скуловой области слева с реконструктивно-пластическим компонентом с одномоментной биопсией сторожевого лимфоузла.

Патоморфологическое заключение: образование кожи имеет строение карциномы Меркеля, рост



Фото 19

Общее фото пациента



Фото 20

Левая скуловая область

В подкожно-жировой клетчатке скуловой области слева определяется узловое образование с достаточно чёткими контурами синюшного цвета с расширенными поверхностными сосудами размерами до 17x12 мм.

опухоль наблюдается на расстоянии 0,1 см от фасциального края резекции. В краях резекции элементов опухолевого роста не обнаружено.

Лимфатический узел с реактивными изменениями, с прилежащей тканью слюнной железы без элементов опухолевого роста.

По данным ИГХ: с целью определения рецепторов соматостатина проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к SSTR2a и SSTR5. SSTR2a: слабое мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли – 0 баллов. SSTR5: нет окрашивания – 0 баллов.

С целью исключения наличия микрометастазов опухоли в лимфоузле проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Papanicolaou (Pap) и EMA.

Заключение: по результатам исследования опухолевые клетки в ткани лимфоузла не обнаружены.

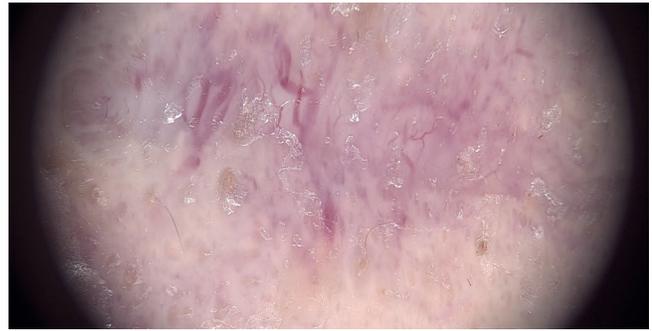


Фото 21

Дерматоскопия проведена с помощью FotoFinder

Дерматоскопическая картина неспецифична и представлена преимущественно бесструктурными зонами и полиморфными сосудами, среди которых преобладают древовидные сосуды, также встречаются единичные линейные извитые сосуды.

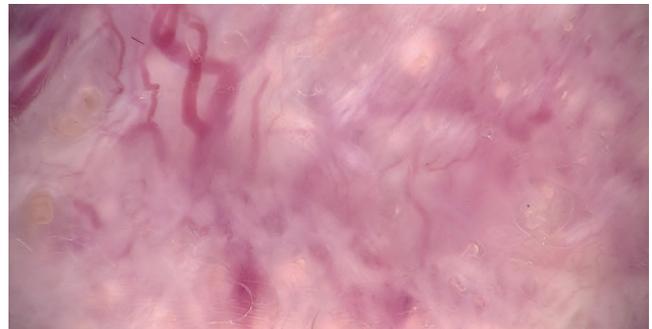


Фото 22

Дерматоскопия проведена с помощью FotoFinder

При дерматоскопии определяются крупные древовидные сосуды, наличие блестящих белых рубцовоподобных зон, линейные извитые сосуды.



Фото 23

Дерматоскопия проведена с помощью FotoFinder

Определяется сосудистый полиморфизм в виде разнообразных разного диаметра сосудов неправильной формы, от извитых до древовидных на фоне неспецифических блестящих и матовых белых зон.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2.

Пациентка 81 года обратилась с жалобами на активный рост образования на коже внутреннего угла глаза (фото 24) в течение года, изначально размер образования был 5 мм. Пациентка проживает на Камчатке.



Фото 24

Макрофотография

При осмотре на коже внутреннего угла глаза определяется опухоль розово-красного цвета, поверхность опухоли изъязвлена, покрыта корочкой, размерами около 4x5 см в диаметре, при контакте образование болезненное, умеренно смещаемое.

Гистологическое заключение биопсийного материала: фрагменты кожи с солитарным эластозом. В ретикулярной дерме и прилежащей жировой ткани разрастание злокачественной опухоли из клеток среднего размера с гиперхромными ядрами с зернистым хроматином, с многочисленными митозами и апоптотическими тельцами. В готовых ИГХ-препаратах в опухолевых клетках определяется экспрессия маркеров: NSE, CD99, CK20, MCK; не определяется экспрессия маркеров vimentin, CD45, TTF1, CK7, S100. Реакция с маркером NF не подлежит оценке.

Заключение: морфоиммунофенотип опухолевых клеток соответствует карциноме из клеток Меркеля.

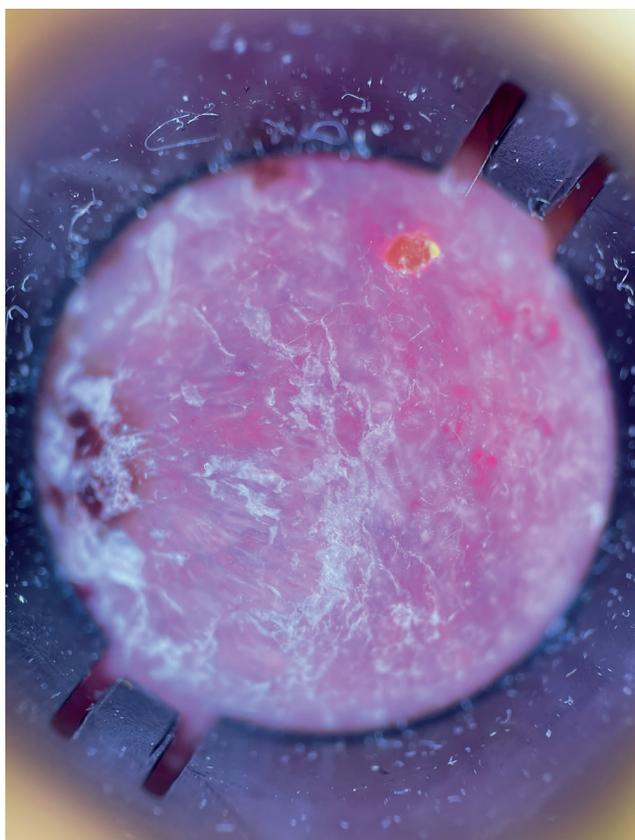


Фото 25 и 26

Дерматоскопия проведена с помощью дерматоскопа DERMLITE DL100

При дерматоскопии определяется бесструктурная зона коричневого цвета, белые зоны, белые блестящие зоны, сосуды в виде «запятой».

Также определяются молочно-розовые зоны, белые блестящие зоны, сосуды неправильной формы (ветвящиеся сосуды) – фото 26.



С целью верификации диагноза и определения лекарственной чувствительности новообразования проведено гистологическое (фото 27) и расширенное иммуногистохимическое (фото 28–34) исследования опухоли кожи данного пациента в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

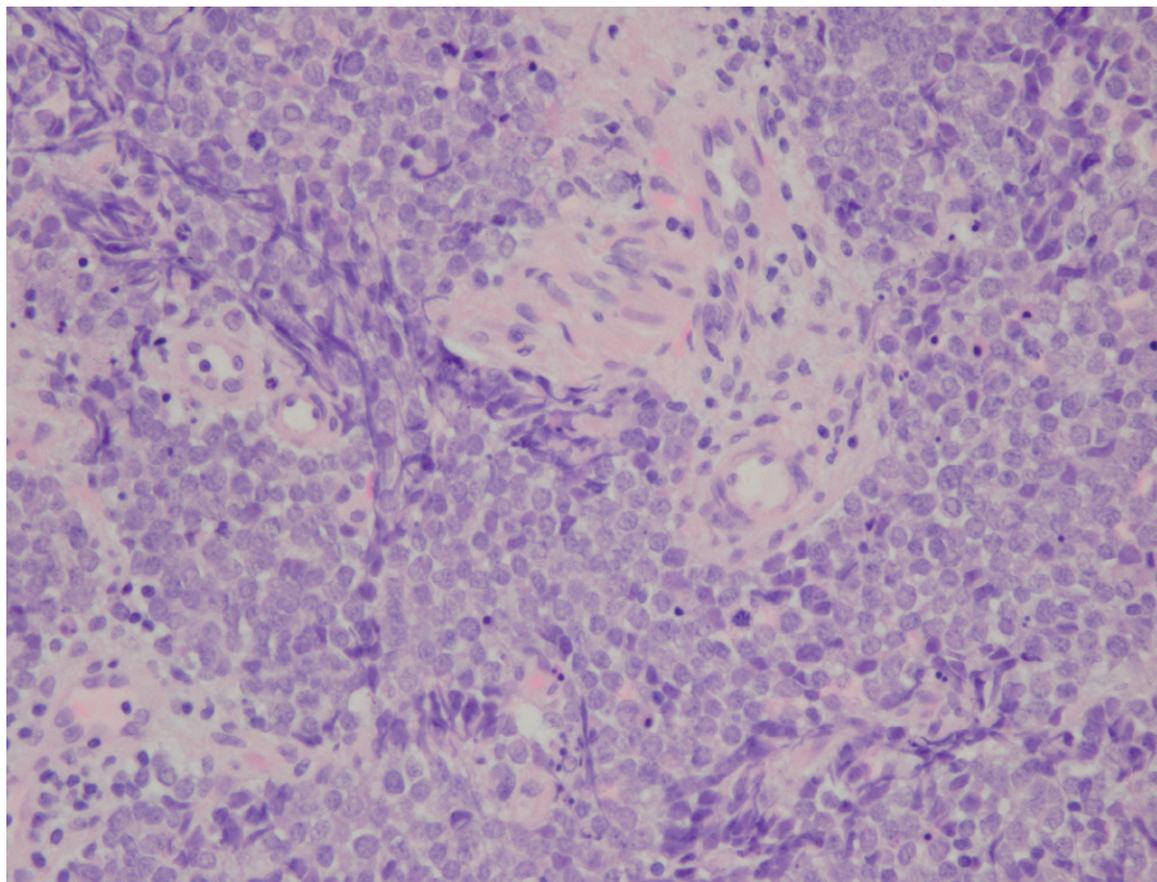
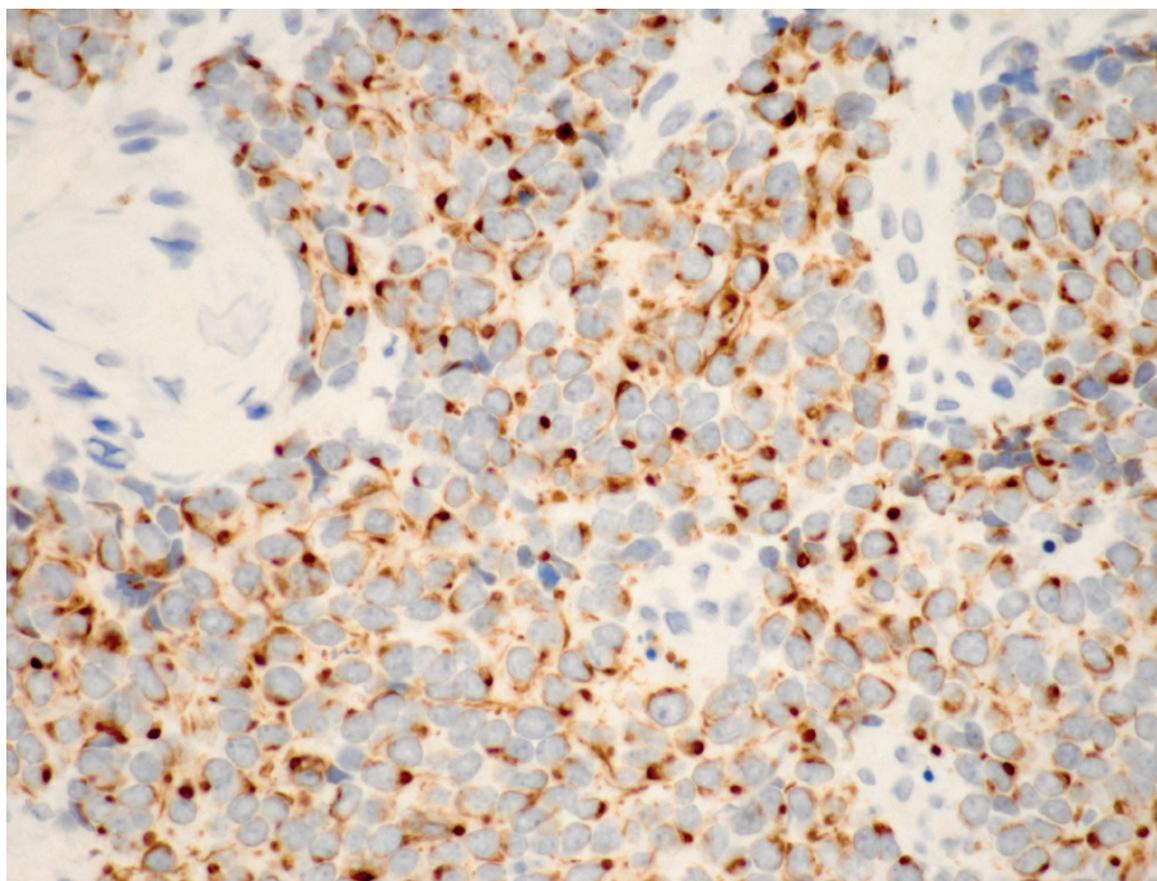


Фото 27

Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Опухоль солидного строения низкой степени дифференцировки, состоит из однотипных клеток с округлыми ядрами с фигурами митоза. Увеличение 400х.



Иммуногистохимические особенности экспрессии диагностических маркеров в клетках опухоли.

Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

Фото 28

Цитокератин 20 (ЦК20)

Парануклеарная точечная (dot-like) экспрессия маркера. Увеличение 600х.

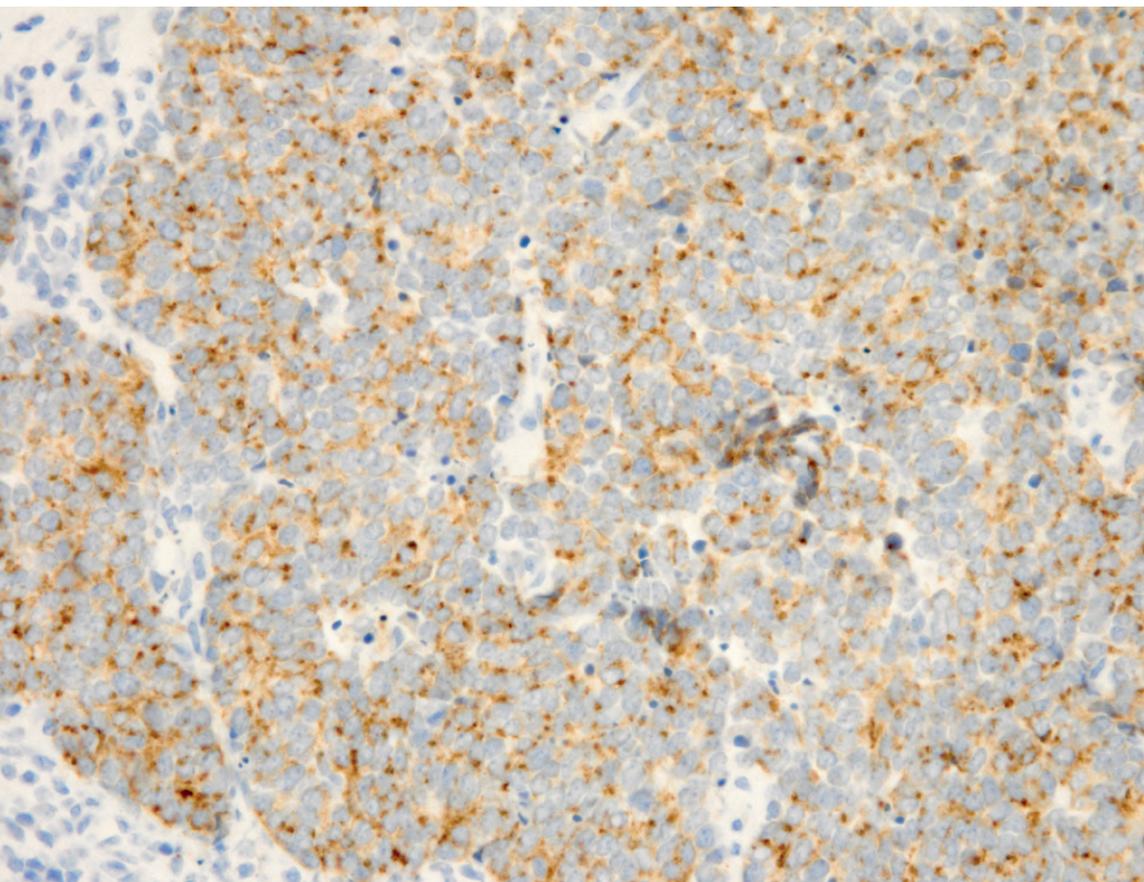


Фото 29

Хромогранин А

*Точечная (dot-like) экспрессия маркера.
Увеличение 400х.*

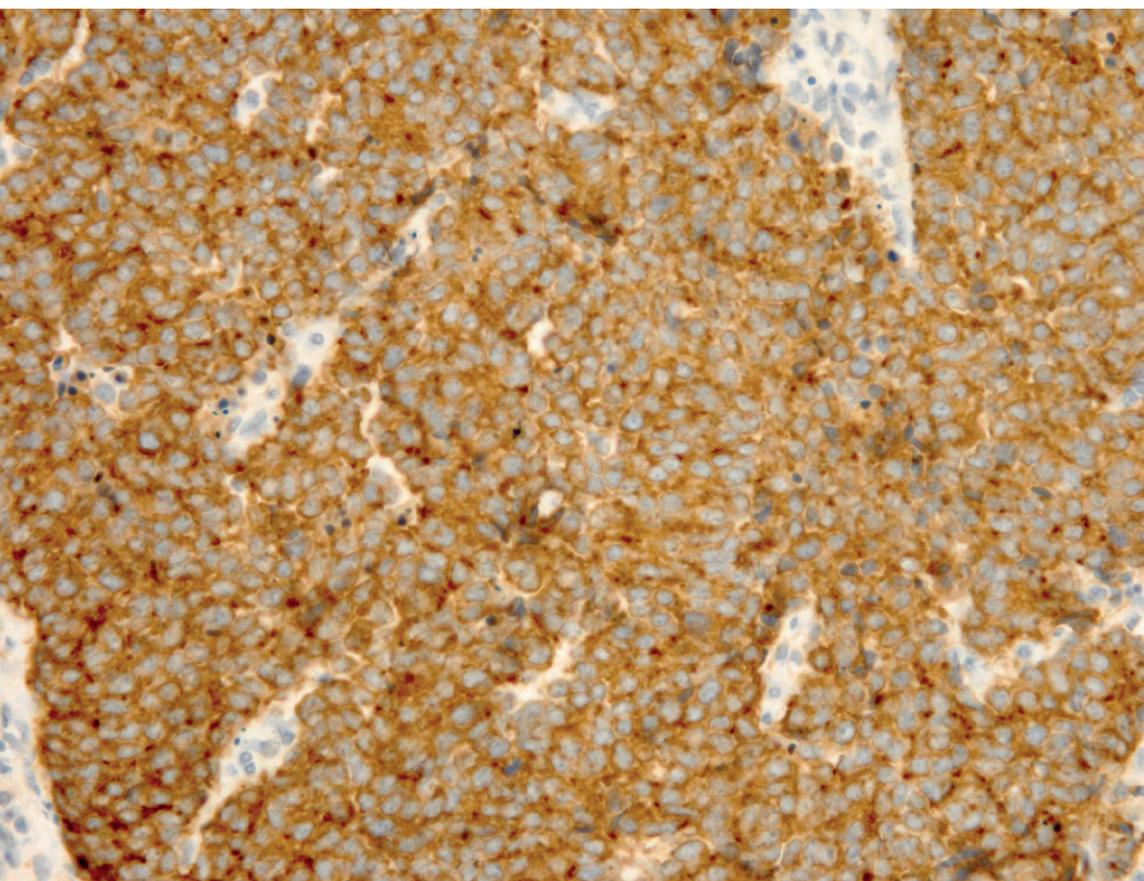


Фото 30

Синаптофизин

*Диффузная цитоплазматическая
экспрессия маркера. Увеличение 400х.*

Фото 31

NSE

Диффузная цитоплазматическая экспрессия маркера. Увеличение 400х.

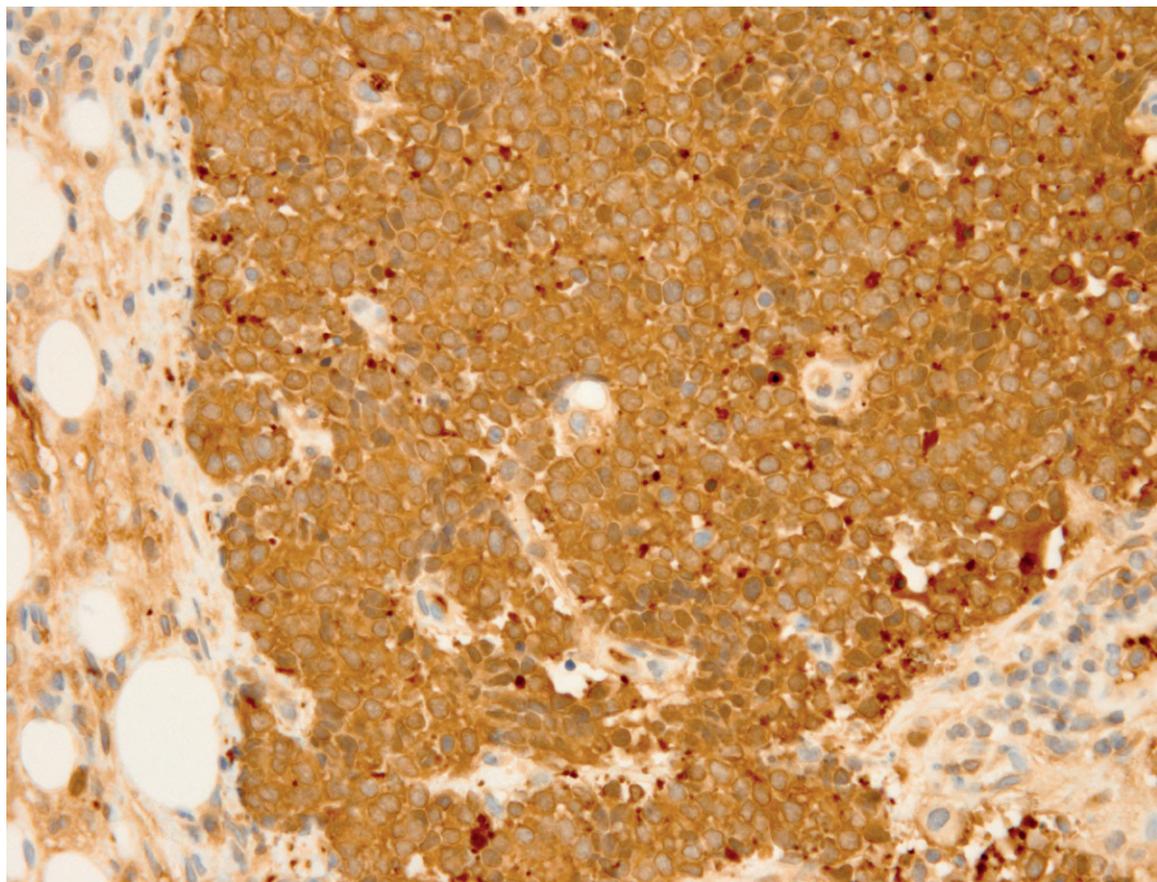
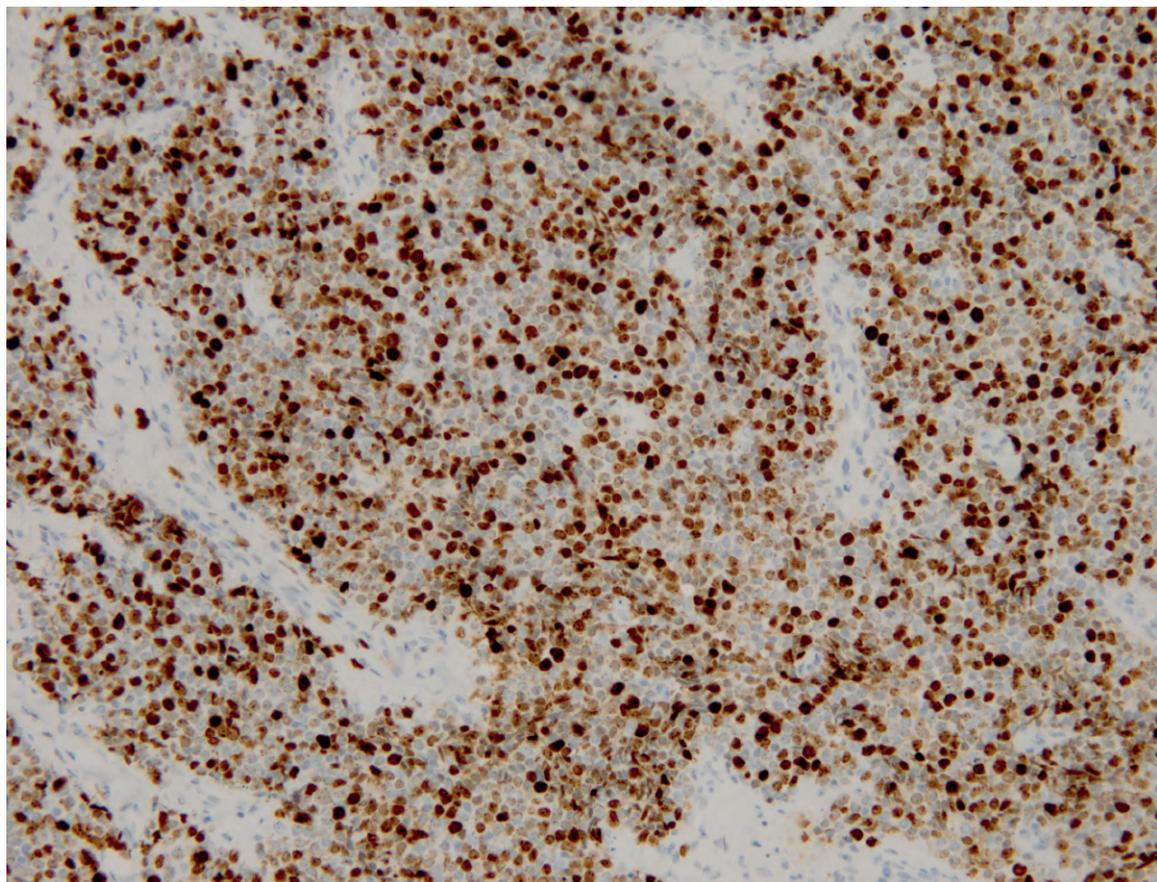
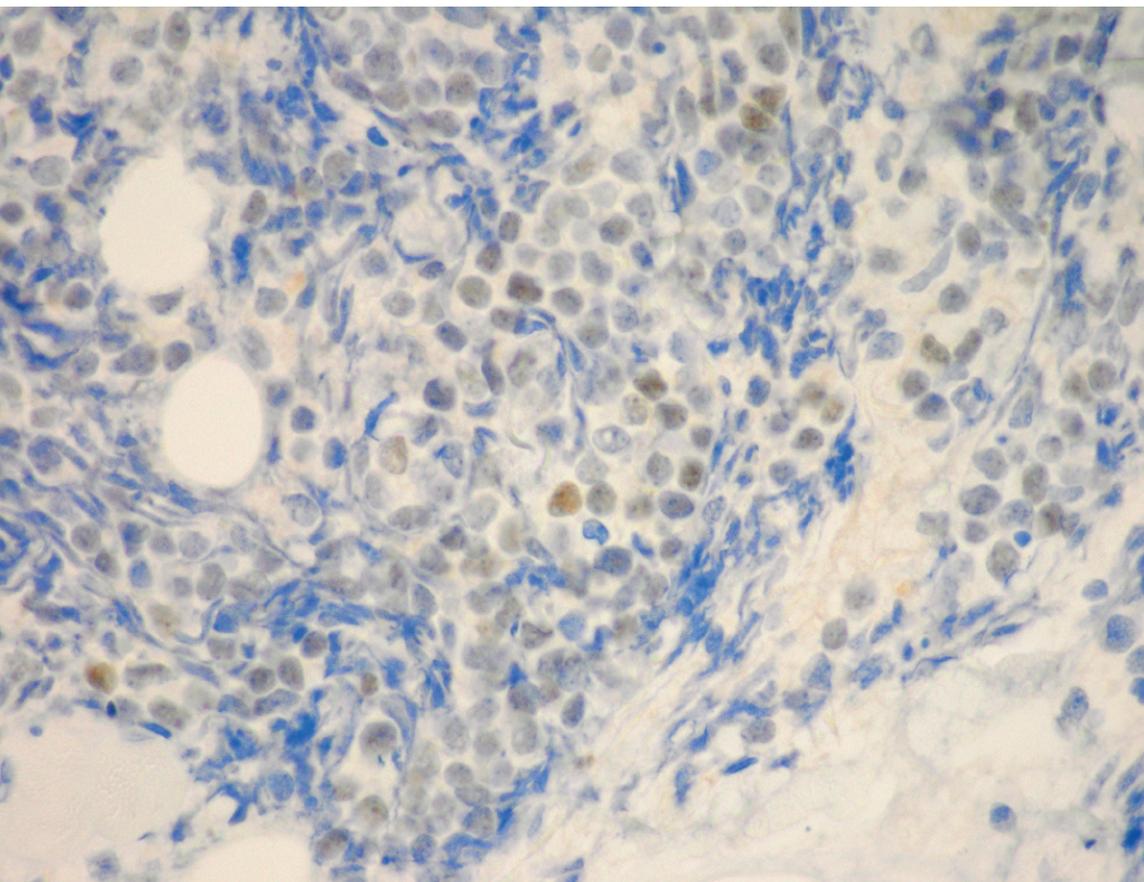


Фото 32

Ki-67

Индекс пролиферативной активности клеток опухоли составляет 80%. Увеличение 400х.





Иммуногистохимические особенности экспрессии дополнительных маркеров прогноза и лекарственной чувствительности в клетках опухоли.
Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

Фото 33

МСРyV LTA

Слабая ядерная экспрессия большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля в единичных клетках опухоли (1+). Увеличение 600х.

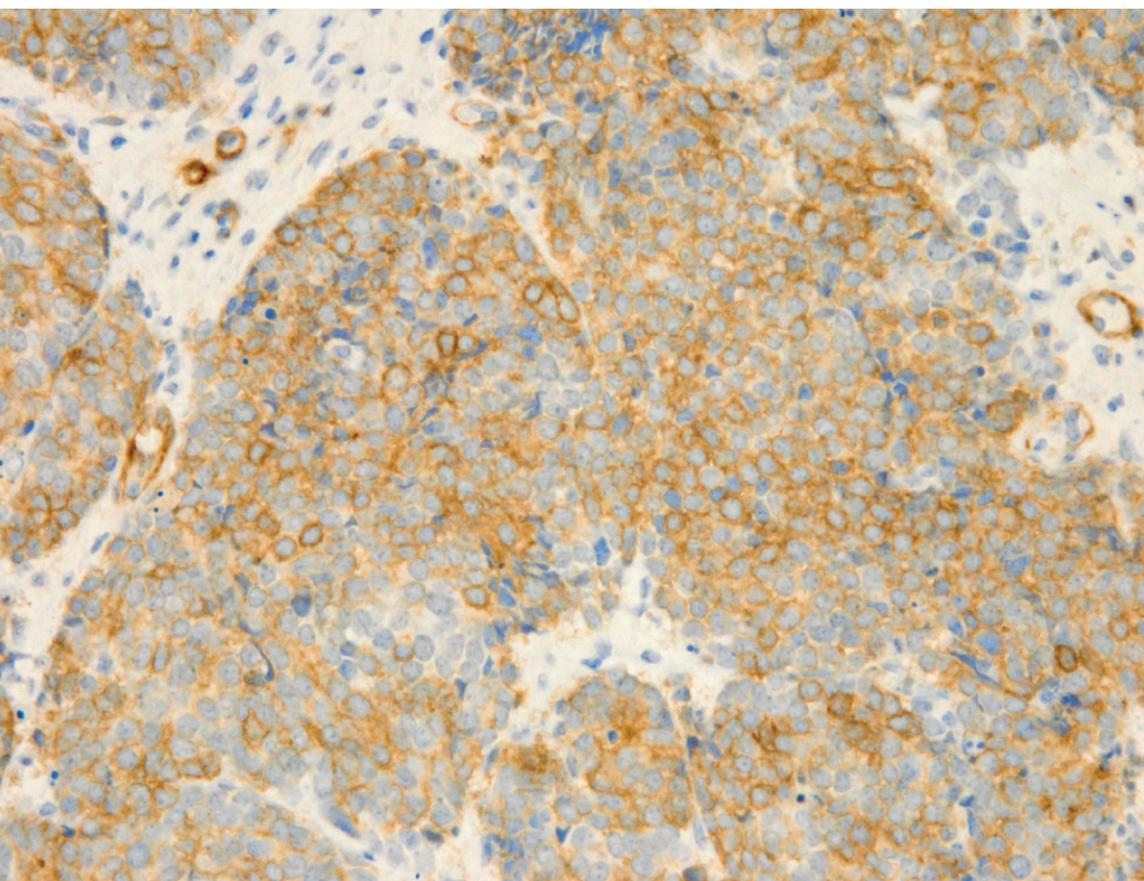


Фото 34

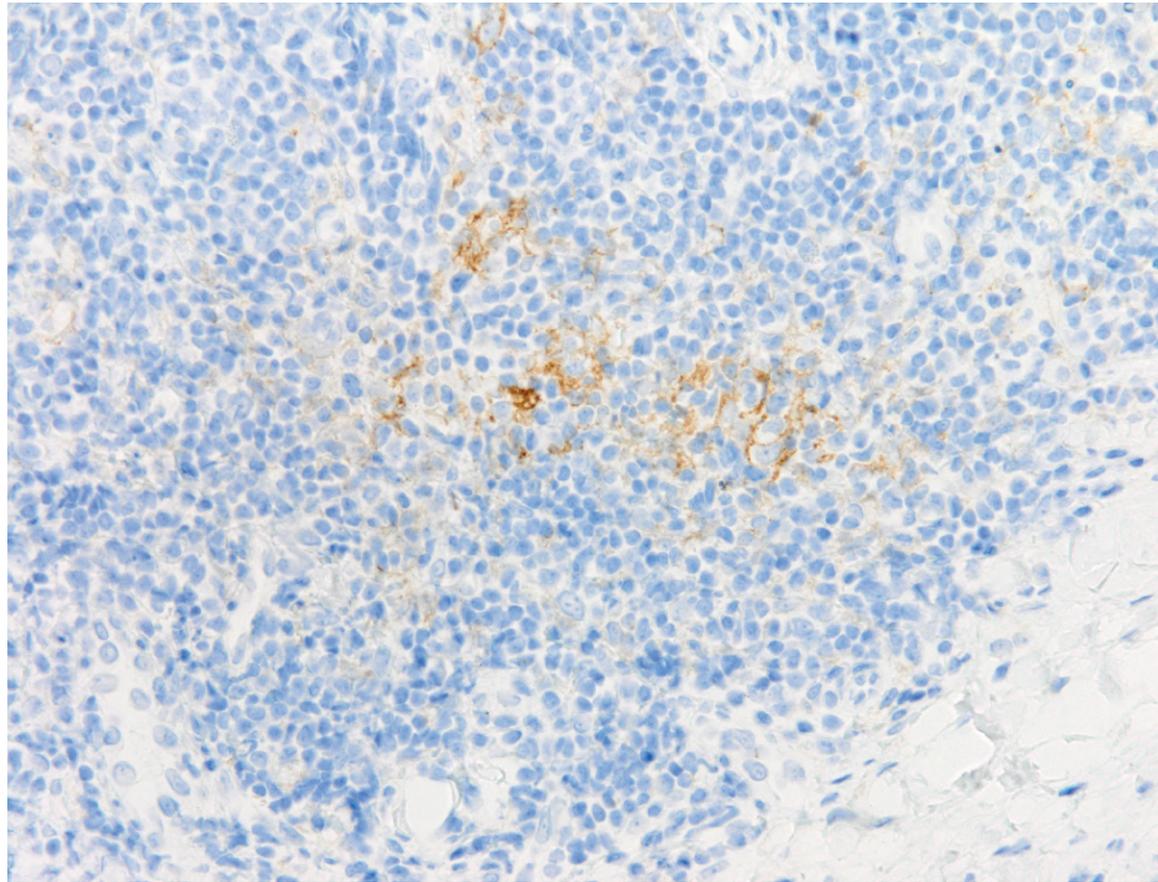
SSTR-2A

Умеренная, неполная мембранная реакция в большинстве клеток опухоли (2+). Увеличение 400х.

Фото 35
PD-L1

Мембранная экспрессия маркера
в части клеток опухоли. TPS менее 1%.
Увеличение 400х.

Заключение повторного исследования: в данном клиническом наблюдении морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли кожи позволяет подтвердить диагноз карциномы Меркеля с позитивных ИГХ статусом рецепторов соматостатина 2А типа (фото 34).



КОДИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кодирование осуществляется в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем:

C44	Другие злокачественные новообразования кожи
C44.0	Кожи губы
C44.1	Кожи века, включая спайку век
C44.2	Кожи уха и наружного слухового прохода
C44.3	Кожи других и неуточнённых частей лица
C44.4	Кожи волосистой части головы и шеи
C44.5	Кожи туловища
C44.6	Кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса
C44.7	Кожи нижней конечности, включая тазобедренную область
C44.8	Поражения кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C44.9	Злокачественные новообразования кожи неуточненной области

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Морфологическая диагностика карциномы Меркеля проводится в соответствии с критериями Международной гистологической классификации опухолей кожи ВОЗ, 4-е издание которой опубликовано в 2018 году – код 8247/3^[30].

Клетки, из которых развивается карцинома Меркеля, остаются до сих пор неизвестными. Обнаружение нейроэндокринных гранул в трабекулярной карциноме (название карциномы Меркеля на тот период времени) позволило сделать вывод, что опухоль развивается из нормальных клеток Меркеля. Но это предположение на сегодняшний день подвергается сомнению, а к альтернативным гистогенетическим предшественникам относят полипотентные стволовые клетки кожи.

Морфологическая диагностика карциномы Меркеля включает в себя детальное гистологическое

исследование с последующей обязательной иммуногистохимической верификацией диагноза. При гистологическом исследовании карциномы Меркеля чаще всего дифференцируют с лимфомой, мелкоклеточным раком легкого, реже – с меланомой, примитивной нейроэктодермальной опухолью (PNET).

При стандартном гистологическом исследовании биопсийного/операционного материала опухоль часто определяется как узел солидного строения, расположенный в дерме, часто в глубоких слоях дермы с прорастанием в подкожную жировую клетчатку (фото 35). В редких случаях комплексы опухоли можно видеть в эпидермисе (эпидермотрофическая карцинома Меркеля). Небольшое число случаев первичного нейроэндокринного рака кожи может быть ассоциировано с плоскоклеточным раком или, очень редко, с базальноклеточным раком придатков кожи.

Фото 35

Узел солидного строения, расположенный в дерме с распространением в подкожную жировую клетчатку. Связь с эпидермисом отсутствует. Увеличение 100х. Окраска гематоксилин-эозином.



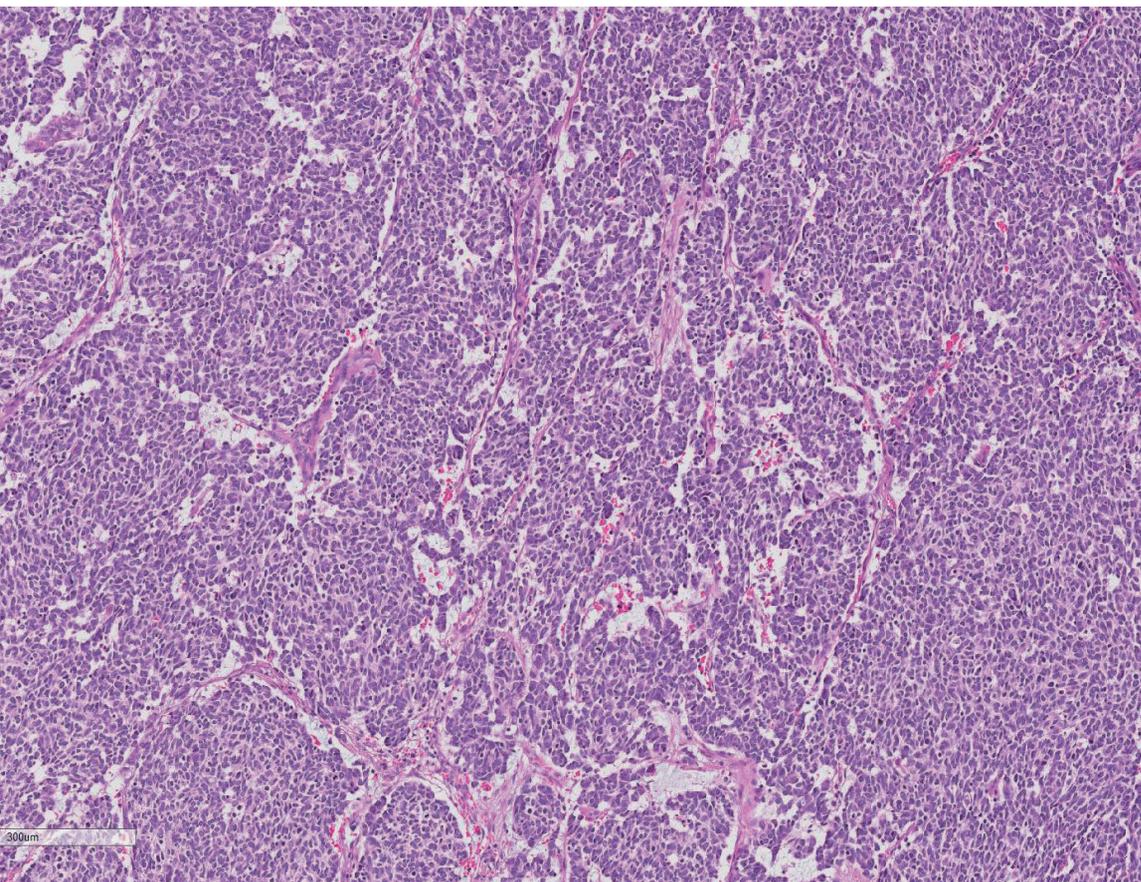


Фото 36

Опухоль имеет мелкокруглоклеточное строение и солидный тип роста. Увеличение 200х. Окраска гематоксилин-эозином.

Клетки опухоли чаще всего имеют небольшие размеры, округлую форму и узкий ободок цитоплазмы (фото 36). В части случаев клетки опухоли могут иметь промежуточный или даже крупный размер. Ядра клеток округлые, гиперхромные, содержат гранулярный хроматин по типу «соль и перец».

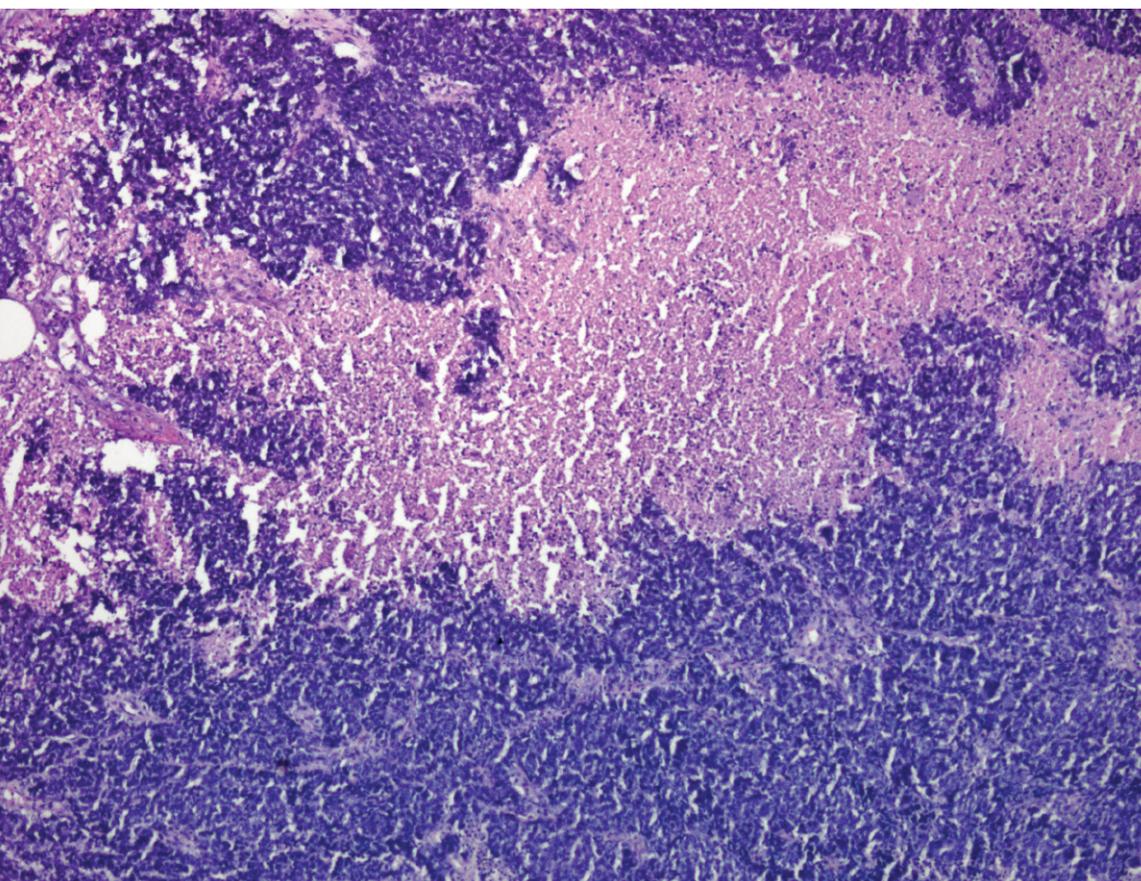
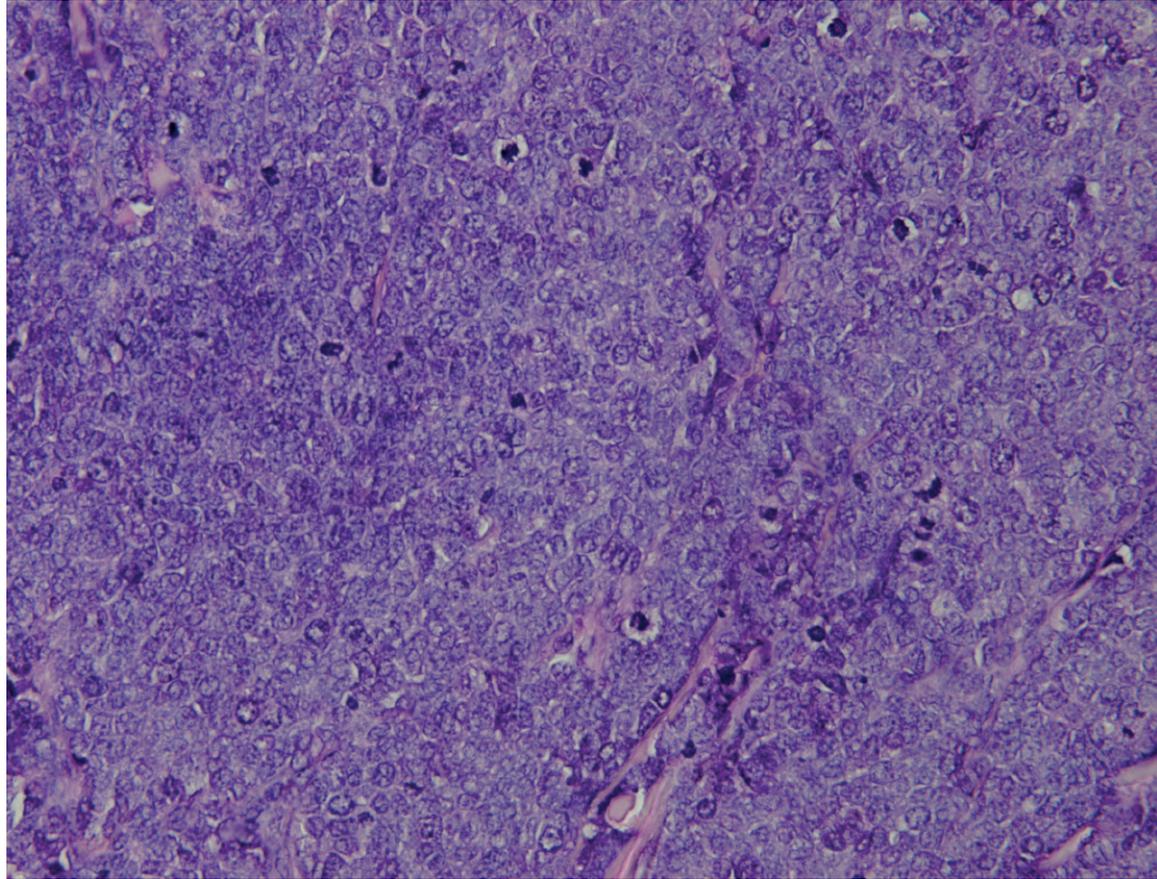


Фото 37а

Обширные некрозы в опухоли. Увеличение 200х. Окраска гематоксилин-эозином.

Фото 376

Многочисленные митозы в опухоли.
Увеличение 400х. Окраска
гематоксилин-эозином.



Морфологические варианты карциномы Меркеля, описанные V. Gould и включающие трабекулярный (фото 38), промежуточный (фото 39) и мелкоклеточный (фото 40) подтипы, отражают особенности гистологического строения опухоли.

Трабекулярный подтип, который впервые описан Toker в 1972 году, встречается редко (10%) и характеризуется менее агрессивным клиническим течением.

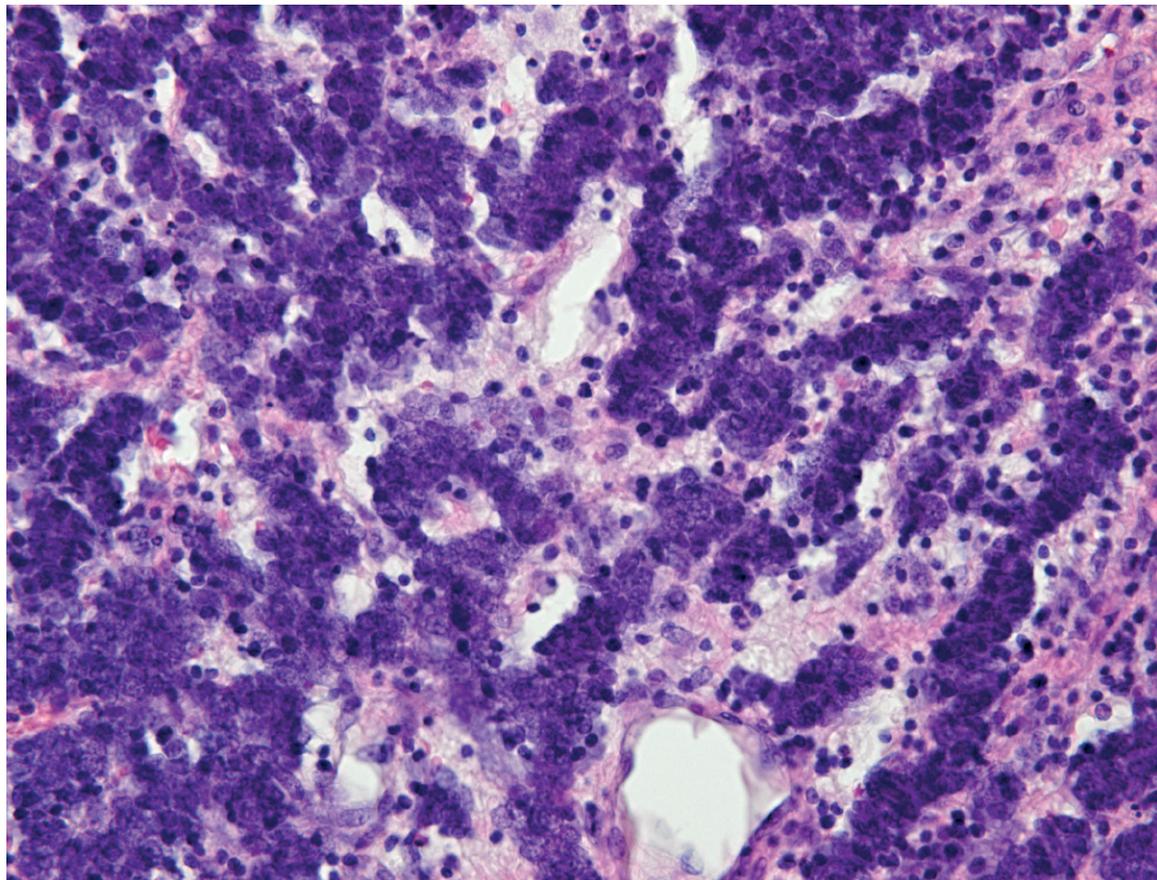


Фото 38

Трабекулярный подтип строения
карциномы Меркеля. Увеличение 400х.
Окраска гематоксилин-эозином.

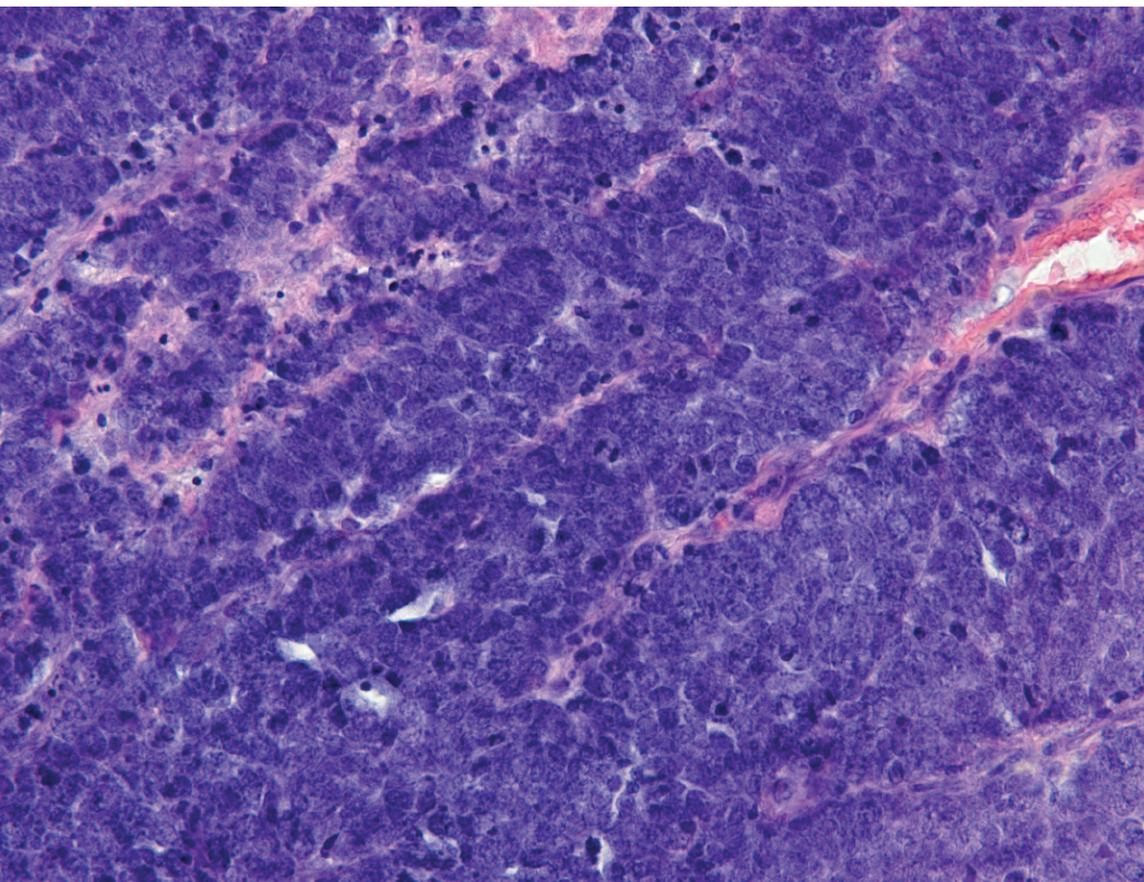


Фото 39

Промежуточный подтип карциномы Меркеля. Увеличение 400х. Окраска гематоксилин-эозином.

Наиболее часто (80%) диагностируется промежуточный подтип карциномы Меркеля из клеток среднего размера, формирующих солидные пласты, иногда розеткоподобные структуры.

Мелкоклеточный подтип (10%) отличается наиболее агрессивным биологическим поведением.

Как правило, данная классификация носит информационный характер и не используется патологами для постановки диагноза и написания заключения. Необходимым условием подтверждения диагноза карциномы Меркеля является иммуногистохимическое исследование.

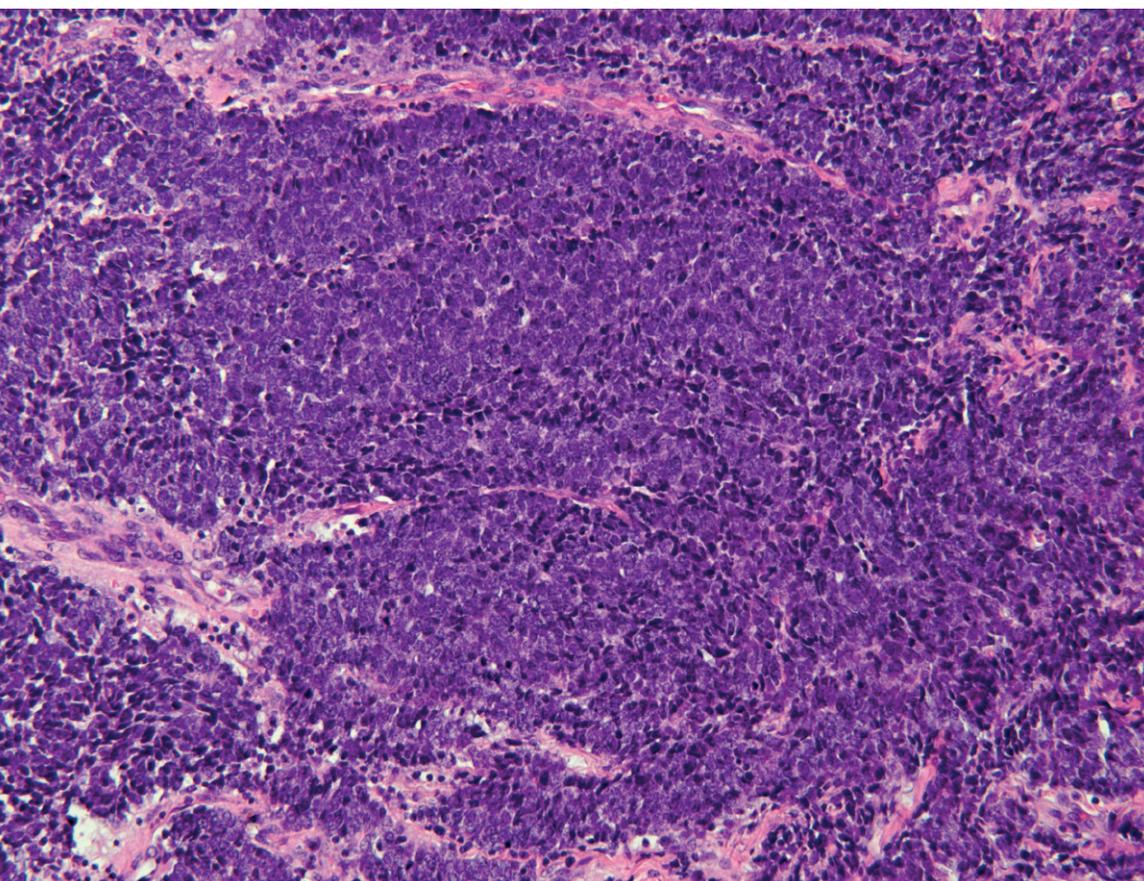


Фото 40

Мелкоклеточный подтип карциномы Меркеля. Увеличение 200х. Окраска гематоксилин-эозином.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Фото 41

Парануклеарная и "dot-like" экспрессия цитокератина 20 (ЦК20) в клетках опухоли. Увеличение 600х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании карцинома Меркеля демонстрирует экспрессию как эпителиальных, так и нейроэндокринных маркеров.

ИГХ исследование проводят с применением специфических антител к маркерам эпителиальной дифференцировки – цитокератину (ЦК) АЕ1/3, ЦК18, ЦК20, маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А (ХрА), синаптофизину (Син), CD56 и антигену клеточной пролиферации Ki-67.

Для карциномы Меркеля специфичным и чувствительным ИГХ маркером является ЦК20 (фото 41 и 42), который в настоящее время считается «золотым стандартом» морфологической диагностики данного типа опухоли и выявляется в цитоплазме опухолевых

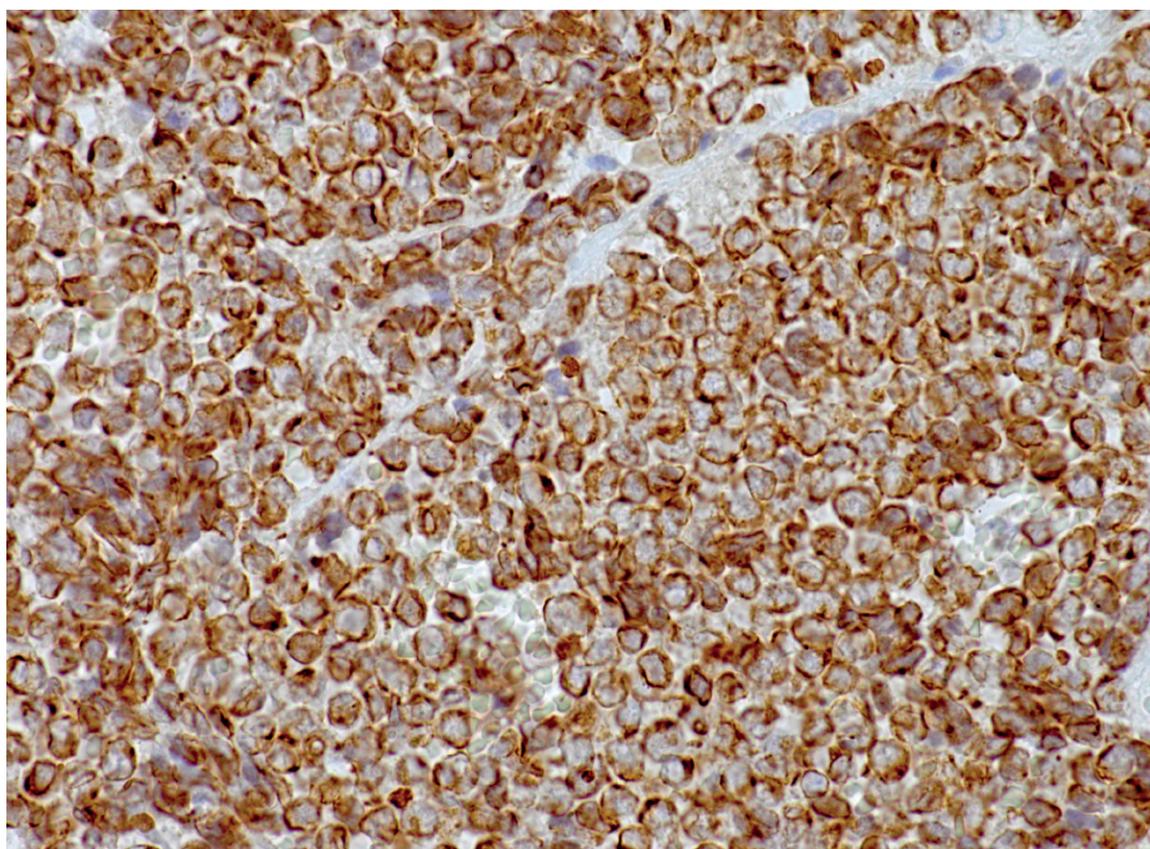
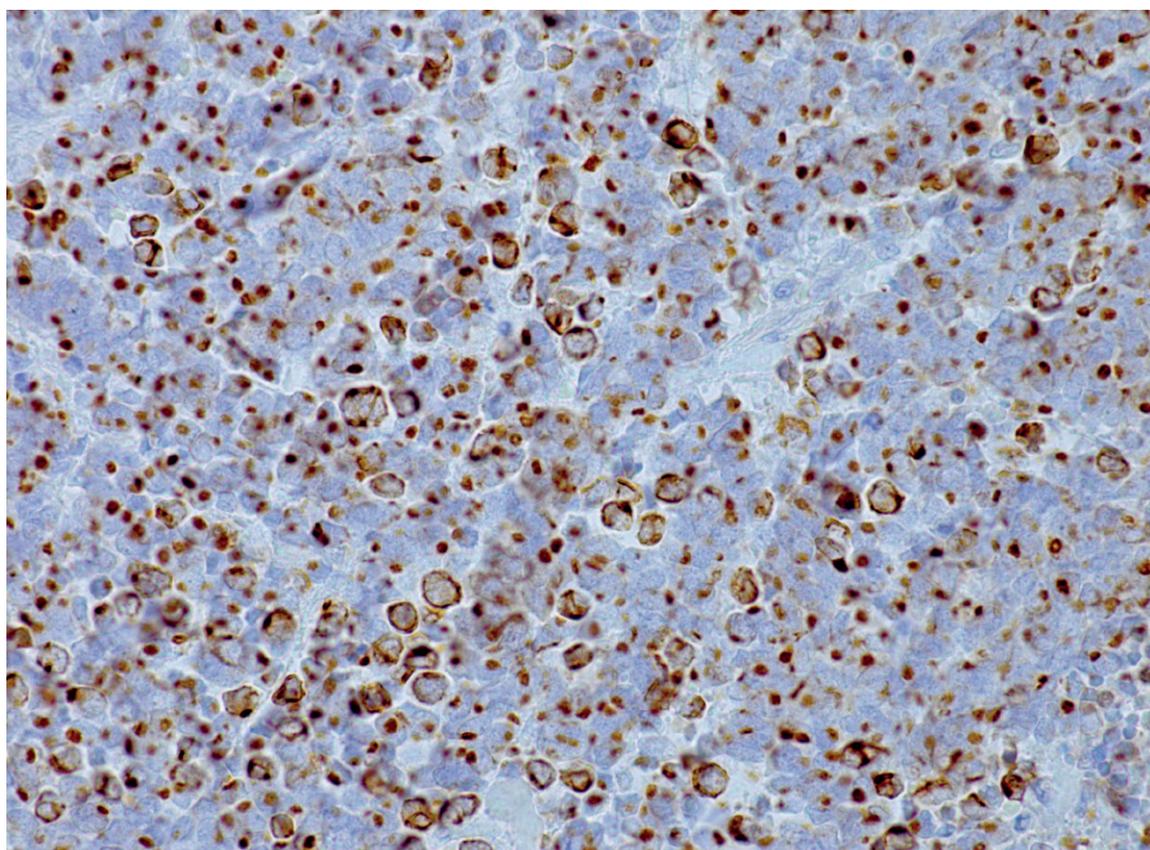


Фото 42

Диффузная цитоплазматическая экспрессия ЦК20 в клетках опухоли. Увеличение 600х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

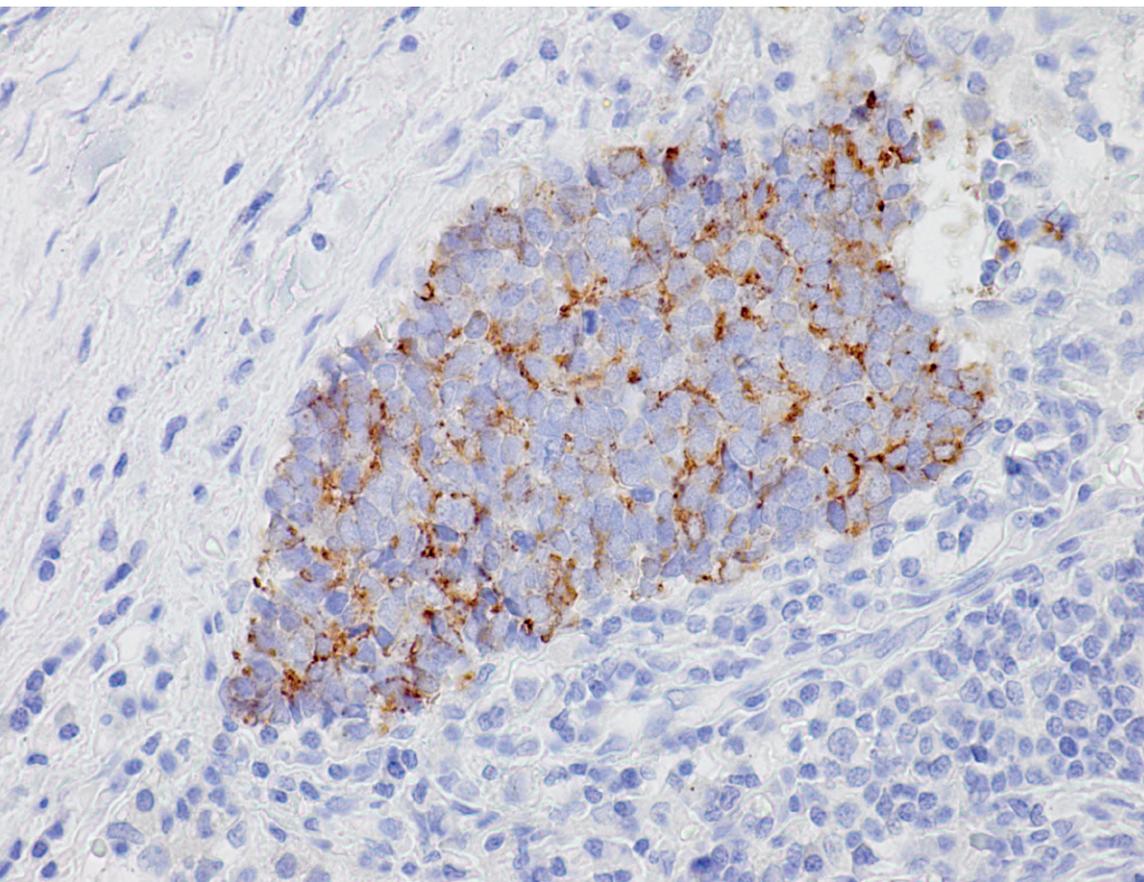


Фото 43

Слабая цитоплазматическая и "dot-like" экспрессия хромогранина А в клетках опухоли. Увеличение 600х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

клеток в виде характерной точечной (dot-like) или парануклеарной реакции.

ЦК20 – низкомолекулярный цитокератин, экспрессия которого в нормальной ткани встречается в эпителии желудочно-кишечного тракта, мочевого тракта, а также клетках Меркеля.

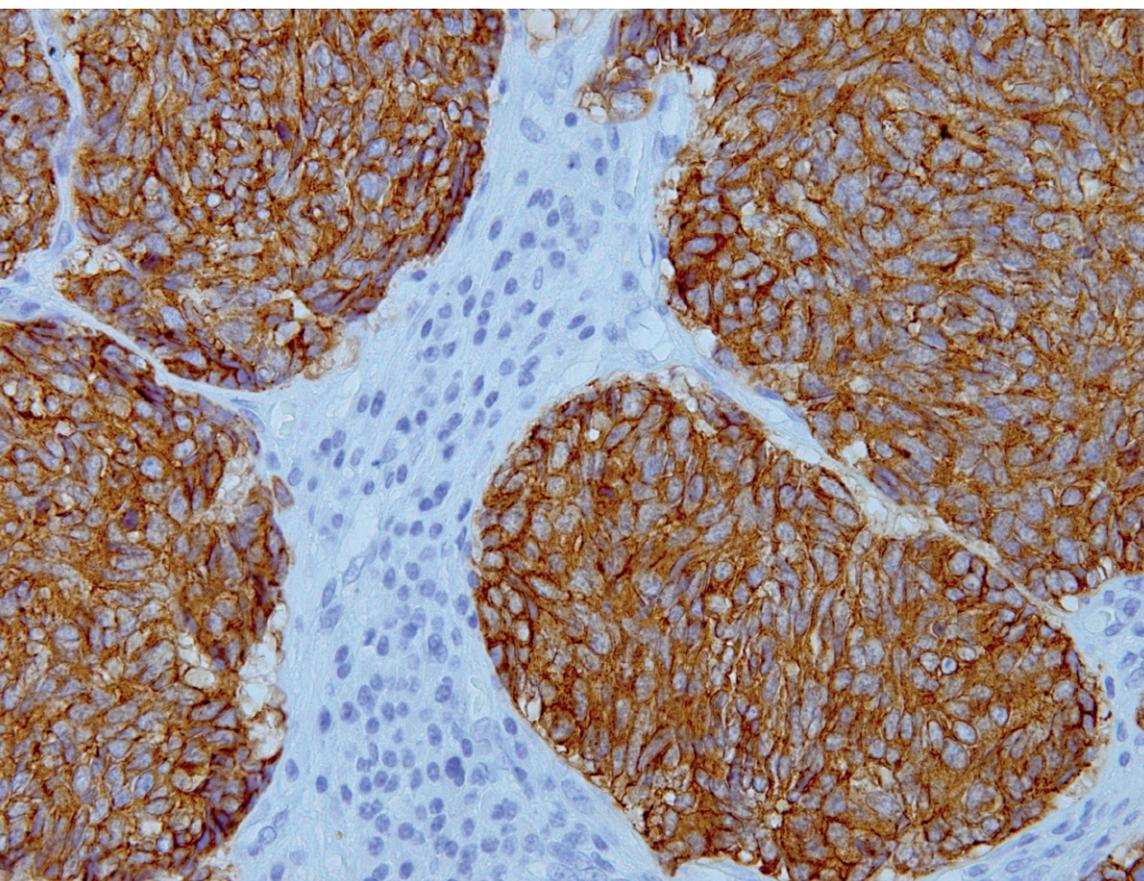


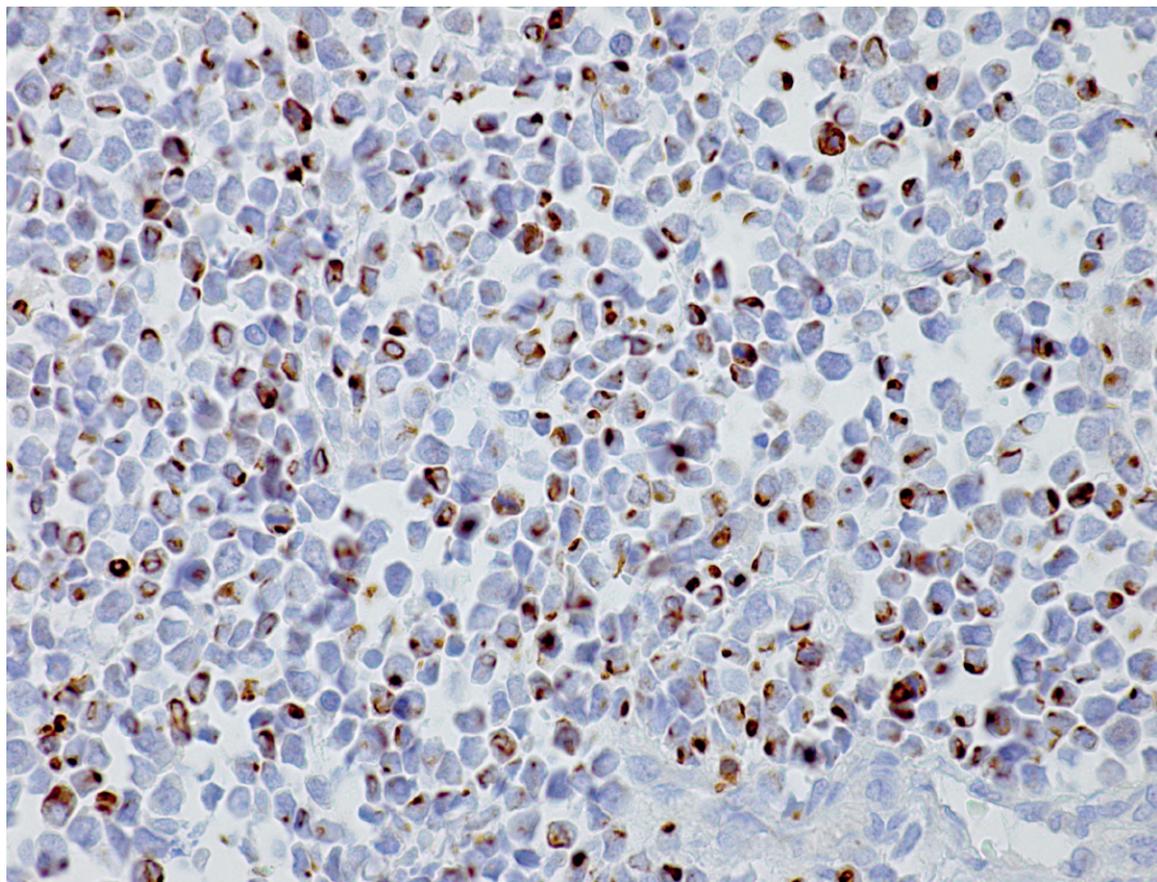
Фото 44

Диффузная экспрессия синаптофизина в клетках опухоли. Увеличение 400х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

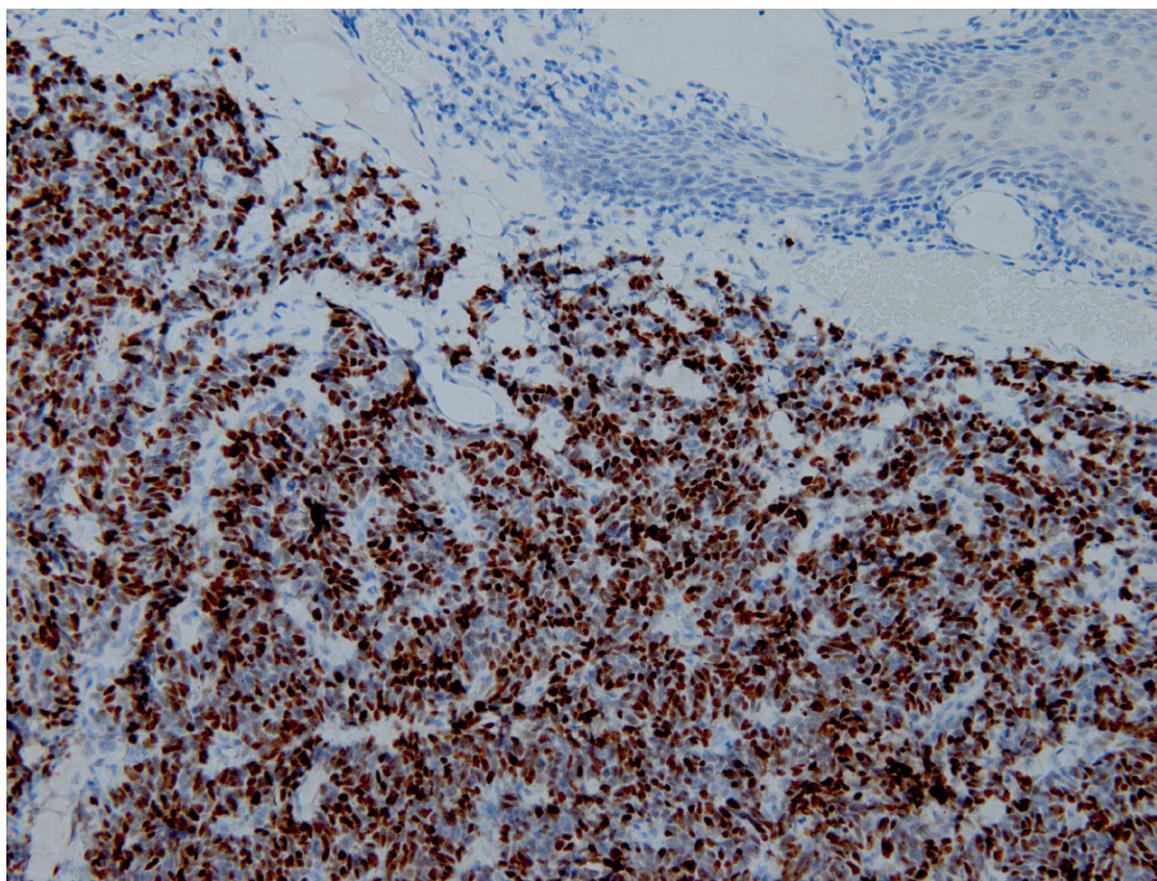
Маркеры нейроэндокринной дифференцировки хромогранин А и синаптофизин выявляются в клетках карциномы Меркеля в большинстве случаев и служат, наряду с ЦК20, одним из основных параметров, подтверждающих диагноз (фото 43 и 44). Экспрессия хромогранина А часто бывает слабой, точечной или совсем отсутствует.

Фото 45

Парануклеарная экспрессия белка нейрофиламентов в клетках опухоли. Увеличение 400х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.



В сложных диагностических случаях, когда не выявляется ЦК20 или основные нейроэндокринные маркеры хромогранин А и синаптофизин демонстрируют очень слабую иммунореактивность, дополнительным важным маркером является белок нейрофиламентов (NFP) (фото 45), а также новый чувствительный общий нейроэндокринный маркер – INSM1 (инсулинома-ассоциированный белок 1) (фото 46).

**Фото 46**

Ядерная экспрессия INSM1 в клетках опухоли. Увеличение 200х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

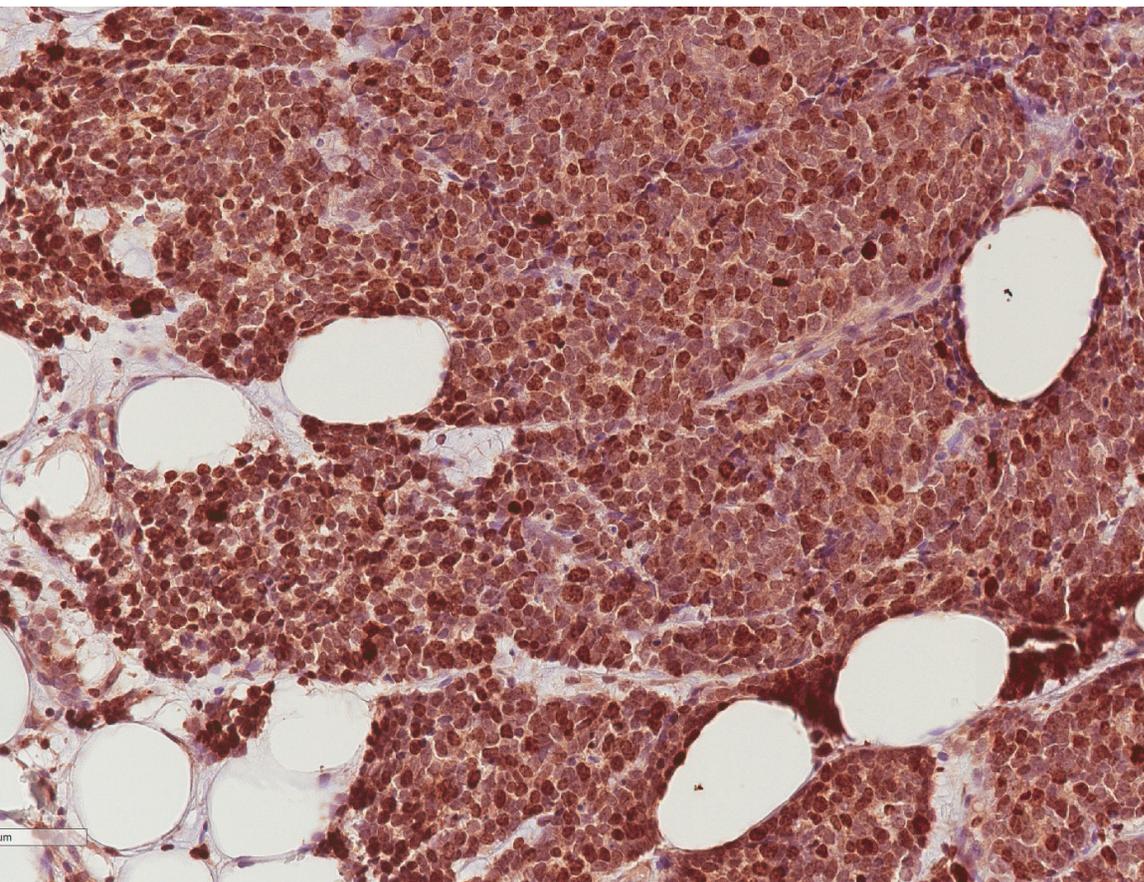


Фото 47

Высокий индекс Ki-67 в клетках опухоли. Увеличение 100х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

Индекс пролиферативной активности (индекс Ki-67) опухолевых клеток у пациентов, страдающих КМ, как правило, очень высокий (фото 47 и 48), часто достигающий 70-80%.

В настоящее время разработаны и внедрены в практическую диагностику КМ ещё дополнительные маркеры, которые расширили современные возможности ИГХ анализа и включают определение экспрессии рецепторов соматостатина 2А типа, а также большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля.

Для ИГХ анализа экспрессии рецепторов соматостатина используют моноклональные антитела к SSTR2A (клон EP149). При оценке иммунореактивности учитывается только мембранное окрашивание опухолевых клеток.

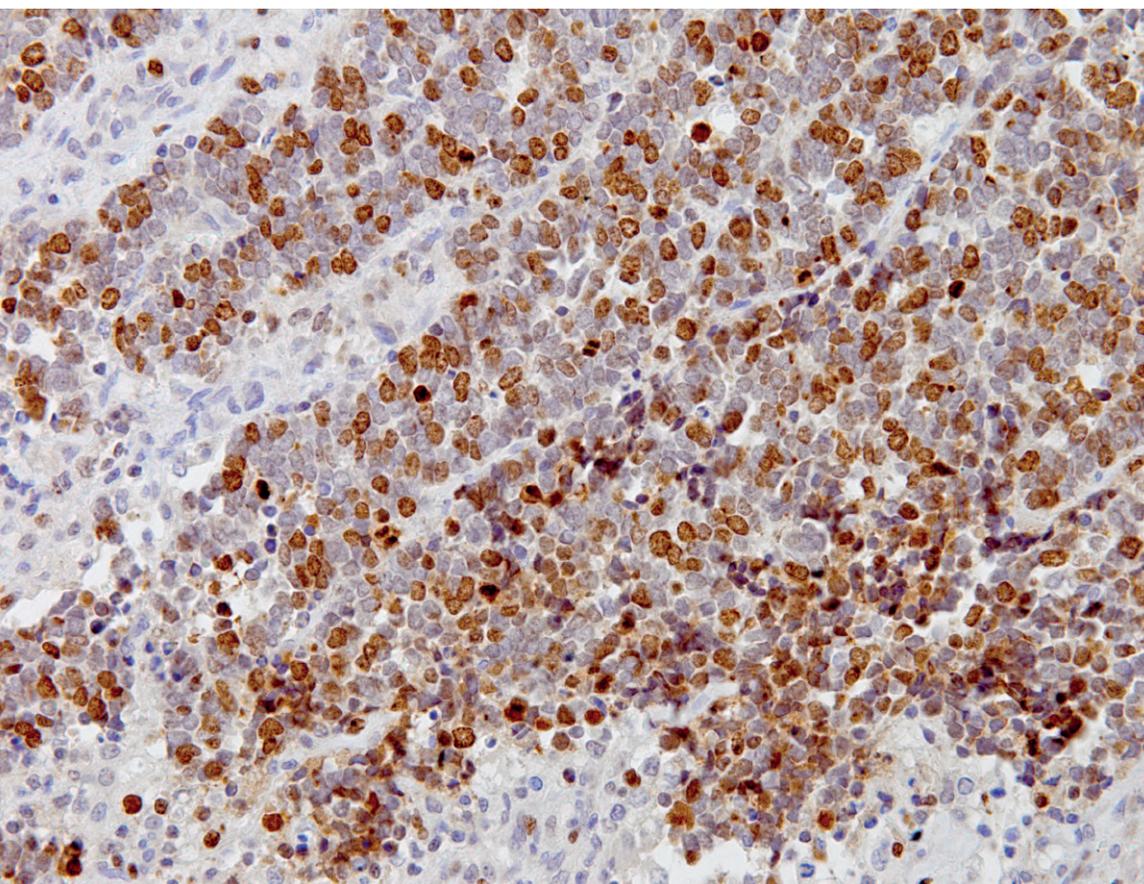


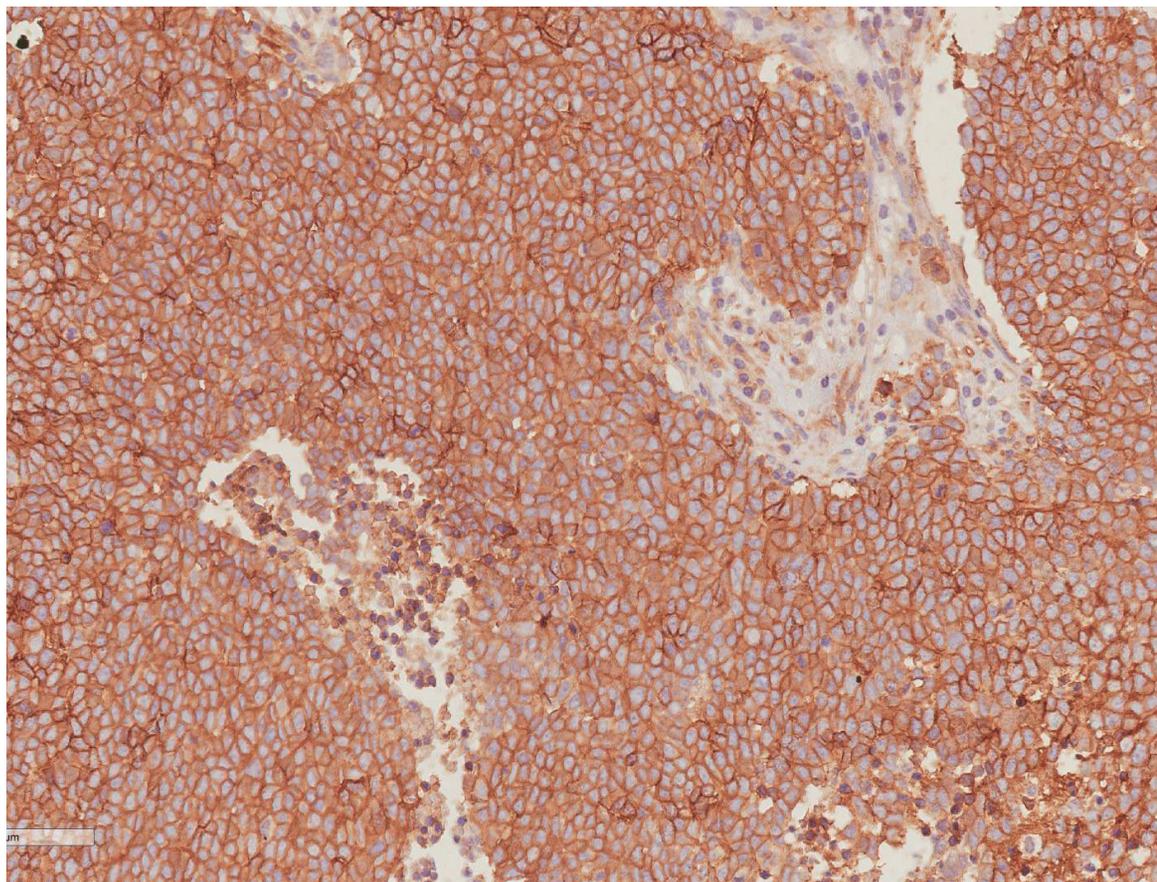
Фото 48

Ядерное окрашивание с антителами к антигену Ki-67 демонстрирует примерно 70% клеток опухоли. Увеличение 400х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

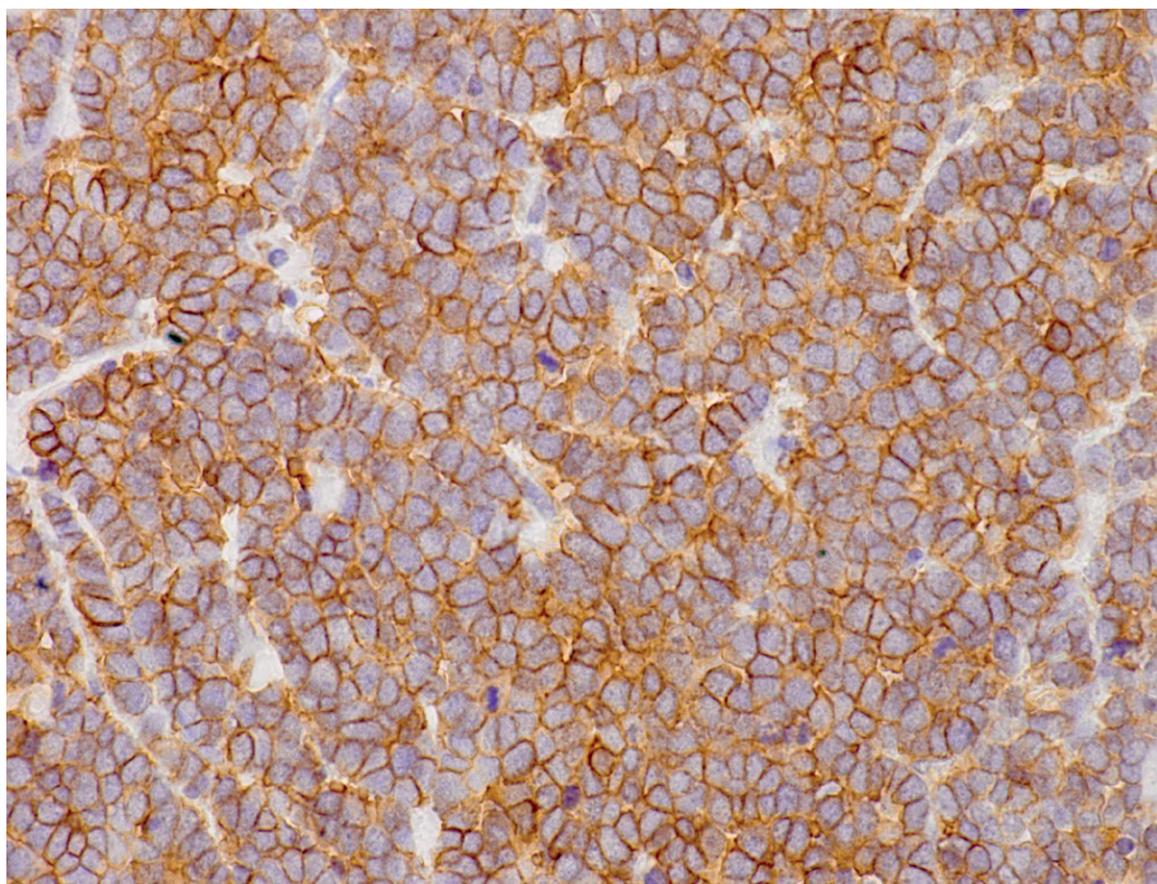
Фото 49

Большинство клеток опухоли демонстрирует экспрессию рецепторов соматостатина 2А типа (SSTR-2A). Увеличение 400х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

Реакция считается негативной (0) при отсутствии окрашивания и позитивной (+) при окрашивании более 10% опухолевых клеток. При этом позитивную иммунореактивность оценивают как «1+» при слабом окрашивании мембран, наблюдаемом при большом увеличении микроскопа (x400), «2+» – при сильном, но неполном мембранном окрашивании и «3+» при сильном окрашивании всей мембраны опухолевых клеток (фото 49 и 50). Оценка реакции «2+/3+» соответствует высокому уровню экспрессии рецепторов, коррелирующему с ответом опухоли на терапию аналогами соматостатина, и «0/1+» – низкому уровню иммунореактивности и отсутствию убедительных данных, что опухоль экспрессирует достаточно рецепторов для «таргетной» терапии.

**Фото 50**

Сильная полная мембранная экспрессия рецепторов SSTR-2A в клетках опухоли (3+). Увеличение 600х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.



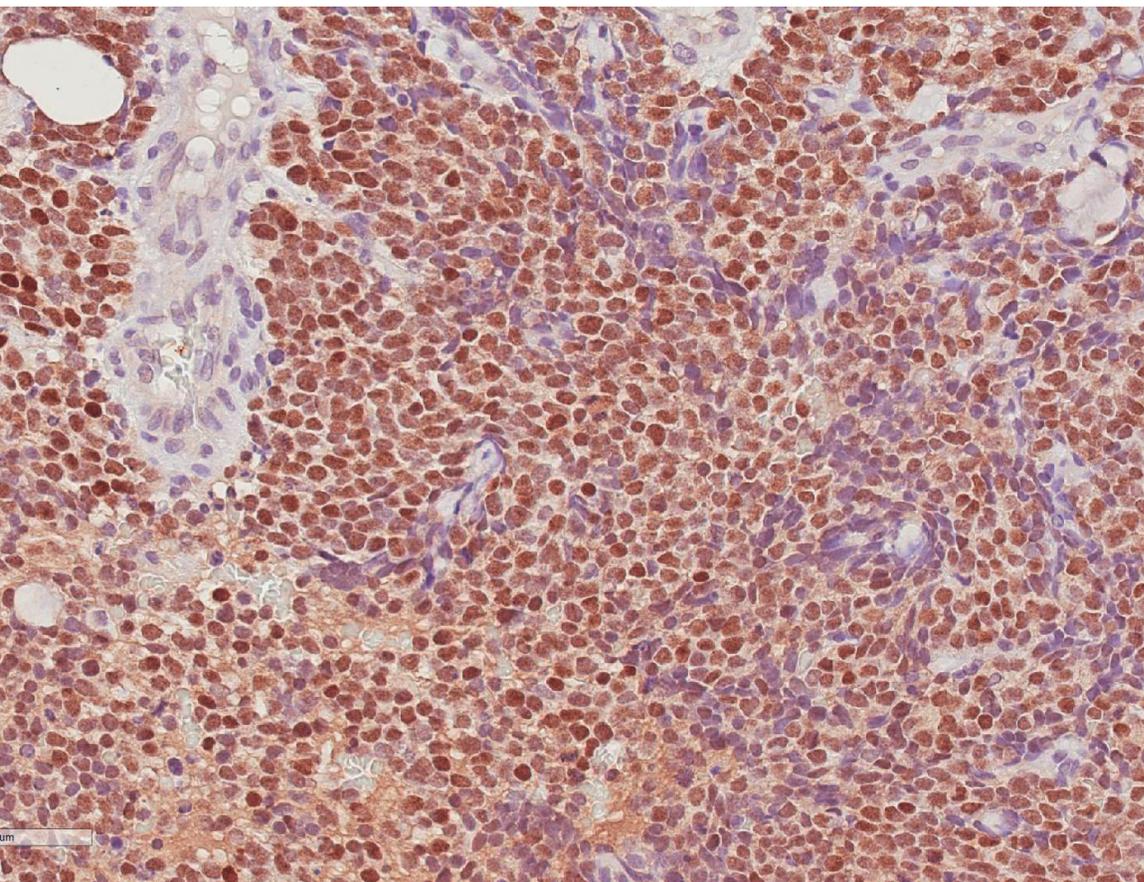


Фото 51

Ядерная экспрессия большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV LTA) в части клеток опухоли. Увеличение 100х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

При ИГХ анализе экспрессии полиомавируса карциномы Меркеля с использованием моноклональных антител против большого Т-антигена клеток Меркеля (MCPyV LTA, клон CM2B4) показана специфическая ядерная иммунореактивность в клетках опухоли (фото 51). Экспрессия считается позитивной при выявлении окрашенных ядер опухолевых клеток различной интенсивности и оценивается с учётом количества антиген-позитивных клеток. Ядерная экспрессия в опухоли MCPyV LTA демонстрировала связь с более благоприятным прогнозом заболевания (фото 52).

Для проведения дифференциальной диагностики карциномы Меркеля с метастазами мелкоклеточного рака лёгкого, В-клеточной лимфомой и в некоторых случаях с меланомой, в алгоритм ИГХ исследования добавляют определённый набор антител (таблица 2).

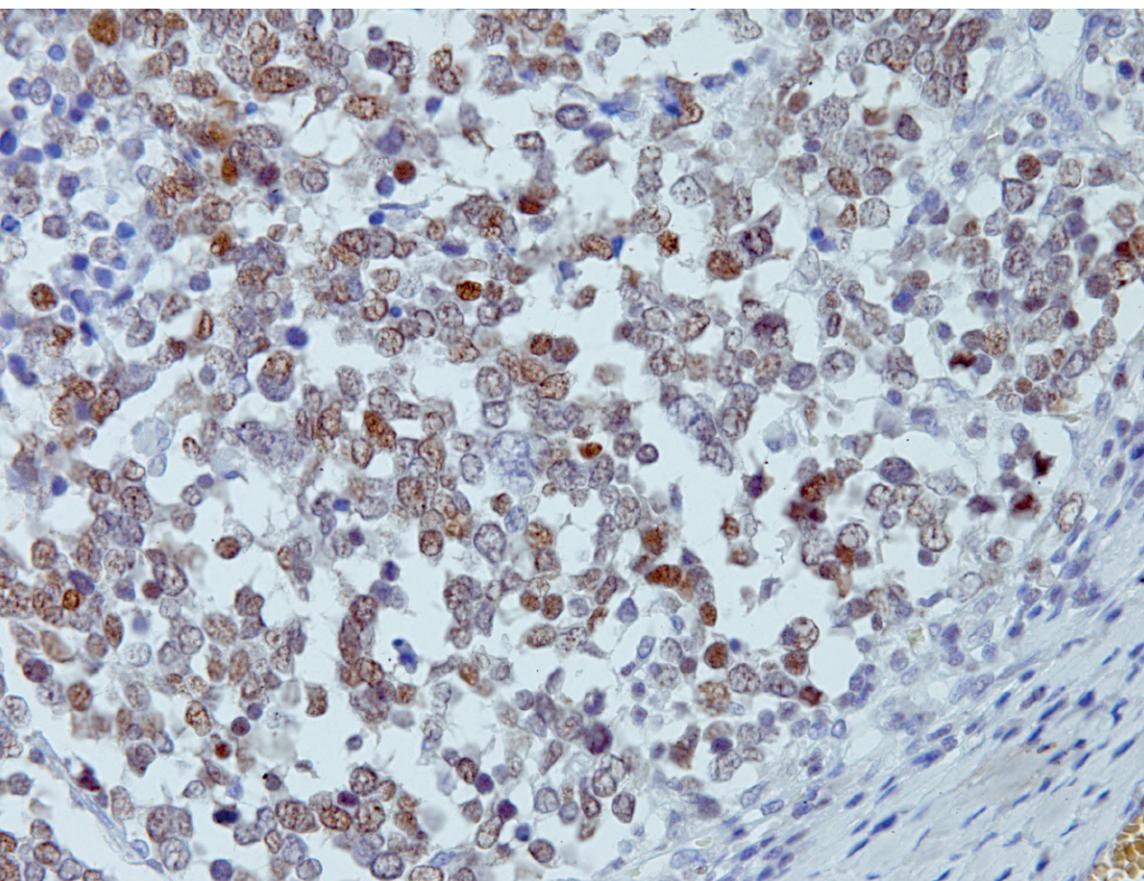


Фото 52

Разная интенсивность ядерной реакции при окрашивании моноклональными антителами CM2B4 к LTA MCPyV. Увеличение 400х. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера.

Таблица 2

Алгоритм ИГХ исследования при дифференциальной диагностике карциномы Меркеля.

Таким образом, ИГХ исследование является необходимым условием морфологической диагностики КМ и может быть разделено на обязательный этап с использованием базовых маркеров для подтверждения диагноза (ЦК20, ХрА и др.) или дифференциальной диагностики, и дополнительный этап с использованием маркеров лекарственной чувствительности и прогноза (SSTR2A, МСРyV LT).

	КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ	В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА	МЕЛАНОМА	МРЛ
Цитокератин 20	+	-	-	-
Виментин	-	+	+	-
Нейрофиламенты	+	-	-	-
Хромогранин А / Синаптофизин	+/-	-	-	+/-
НСЕ	+	-	-	+/-
S100	-	-	+	-
ОЛА	-	+	-	-
TTF-1	-	-	-	+

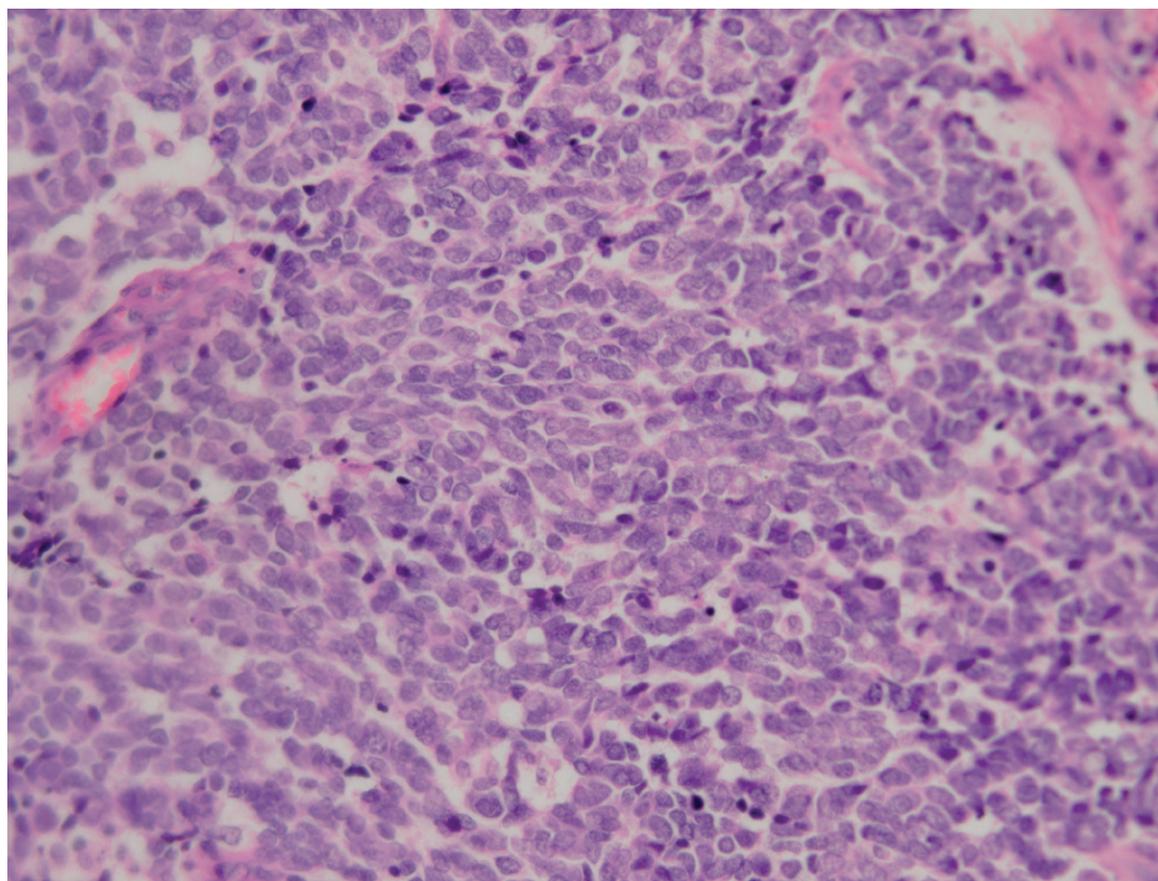
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3.

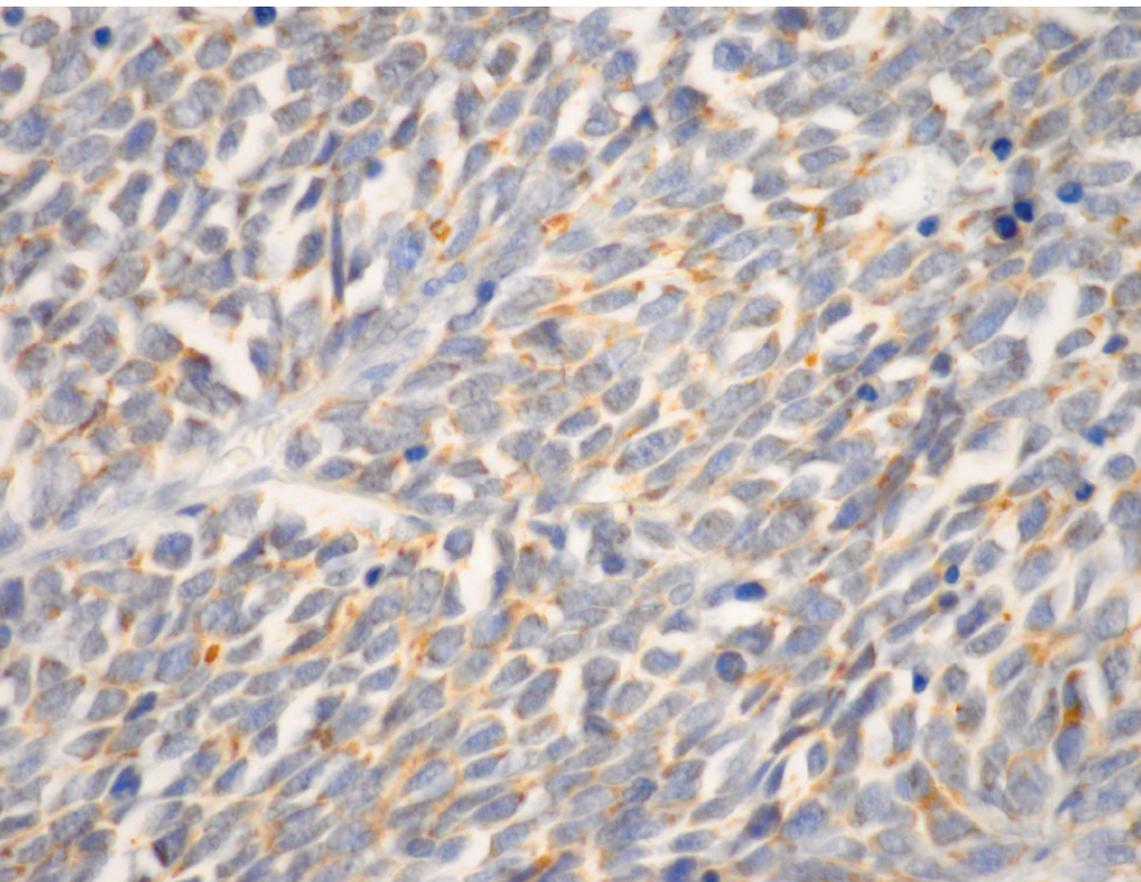
Пациент Т., М, 67 лет. Метастазы карциномы Меркеля в паховых и забрюшинных лимфатических узлах из невыявленного первичного очага.

Фото 53

Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Карцинома Меркеля нижней конечности. Опухоль мелкокруглоклеточной структуры, локализованная в глубоких слоях дермы с распространением на гиподерму. Увеличение 400х.





Иммуногистохимические особенности опухоли.

Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

Фото 54

Синаптофизин

Слабовыраженная экспрессия синаптофизина в клетках опухоли. Увеличение 400х

Состояние после биопсии левого пахового лимфатического узла в марте 2017. Гистологический диагноз: метастазы карциномы из клеток Меркеля. При ИГХ исследовании диагноз подтвержден, индекс Ki-67 составил 80%. Состояние после 6 курсов химиотерапии по схеме EP с полным эффектом.

Лечение завершено в августе 2017. Ремиссия. Прогрессирование в январе 2020 – образование в области левого голеностопного сустава, метастазы в паховых лимфатических узлах слева. Состояние после биопсии пахового лимфатического узла, иссечения образования кожи области левого голеностопного сустава в феврале 2020 (фото 53).

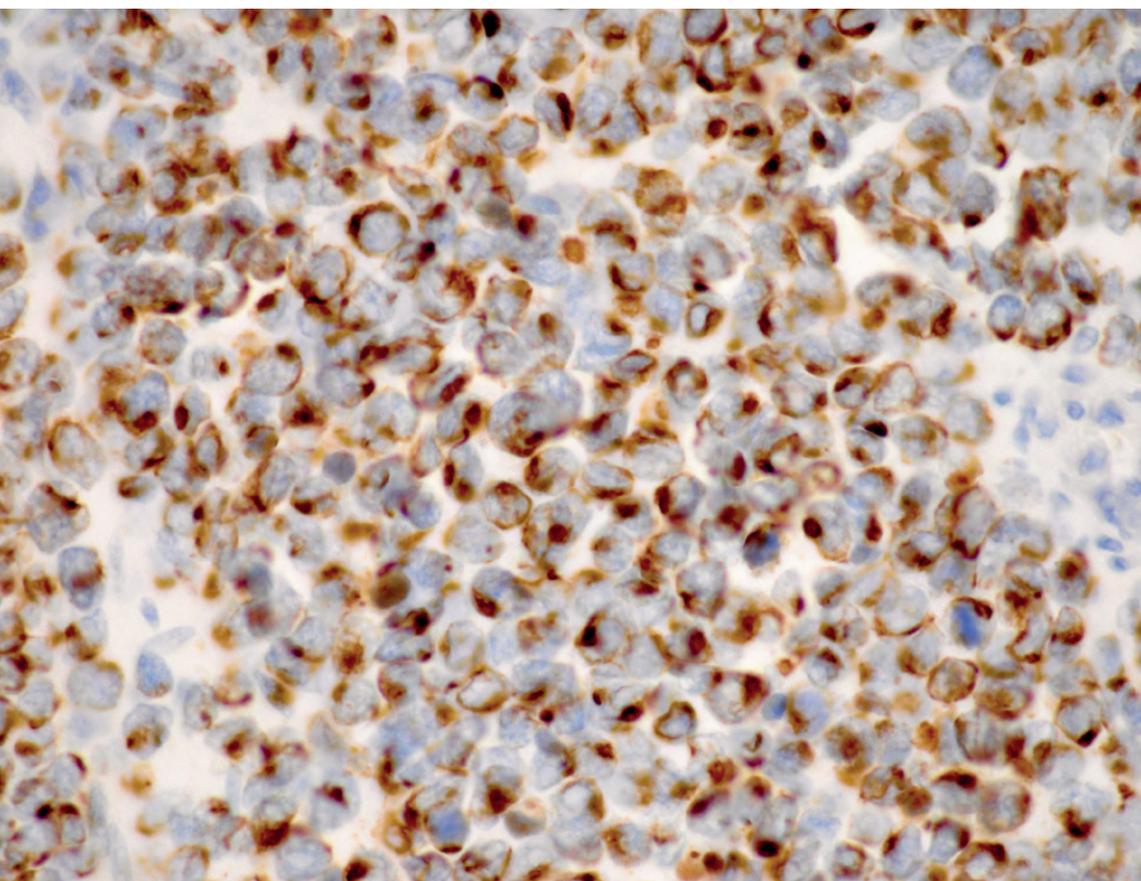


Фото 55

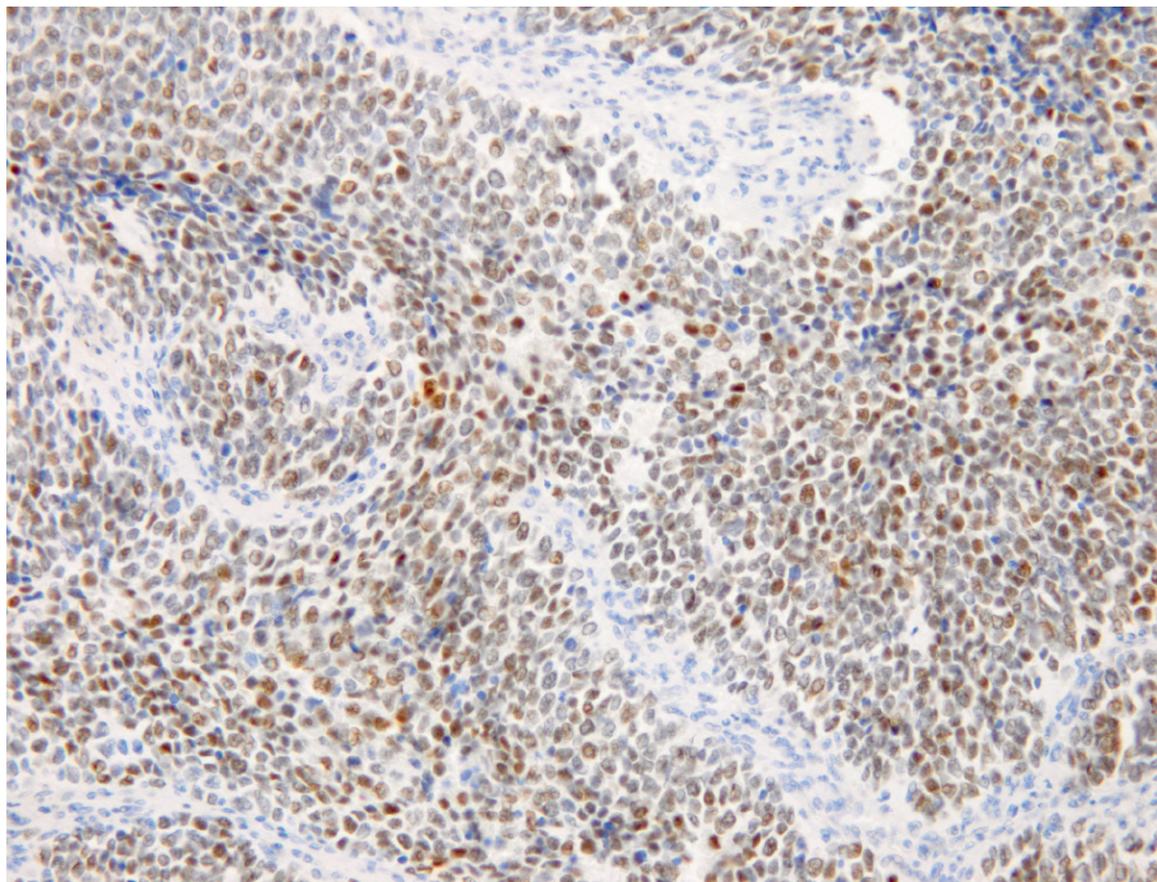
Цитокератин 20

Характерная парануклеарная экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли. Увеличение 600х.

Фото 56

МСРyV LT

Ядерная экспрессия большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля в большинстве клеток опухоли. Увеличение 200х.



При гистологическом и ИГХ исследовании подтвержден диагноз карциномы Меркеля (фото 54 и 55) с позитивным статусом большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля (МСРyV LT) (фото 56 и 57) и отсутствием экспрессии в белке p53 (фото 58).

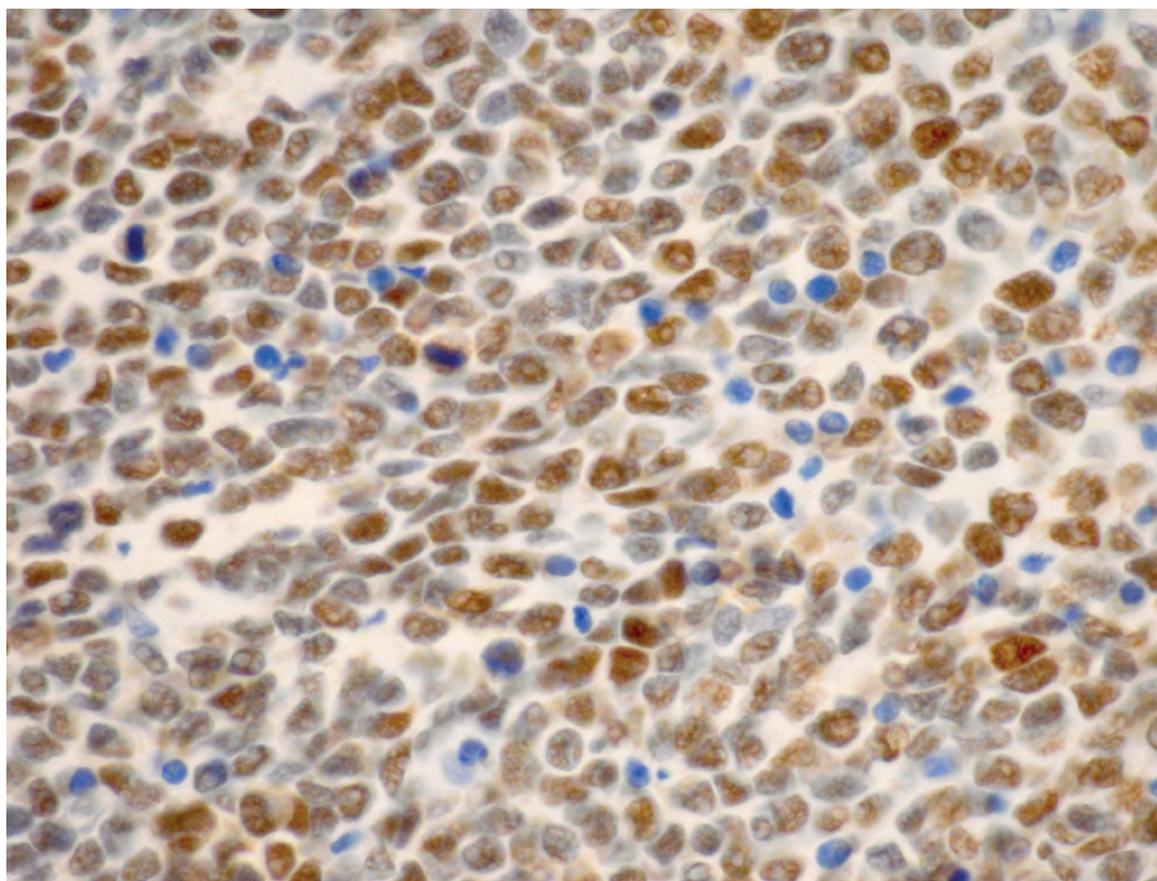
Прогрессирование заболевания по данным ПЭТ-КТ от марта 2020: наличие метастазов в забрюшинных, поддиафрагмальных лимфатических узлах с вращением в плевру и также диафрагму, метастазы в мягких тканях левой голени. В процессе химиотерапии, биотерапии. Состояние после 3 курсов химиотерапии ЕС с частичным эффектом.

Непереносимость полихимиотерапии. В процессе иммунотерапии анти-PD1/PDL1 с эффектом.

Фото 57

CM2B4

Интенсивное окрашивание ядер антителами CM2B4 к большому Т-антигену полиомавируса клеток Меркеля. Увеличение 600х.



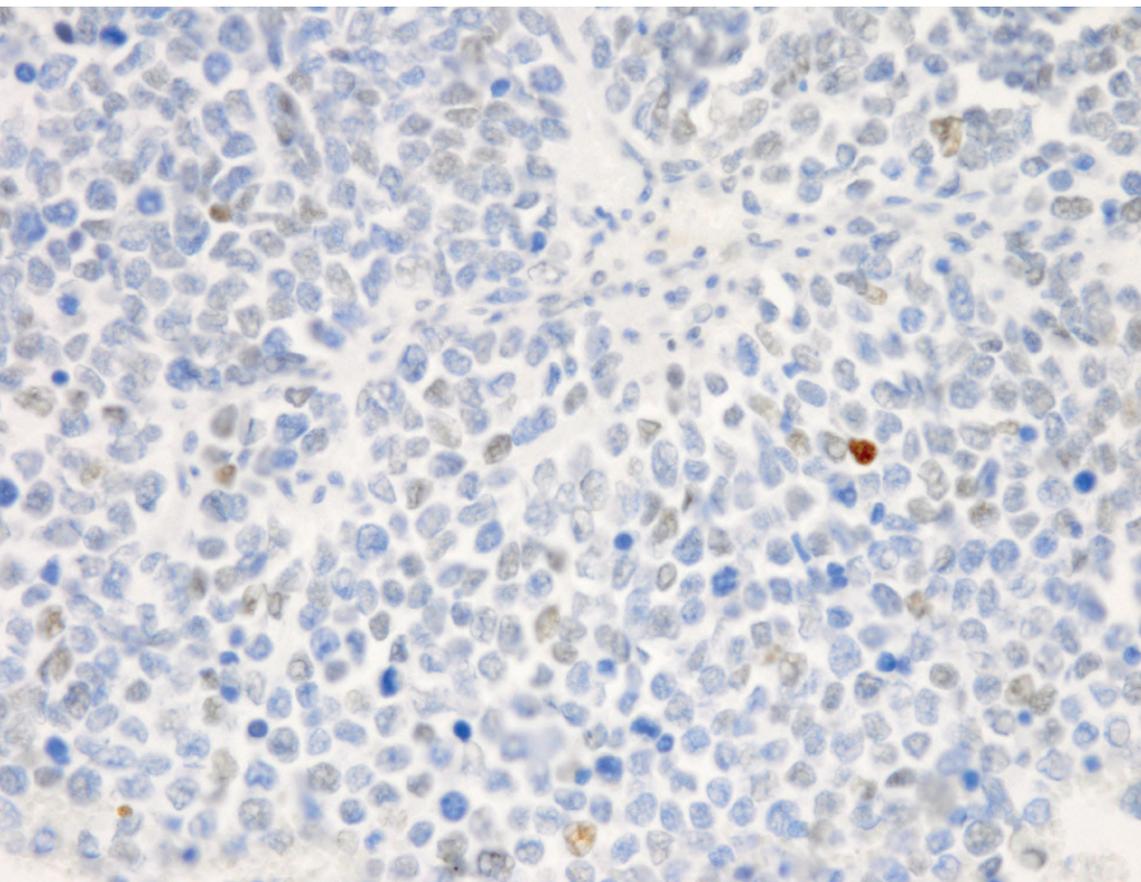
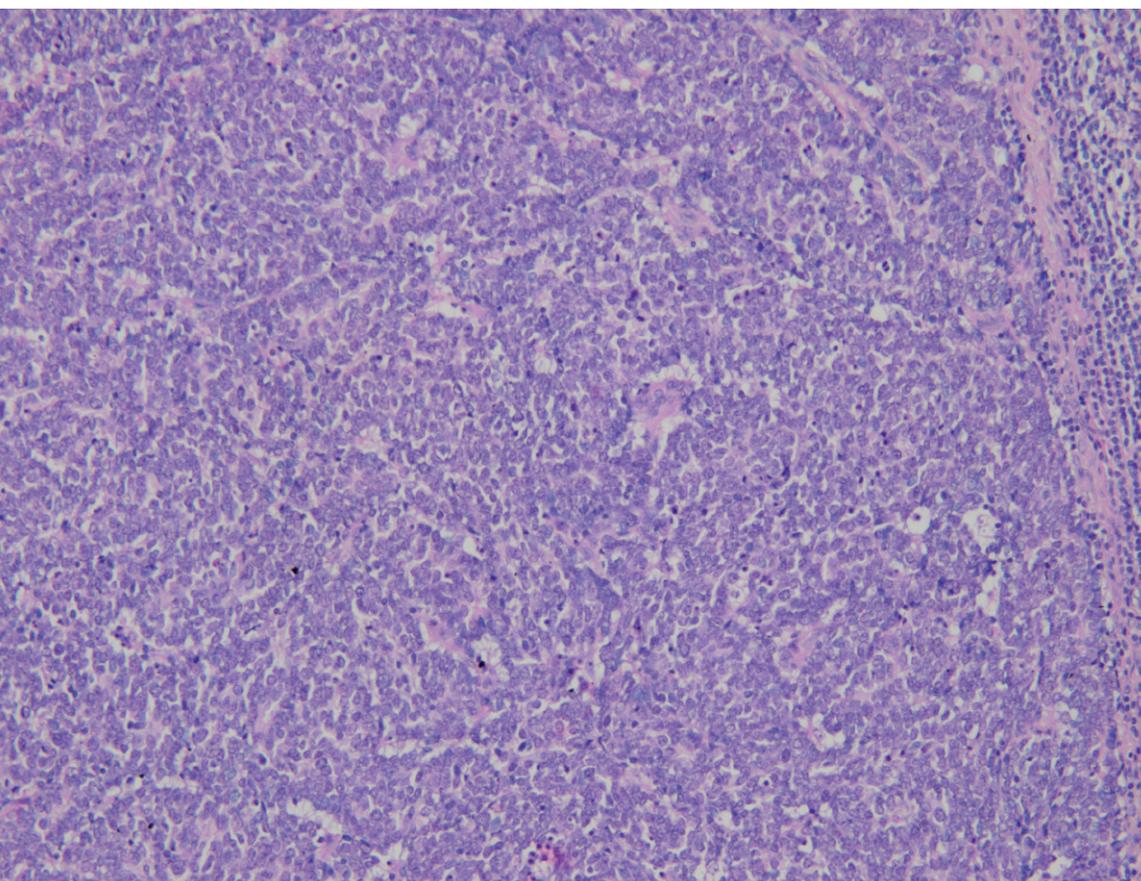


Фото 58

p53

Отсутствие экспрессии белка p53 в клетках опухоли (окрашены единичные ядра). Увеличение 400х.



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4.

Пациент Т., М, 64 года. Метастазы карциномы Меркеля без выявленного первичного очага в паховом лимфатическом узле справа (фото 59 и 60). Состояние после хирургического лечения.

Фото 59

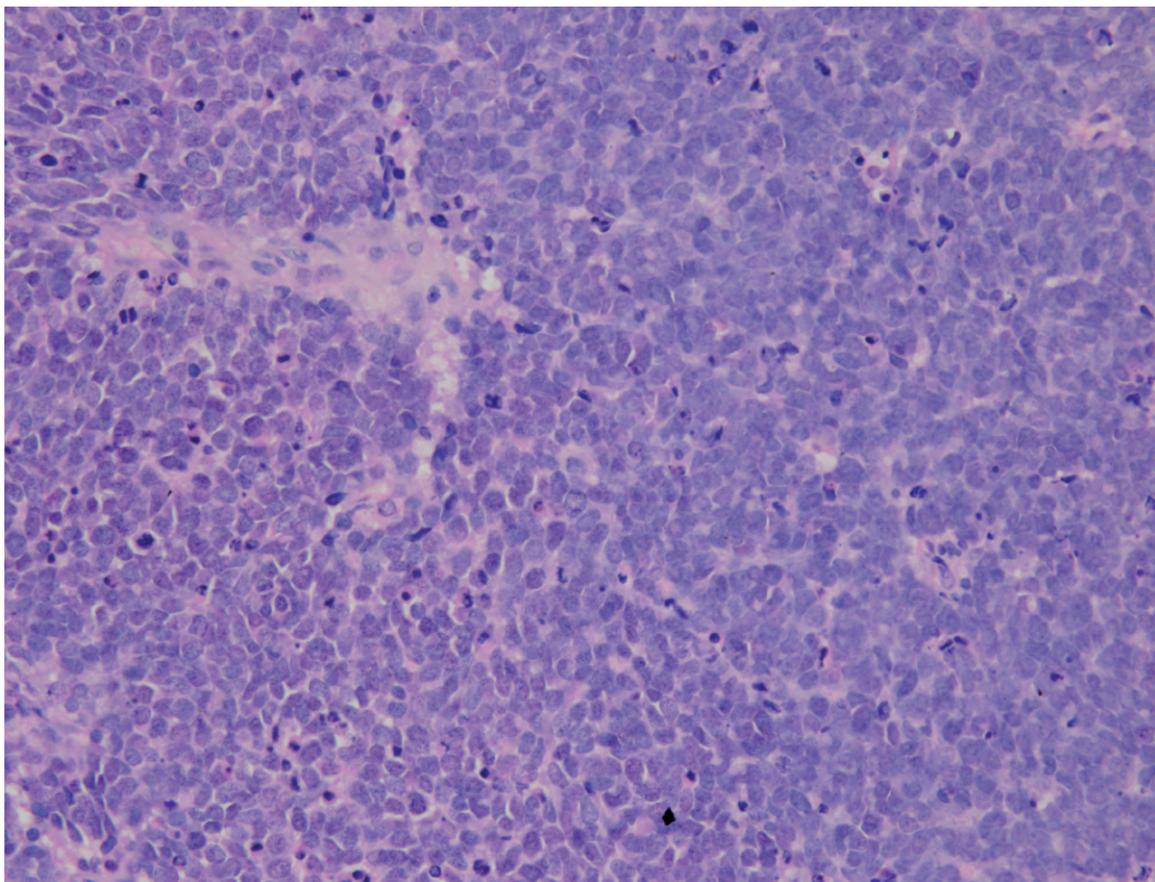
Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Метастаз карциномы Меркеля в лимфатическом узле. Опухоль солидного строения из мелких, округлых, однотипных клеток. Увеличение 200х.

Фото 60

Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Клетки опухоли с узкой цитоплазмой и умеренно полиморфными ядрами с дисперсным хроматином, без заметных ядрышек, многочисленные фигуры митоза, апоптотические тельца.
Увеличение 400х.



В августе 2020 года самостоятельно обнаружил увеличенный лимфатический узел в правой паховой области. Выполнена биопсия правого пахового лимфатического узла. При гистологическом исследовании подозрение на рак из клеток Меркеля. При пересмотре гистологических и ИГХ препаратов в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина – патогистологическая картина и иммуноморфологический профиль опухоли не противоречат карциноме из клеток Меркеля.

В феврале 2021 года пациенту в отделении онкодерматологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина проведена паховая лимфаденэктомия справа.

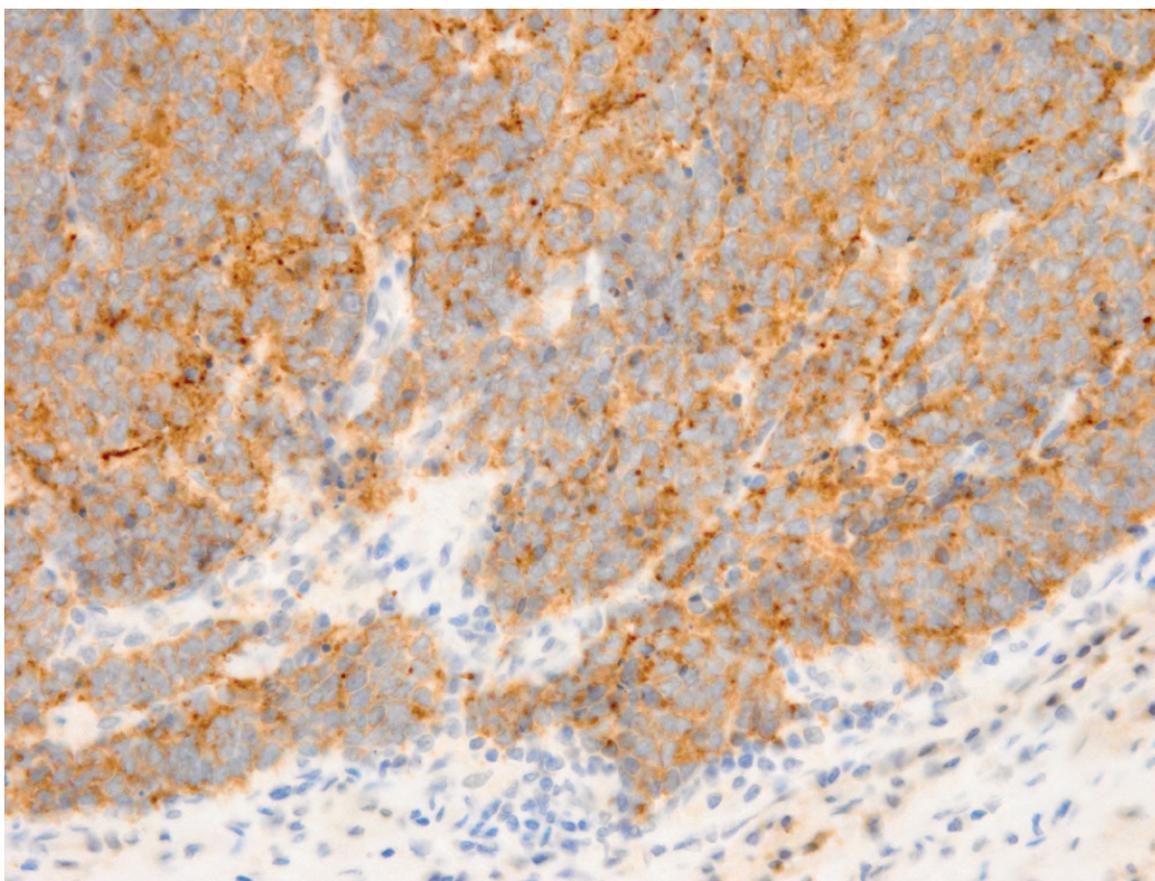
Иммуногистохимические особенности опухоли.

Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

Фото 61

Синаптофизин

Диффузная экспрессия синаптофизина в клетках опухоли. Увеличение 400х.



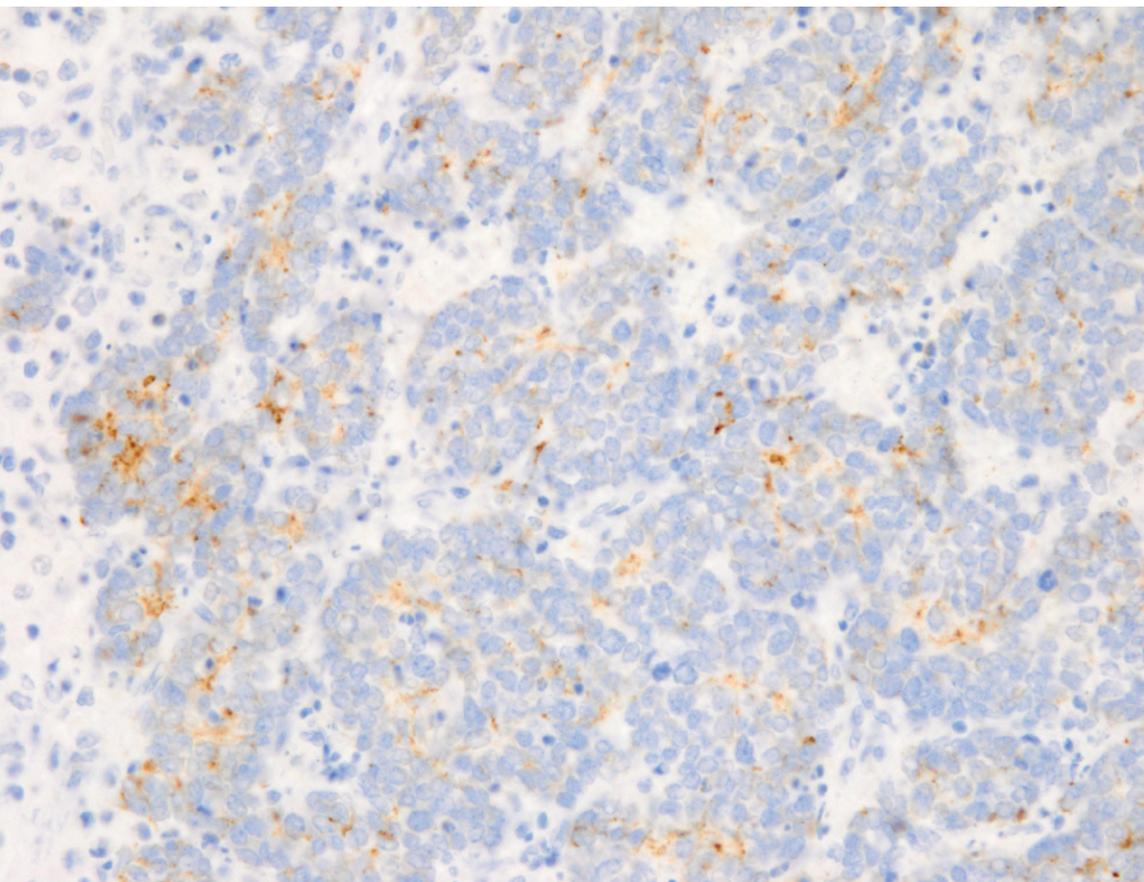


Фото 62

Хромогранин А

Слабая, точечная экспрессия хромогранина А в клетках опухоли. Увеличение 400х.

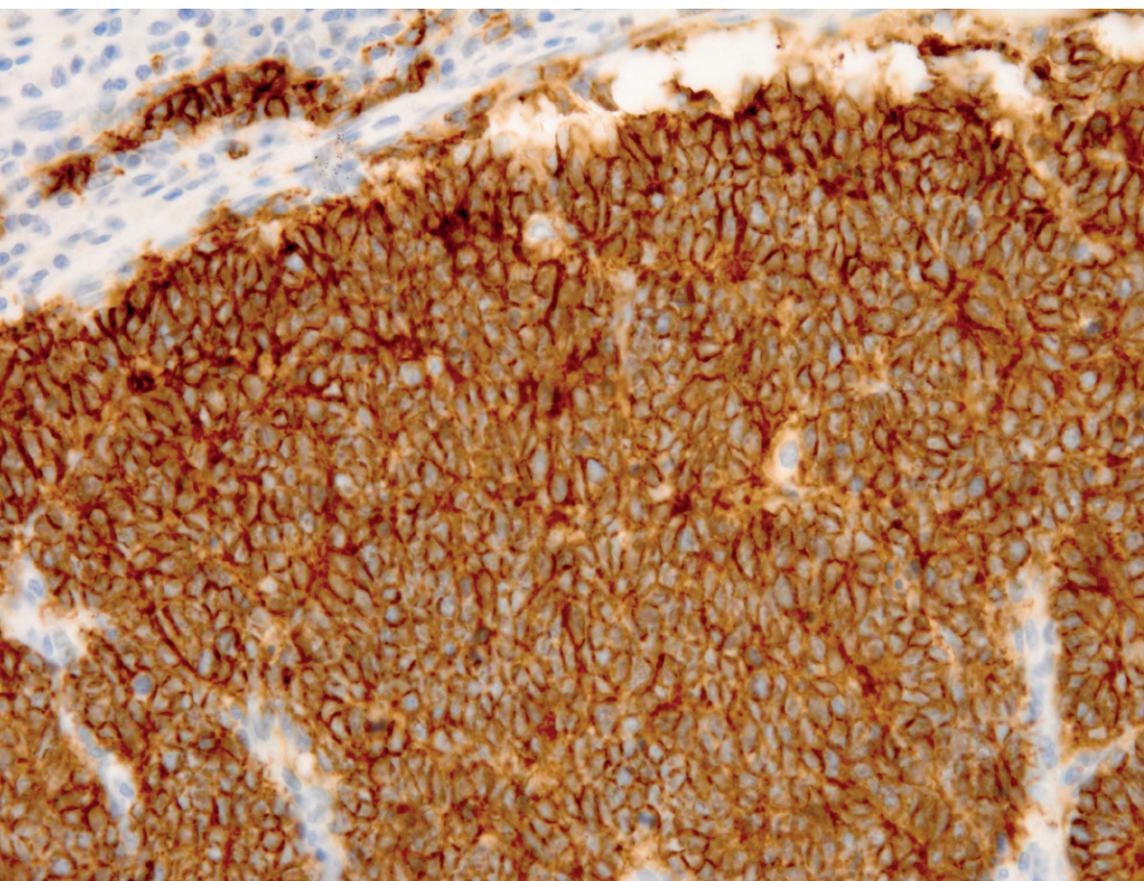


Фото 63

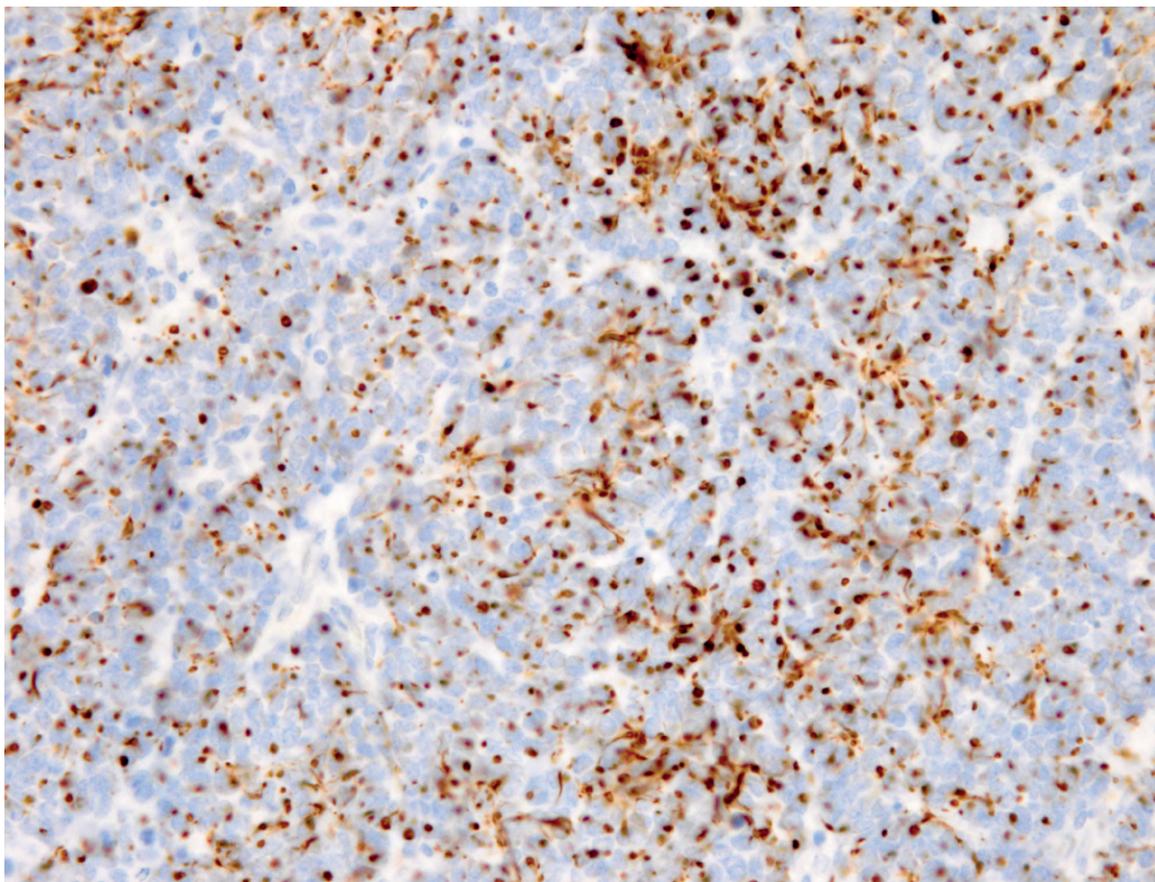
CD56

Диффузная, мембранная экспрессия CD56 в клетках опухоли. Увеличение 400х.

При гистологическом исследовании операционного материала: гистологическая картина не противоречит метастазам карциномы Меркеля в лимфоузлах. Проведено расширенное ИГХ исследование: морфологическая картина и клеточный иммунофенотип поражения лимфоузлов соответствуют раку из клеток Меркеля (фото 61–64) с позитивным статусом рецепторов соматостатина 2 типа (SST-2A) (фото 65) и большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля

Фото 64**Цитокератин 20**

Точечная экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли. Увеличение 200х.



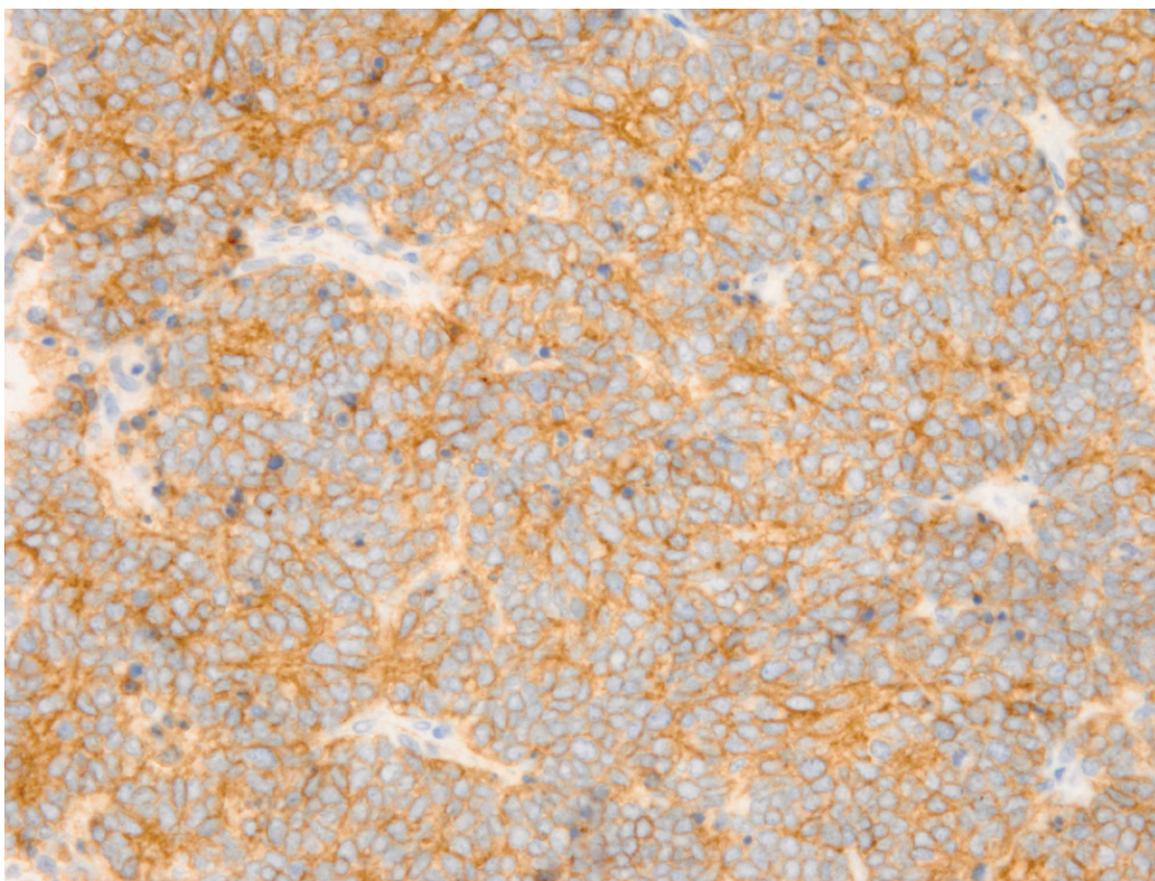
(MCPyV LT) (фото 66). Экспрессия TTF-1 в клетках опухоли отсутствовала (фото 67).

Негативный статус PD-L1 в клетках опухоли: TPS (Tumor Proportion Score) <1%. При оценке опухолевых и иммунных клеток: CPS (Combined Positive Score) равен 10 (фото 68). Клетки опухоли демонстрировали высокую пролиферативную активность (фото 69).

Пациенту было рекомендовано проведение конформной лучевой терапии на пахово-бедренную зону справа РОД 2,5 Гр СОД 45 Гр, а также адъювантной терапии аналогами соматостатина.

Фото 65**SSTR 2A**

Экспрессия в клетках опухоли рецепторов соматостатина 2A типа в виде умеренной и сильной мембранной реакции (3+). Увеличение 400х.



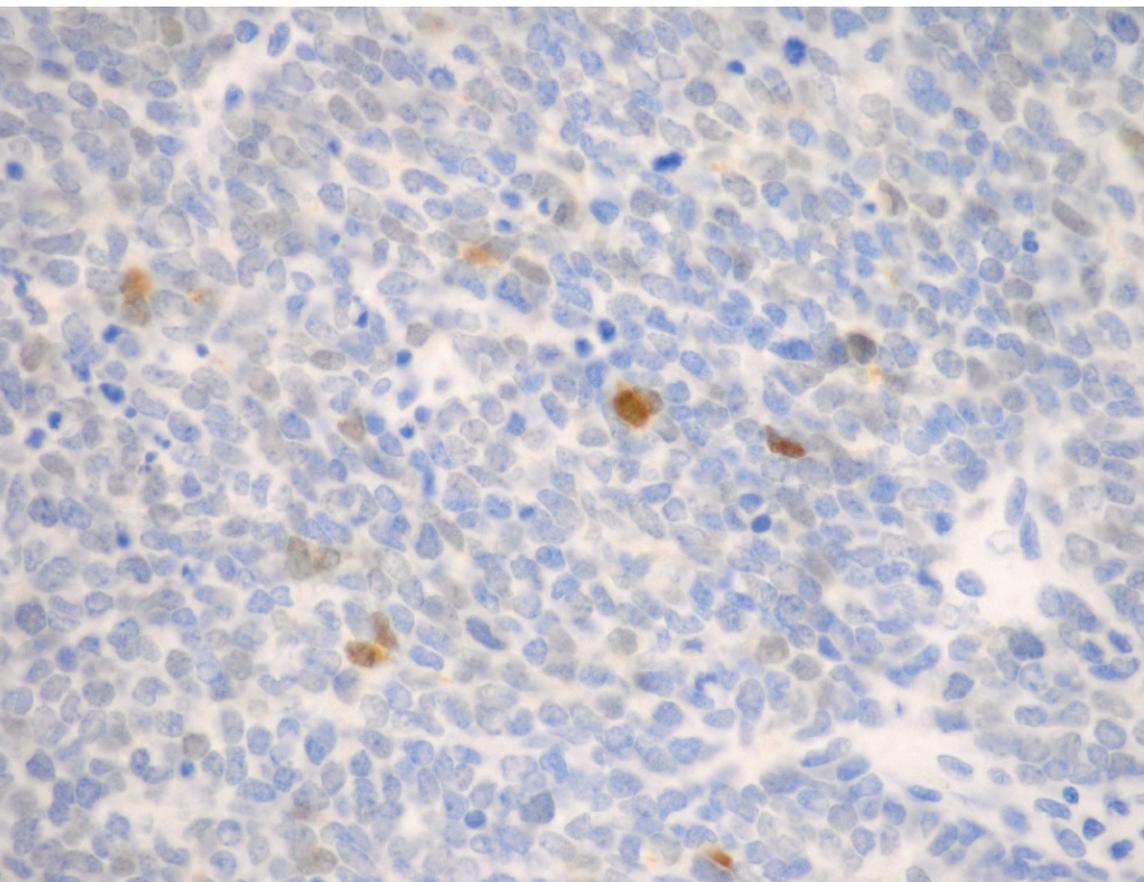


Фото 66

MCPyV LT

Ядерная экспрессия большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV LT) в отдельных клетках опухоли (1+). Увеличение 400х.

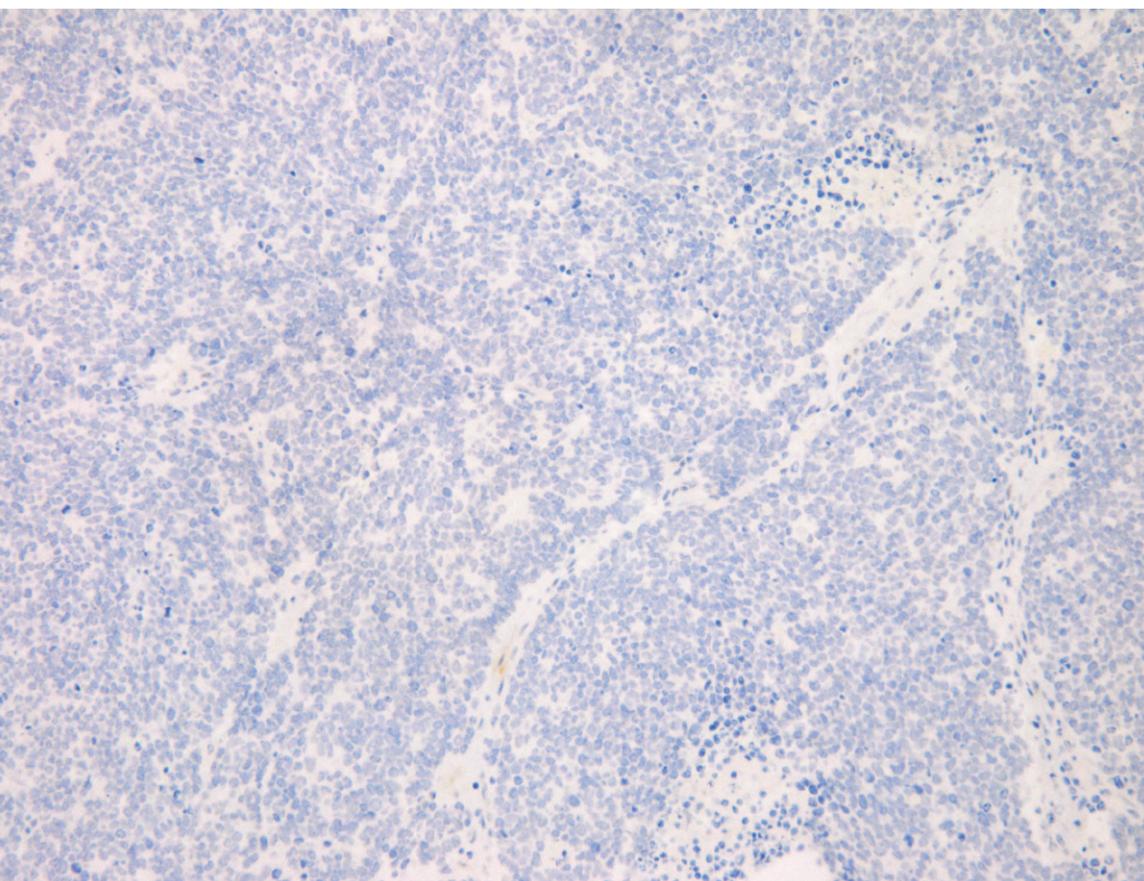


Фото 67

TTF-1

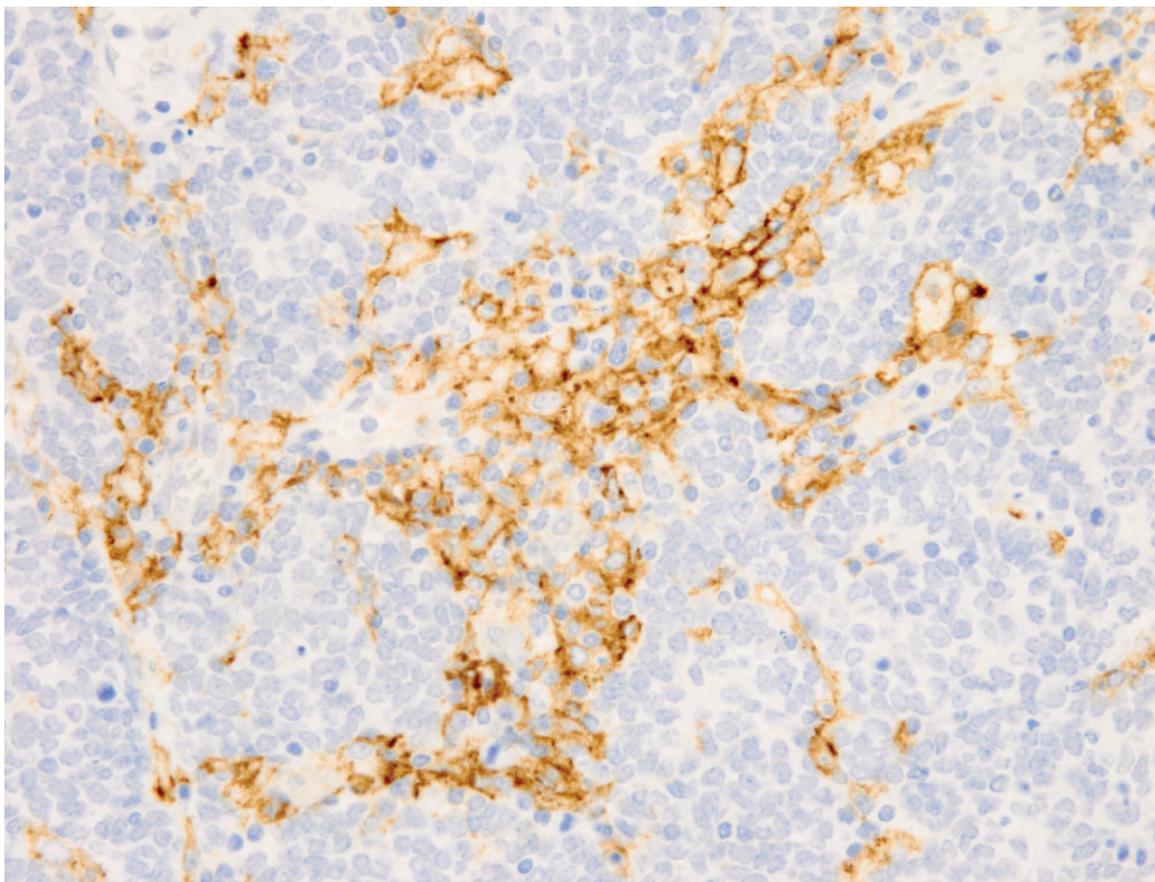
Отсутствие экспрессии TTF-1 в клетках опухоли. Увеличение 200х.

Фото 68**PD-L1**

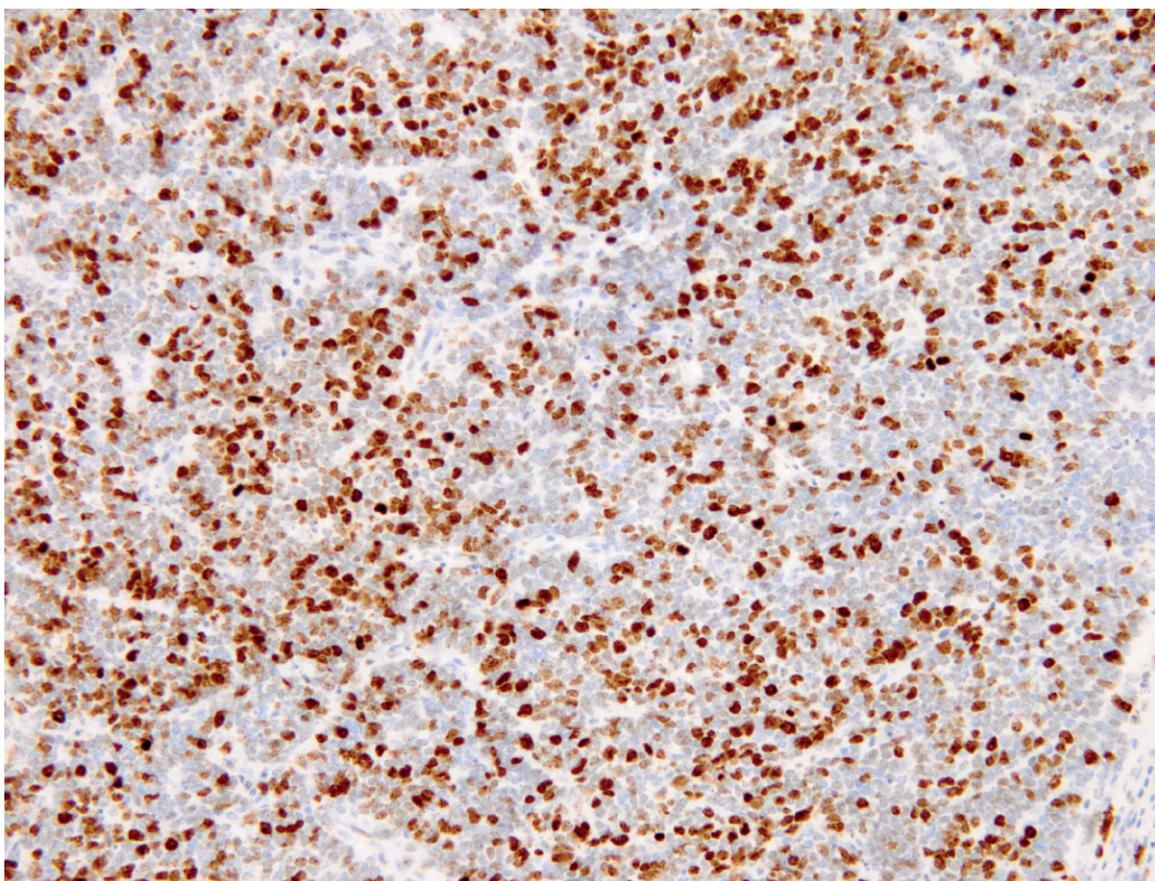
Экспрессия PD-L1 (22C3) видна в единичных клетках опухоли (TPS менее 1%), что соответствует группе с негативной экспрессией.

Экспрессия PD-L1 определяется в части инфильтрирующей опухоль иммунных клеток (CPS – 10).

Тестирование проводилось на платформе Dako Autostainer Link 48. Увеличение 400х.

**Фото 69****Ki-67**

Высокая пролиферативная активность клеток опухоли. Индекс Ki-67 составляет 70%. Увеличение 200х.



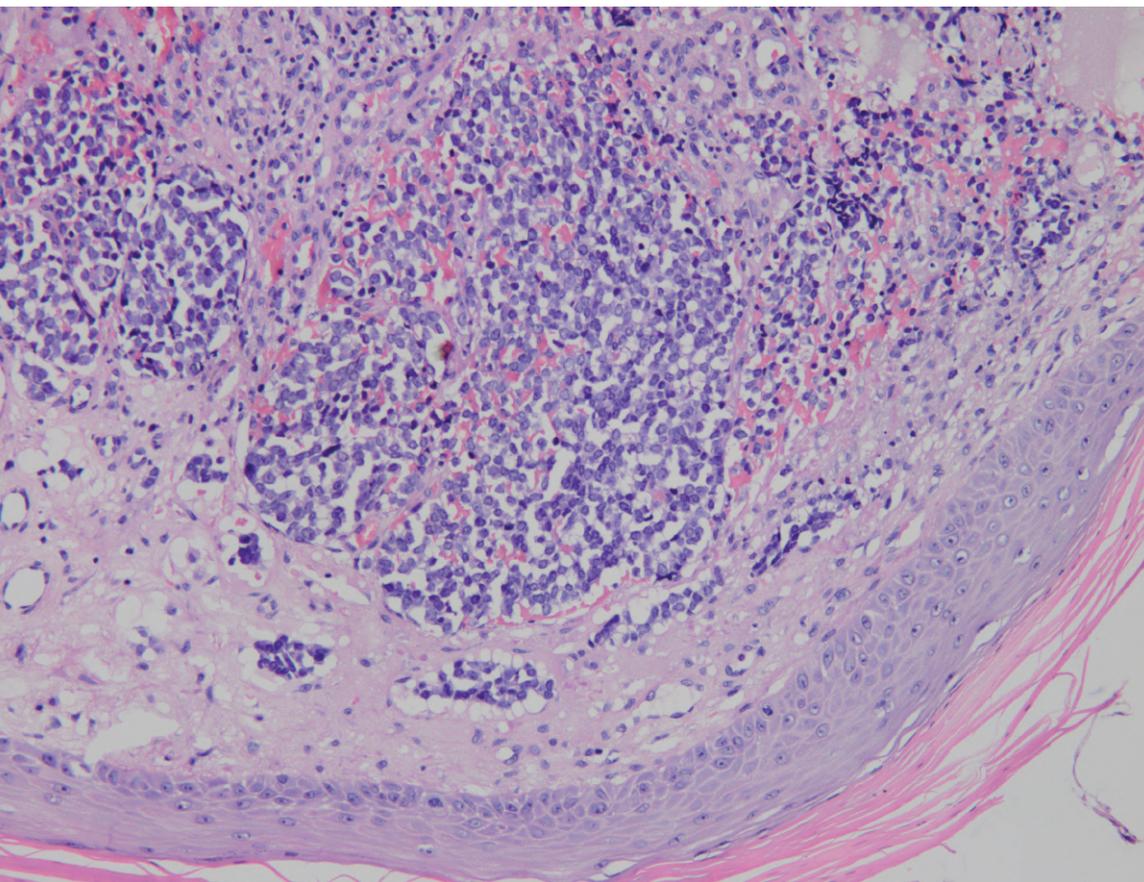


Фото 70

Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Карцинома Меркеля верхнечелюстной пазухи. Опухоль солидного строения из мелких, округлых, однотипных клеток. Увеличение 200х.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 5.

Пациент Т., Ж, 72 года. Карцинома Меркеля преддверия носа с распространением в правую верхнечелюстную пазуху, метастазы в лимфоузлах подчелюстной области и шеи. Состояние после хирургического лечения, химиолучевой терапии.

Считает себя больной с июля 2018 года, когда впервые обнаружила образование в полости носа. Обратилась к ЛОР-врачу, заподозрена опухоль полости носа. В феврале 2019 по месту жительства проведено удаление новообразования преддверья носа. Гистологическое исследование: внутридермальный невус с хроническим воспалением, удалён по опухолевой ткани. Далее наблюдалась.

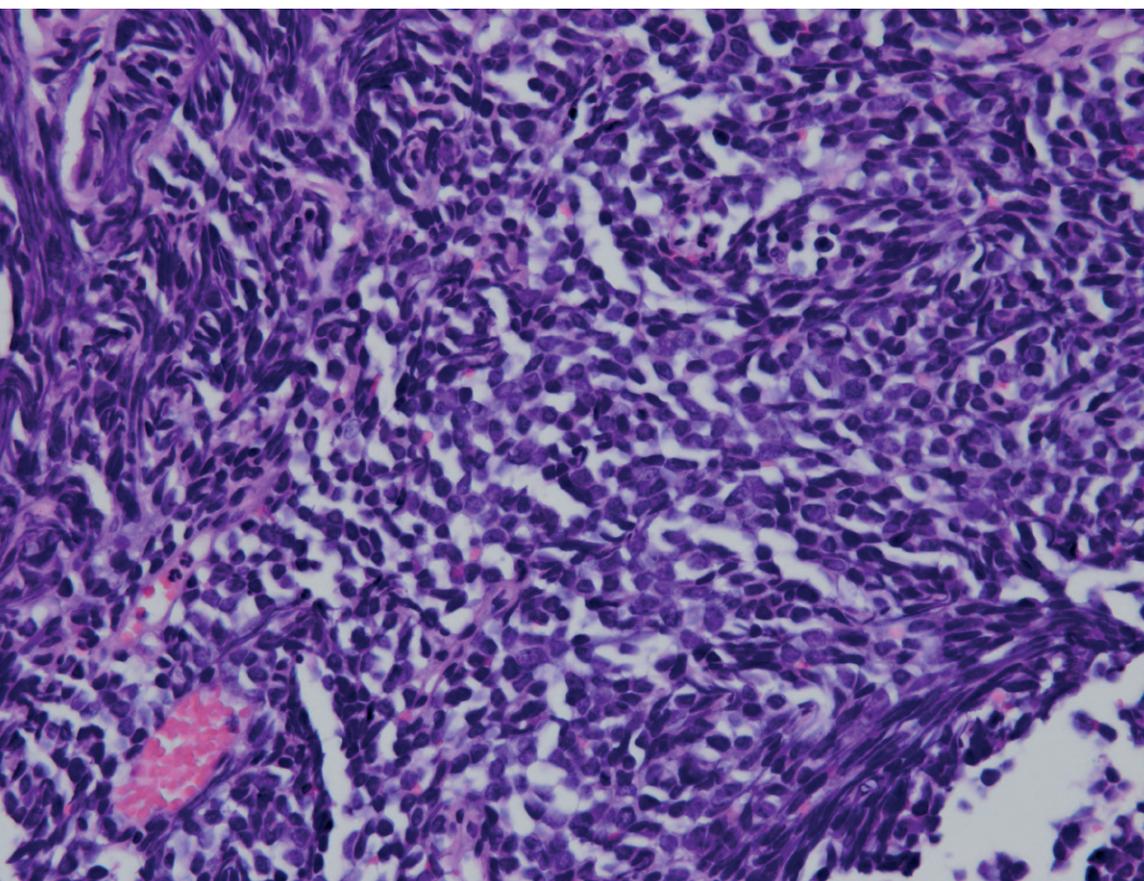


Фото 71

Гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилин-эозином

Метастаз карциномы Меркеля в лимфатическом узле. Клетки опухоли частично деформированы, с узкой, трудно различимой цитоплазмой и округлыми гиперхромными ядрами. Увеличение 400х.

Иммуногистохимические особенности опухоли.

Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

Фото 72

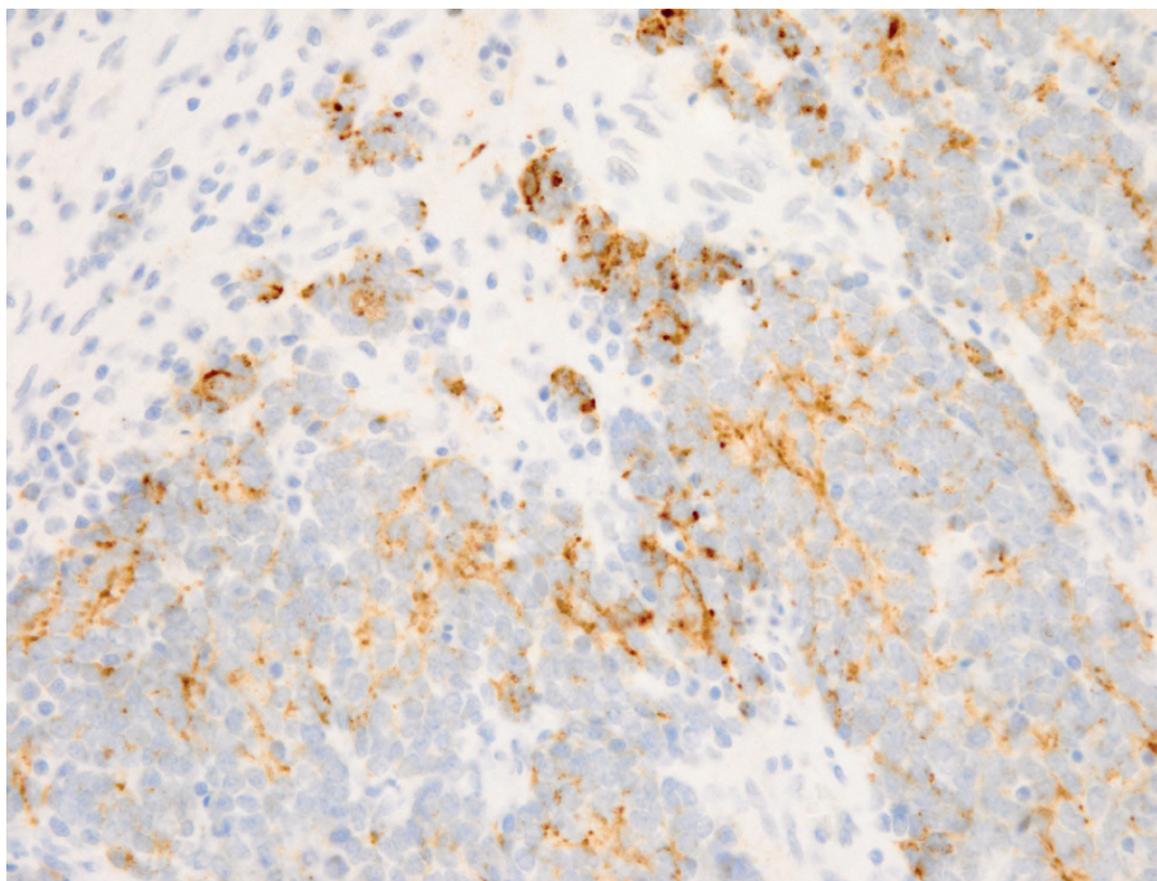
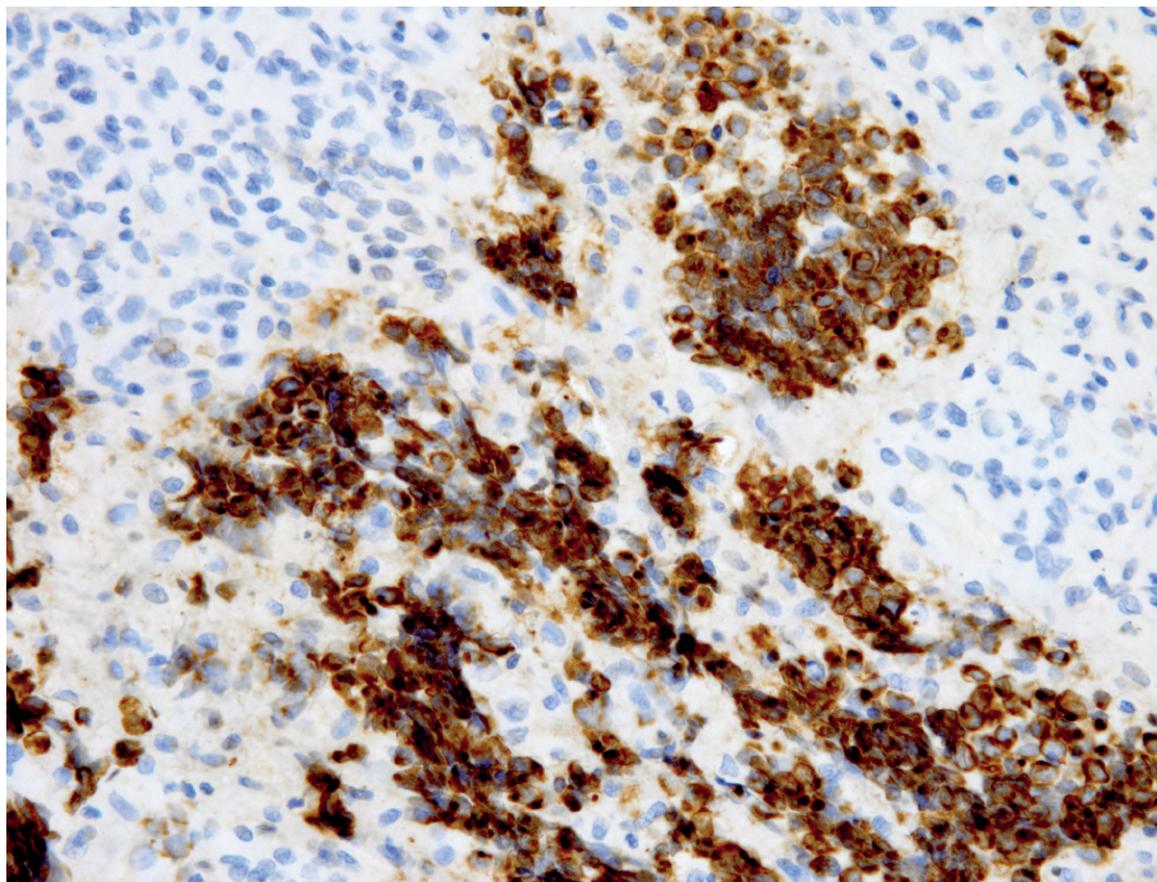
Цитокератин 20

Интенсивная цитоплазматическая экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли. Увеличение 400х.

В апреле 2020 года госпитализирована по поводу синусита справа, при КТ выявлено: изменения в правой верхнечелюстной пазухе могут соответствовать новообразованию.

Дополнительно выявлено увеличение лимфатических узлов подчелюстной области слева и шеи слева. В июне 2020 выполнена биопсия лимфоузла подчелюстной области слева. При гистологическом и ИГХ исследовании: карцинома Меркеля.

В июле 2020 по данным КТ лицевого скелета выявлено образование правой верхнечелюстной пазухи, лимфоаденопатия подчелюстных лимфоузлов. Выполнена трепан-биопсия мягких тканей по направлению пазухи под контролем УЗИ.

**Фото 73**

Хромогранин А

Экспрессия хромогранина А в части клеток опухоли. Увеличение 400х.

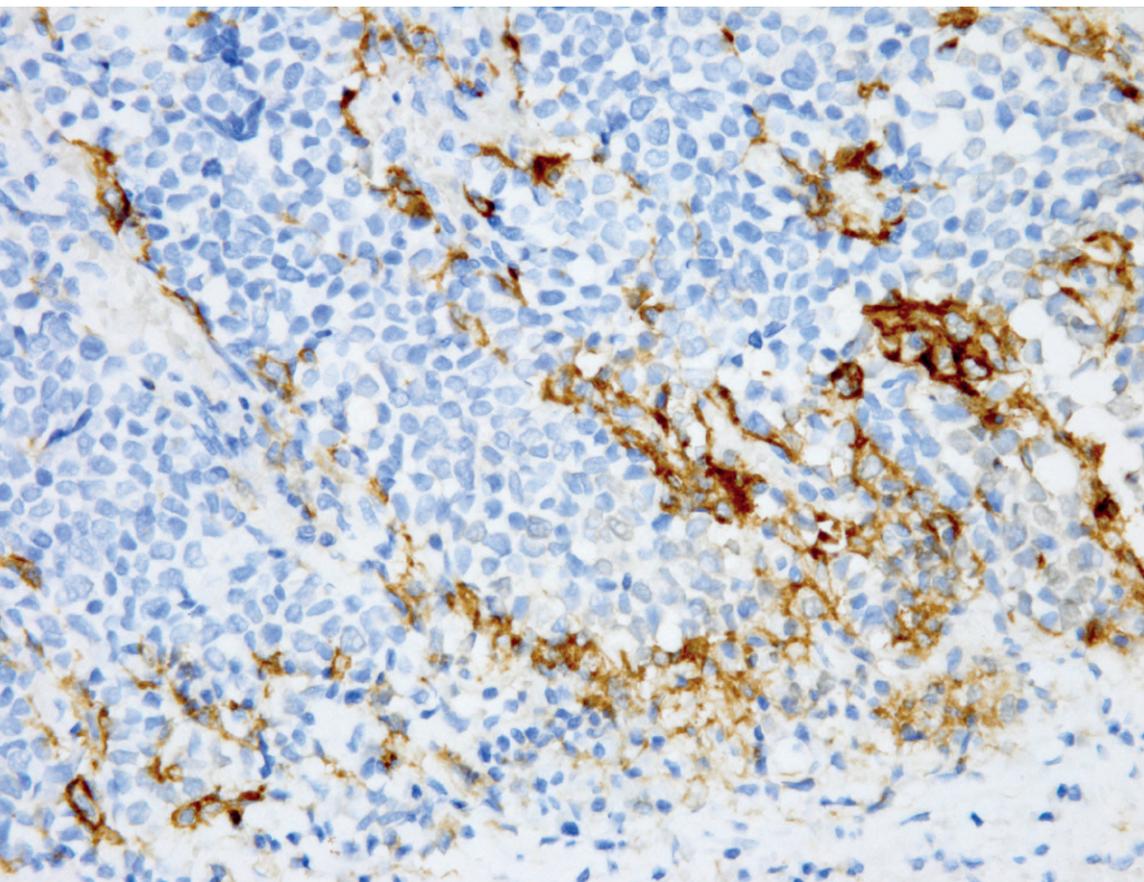


Фото 74

PD-L1

Экспрессия PD-L1 (22C3) в единичных клетках опухоли и опухолеассоциированных лимфоцитах (CPS-5). Тестирование проводилось на платформе Dako Autostainer Link 48. Увеличение 400х.

Образец для ИГХ исследования не удалось взять, выполнили ИЦХ – картина нейроэндокринной опухоли. Проведено дополнительное обследование ПЭТ-КТ от сентября 2020: образование правой верхнечелюстной пазухи с вторичным поражением лимфатических узлов шеи. Обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. УЗИ мягких тканей шеи – метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон. Проведено РКТ лицевого скелета и шеи от сентября 2020: КТ-картина поражения лимфатических узлов шеи слева и подчелюстной области справа, также опухолевые узлы выявлены в гайморовых пазухах. Пересмотр гистологических препаратов в октябре 2020: рак из клеток Меркеля.

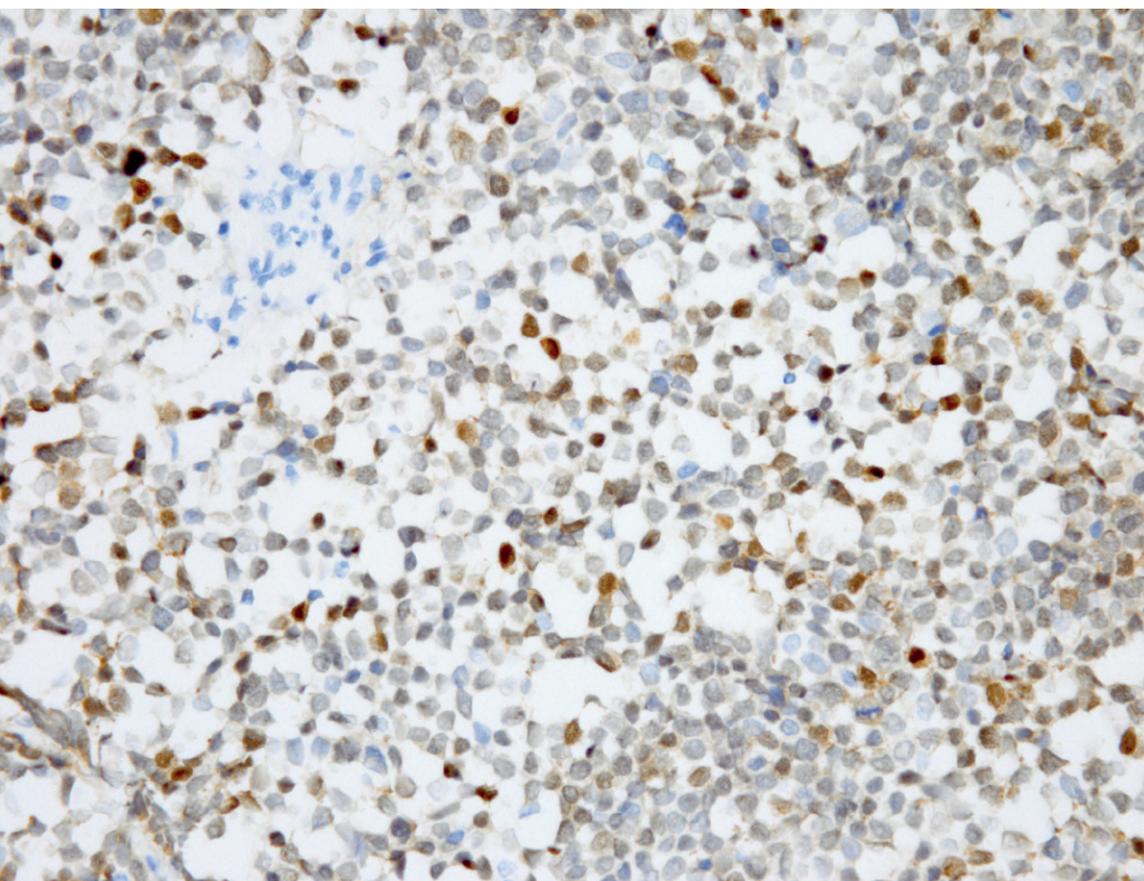


Фото 75

MCPyV LT

Ядерная экспрессия большого T-антигена полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV LT) в части клеток опухоли (2+). Увеличение 400х.

Фото 76
INSM1

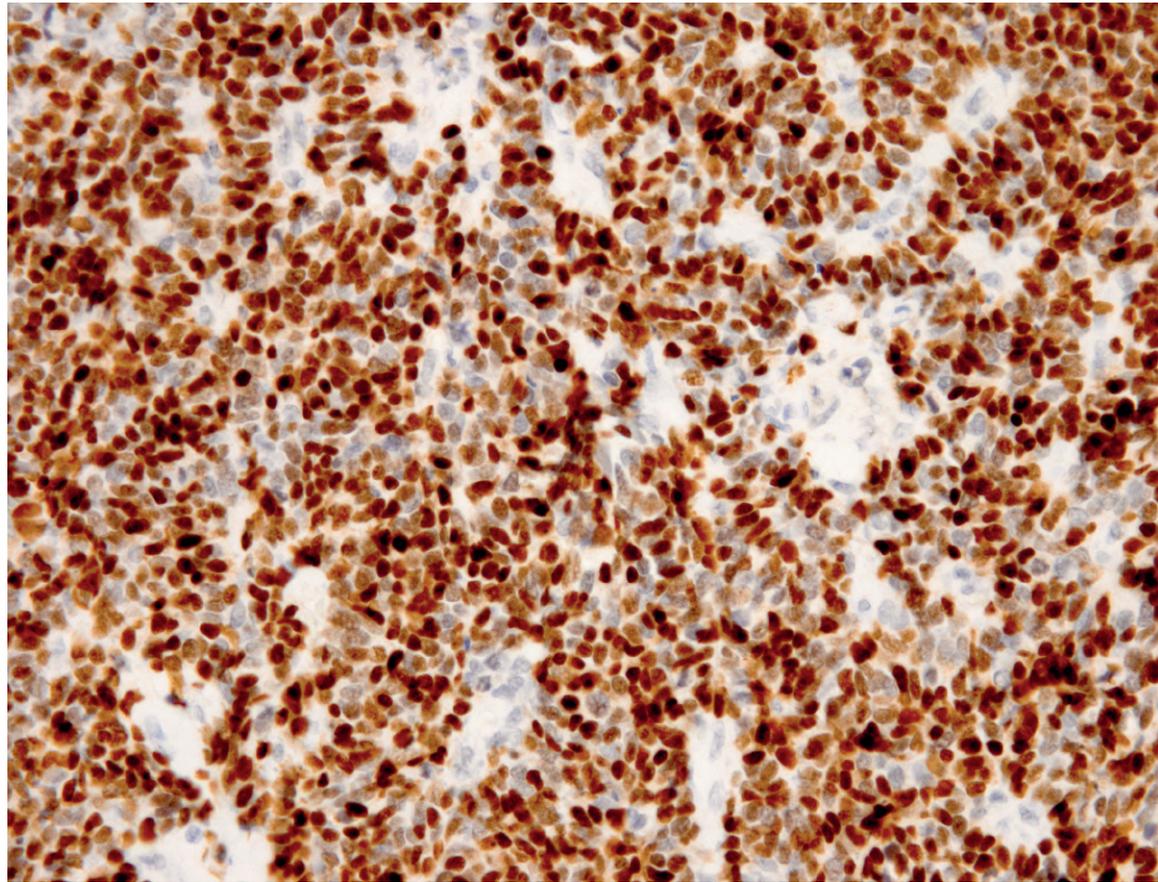
Выраженная ядерная экспрессия транскрипционного фактора *INSM1* (*Insulinoma-associated protein 1*) в клетках опухоли. Увеличение 400х.

Пациентке было выполнено хирургическое лечение с последующей лучевой терапией.

Гистологическое исследование: в 9 из 17 лимфатических узлах метастазы карциномы Меркеля на шее слева. Фрагменты стенки верхнечелюстной пазухи с разрастанием злокачественной опухоли солидного строения – карциномы Меркеля. Фрагменты фиброно-жировой ткани, на отдельных участках покрытые слизистой оболочкой, выстланной реснитчатым эпителием с разрастанием опухоли аналогичного строения.

Заключение: карцинома Меркеля верхнечелюстной пазухи с метастазами в ЛУ шеи слева (фото 70 и 71).

Выполнено дополнительное ИГХ исследование для подтверждения диагноза и определения лекарственной чувствительности опухоли (фото 74–76).



Проведена лучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД 60 Гр на обе верхнечелюстные пазухи, левую 1\2 шеи – СОД 60 Гр; правую 1\2 шеи и обе шейно-надключичные зоны – РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

По данным обследования от июня 2021: без признаков прогрессирования.

СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование карциномы Меркеля по классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC)/Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017 г.)^[31]. Для процедуры стадирования карциномы Меркеля выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала для морфологической верификации диагноза обязательно.

Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла. Для КМ используется единая классификация^[31-32].

Критерий T отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

NB

Измерение при морфологическом исследовании возможно, если нет данных клинического осмотра / обследования.

ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ (pT) <i>(в трактовке UICC TNM 8 pT идентична T)</i>	
pTx	Первичная опухоль не может быть оценена
pT0	Нет данных о наличии первичной опухоли (метастазы в ЛУ / отдалённые метастазы без выявления первичного очага (ВПО))
pTis	<i>In situ</i> первичная опухоль
pT1	≤2 см в наибольшем измерении
pT2	>2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении
pT3	>5 см в наибольшем измерении
pT4	Первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ

Регионарные лимфатические узлы (N) – критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах:

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ (N)	
Nx	Регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	Отсутствие метастатического поражения регионарных ЛУ
N1	Метастазы в регионарные ЛУ
N2	Транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных ЛУ
N3	Транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных ЛУ

Для опухолей, расположенных преимущественно на одной стороне тела (левой или правой), регионарными лимфатическими узлами следует считать:

- голова, шея: ипсилатеральные околоушные, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы;
- грудная стенка: ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы;
- верхняя конечность: ипсилатеральные локтевые и подмышечные лимфатические узлы;
- живот, поясница и ягодицы: ипсилатеральные паховые лимфатические узлы;
- нижняя конечность: ипсилатеральные подколенные и паховые лимфатические узлы;
- край ануса и кожа перианальной области: ипсилатеральные паховые лимфатические узлы.

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ (pN) (патологическая/морфологическая стадия)		
pNX	Регионарные ЛУ не могут быть оценены	
pN0	Отсутствие метастатического поражения регионарных ЛУ	
pN1	Метастатическое поражение регионарных ЛУ при морфологическом исследовании	
	pN1a(sn)	Микрометастазы, выявленные при биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ)
	pN1a	Микрометастазы, выявленные при выполнении лимфаденэктомии (ЛАЭ)
	pN1b	Макрометастазы в ЛУ (клинически выявленные)
pN2	Транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных ЛУ*	
pN3	Транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных ЛУ*	

*Метастазы, располагающиеся: (1) между первичной опухолью и регионарным коллектором, либо (2) дистальнее первичной опухоли.

В случае расположения опухоли в пограничных зонах лимфатические узлы с обеих сторон могут считаться регионарными.

При обнаружении метастазов в лимфатических узлах за пределами указанных регионарных зон метастазирования следует классифицировать их как отдалённые метастазы.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдалённых метастазов:

МЕТАСТАЗЫ (M)		
M0	Отдалённых метастазов нет	
M1	Наличие отдалённых метастазов	
	M1a	Наличие отдалённых метастазов в кожу, подкожную клетчатку и отдаленные ЛУ
	M1b	Наличие отдалённых метастазов в легкие
	M1c	Наличие отдалённых метастазов в другие висцеральные органы

На следующей странице представлены группировки критериев TNM для определения стадии карциномы Меркеля в таблицах 3 (клиническая) и 4 (морфологическая).

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА КРИТЕРИЕВ TNM ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ			
Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIa	T2, T3	N0	M0
Стадия IIb	T4	N0	M0
Стадия III	T любая	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	T любая	N любая	M1

Таблица 4

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА КРИТЕРИЕВ TNM ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ			
Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIa	T2, T3	N0	M0
Стадия IIb	T4	N0	M0
Стадия IIIa	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a(sn), N1a	M0
Стадия IIIb	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	T любая	N любая	M1

!!!

Метастазы карциномы Меркеля без выявленного первичного очага в периферические лимфатические узлы одного региона следует расценивать как IIIa стадию.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ИНАЯ ДИАГНОСТИКА

При подтверждении (морфологической верификации) диагноза рекомендуется выполнять инструментальные диагностические исследования различного объёма в зависимости от стадии заболевания (установленной по данным клинического осмотра и гистологического заключения), отражающей риск выявления регионарных и отдалённых метастазов с целью выявления распространенности опухолевого процесса (таблица 5).

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОПСИИ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ И КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА				
СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР	ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА
I, II	Да	<ul style="list-style-type: none"> • ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных ЛУ и первичной опухоли • лучевая диагностика рекомендуется в полном объёме 	Нет	Да
III	Да	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ регионарных ЛУ и первичной опухоли • лучевая диагностика в полном объёме 	Общий и биохимический анализы крови при необходимости	Не применимо
IV	Да	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ регионарных ЛУ и первичной опухоли • лучевая диагностика в полном объёме • магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием (при наличии жалоб со стороны центральной нервной системы) • сцинтиграфия костей скелета (при наличии жалоб на боли в костях или при повышении щелочной фосфатазы) 	Общий и биохимический анализы крови	Не применимо

Таблица 5

Необходимо выполнять оптимальный объём лучевой диагностики: для оценки состояния органов грудной, брюшной полости и малого таза – компьютерная томография (КТ) органов грудной, брюшной полости и малого таза. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодсодержащих контрастирующих препаратов.

В этом случае КТ с в/в контрастированием допускается заменить на МРТ с в/в контрастированием. Можно заменить КТ трёх зон (грудная, брюшная и малый таз с в/в контрастированием) на альтернативный метод диагностики – ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой в режиме «всё тело» с в/в контрастированием^[33-36].

NB

План лечения не следует составлять до получения данных о распространённости опухолевого процесса. ПЭТ-КТ является стандартом уточняющей диагностики при КМ в большинстве развитых стран. Использование позитронно-эмиссионной томографии для оценки распространённости опухолевого процесса меняет стадию в 22% случаев. Метаанализ 6 исследований продемонстрировал 90% чувствительность и 98% специфичность метода. На практике данное исследование отчасти может быть заменено выполнением КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием.

Метастатическое поражение головного мозга при карциноме Меркеля встречается крайне редко, поэтому МРТ головного мозга с в/в контрастированием рекомендуется выполнять пациентам только при наличии клинических проявлений (жалоб) со стороны центральной нервной системы с целью исключения метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано. В таком случае исследование может быть заменено на КТ головного мозга с в/в контрастированием.

При подозрении на метастатическое поражение костей скелета пациентам рекомендуется выполнить сцинтиграфию костей скелета (остеосцинтиграфию) для оценки степени распространённости болезни. При локальных формах КМ сцинтиграфия скелета выполняется в случае наличия болей в костях либо при повышенном уровне щелочной фосфатазы.

NB

При наличии симптомов метастазирования необходимо проводить инструментальные диагностические мероприятия (включая лучевую диагностику) в полном объёме вне зависимости от стадии заболевания для своевременного выявления метастазов карциномы Меркеля.

Еще одним очень важным диагностическим этапом является биопсия сторожевого лимфоузла у пациентов с локальными (I-II) стадиями карциномы Меркеля, у которых по данным инструментальных методов (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и др.) не было выявлено признаков поражения регионарных лимфоузлов.

БСЛУ рекомендуется выполнять всем пациентам с локальными формами КМ с наличием первичной опухоли (или при сформировавшемся рубце после эксцизионной биопсии первичной опухоли) в отсутствие клинических данных о наличии метастатического поражения лимфоузлов для оценки состояния регионарных ЛУ и последующего стадирования^[31, 37, 38].

NB

Процедура должна быть выполнена не позднее 3 месяцев после даты биопсии/операции.

При планировании необходимо учитывать, что выполнение БСЛУ в области головы и шеи сопровождается риском получения ложноотрицательного результата. Также необходимо помнить, что выполнение БСЛУ является диагностической процедурой для лучшей оценки состояния регионарных ЛУ и правильного определения стадии заболевания. БСЛУ проводится в специализированных медицинских организациях, укомплектованных оборудованием и имеющих обученный персонал. В отсутствие возможности выполнения БСЛУ рекомендуется максимально тщательно исследовать регионарные ЛУ, используя УЗИ для навигации на подозрительный ЛУ с последующей тонкоигольной пункцией и цитологическим исследованием.

При выполнении БСЛУ обязательно проводить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала сторожевого лимфоузла с применением иммуногистохимических методов (определение цитокератина 20) для подтверждения или исключения метастатического поражения лимфатического узла^[39, 40].

ПРОГНОЗ

Прогноз определяется стадией заболевания. В соответствии с 8 версией классификации и стадирования показатели пятилетней общей выживаемости составляют для локальных стадий (I и II, n=6 138) – 50,6%, при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов (III стадия, n=2 465) – 35,4% и при наличии отдалённых метастазов (IV стадия, n=784) – 13,5% (таблица 6 и диаграмма 4).

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ (AJCC 8 версия)		
Стадия	Пятилетняя общая выживаемость %	ДИ 95%
I и II: локальные стадии	50,6%	49,2% – 52,0%
III: наличие поражения регионарных лимфоузлов	35,4%	33,3% – 37,6%
IV: наличие отдаленных метастазов	13,5%	11,0% – 16,3%

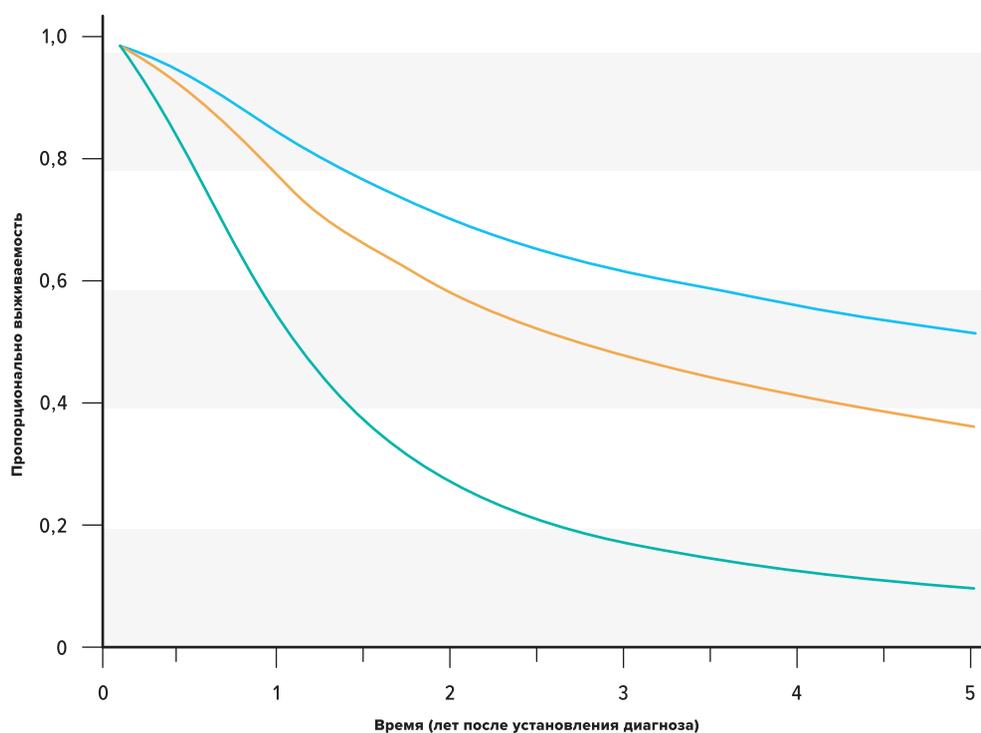


Диаграмма 4

Показатели выживаемости в зависимости от стадии заболевания.

- Стадии I и II
- Стадия III
- Стадия IV

Адаптировано из Harms, K.L., Healy, M.A., Nghiem, P. et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 23, 3564–3571 (2016). <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>

Очень интересно посмотреть на показатели выживаемости при наличии поражения регионарных лимфоузлов (III стадия). На диаграмме 5 и таблице 7 представлены кривые выживаемости для 2 465 пациентов с карциномой Меркеля и метастазами в регионарные лимфоузлы:

- **N1a** – микрометастазы в ЛУ;
- **N1b с известной первичной опухолью** – клинически выявленные макрометастазы в ЛУ с известной первичной опухолью;

- **N1b без выявленного первичного очага** – клинически выявленные макрометастазы в ЛУ с неизвестной первичной опухолью;
- **N2** – транзитные метастазы.

Категория N2 имела небольшой размер выборки – 60, а выживаемость представлена показателем трёхлетней общей выживаемости вместо пятилетней общей выживаемости.

Таблица 7

ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОДСТАДИИ III СТАДИИ (AJCC 8 версия)		
Стадия (n)	Пятилетняя общая выживаемость %	ДИ 95%
N1a (n=1 200)	39,7 %	36,7% – 42,7%
N1b с известной первичной опухолью (n=869)	26,8%	23,3% – 30,4%
N1b без выявленного первичного очага (n=336)	42,2%	35,7% – 48,5%
N2 (n=60)	41,4%	25,0% – 57,0%

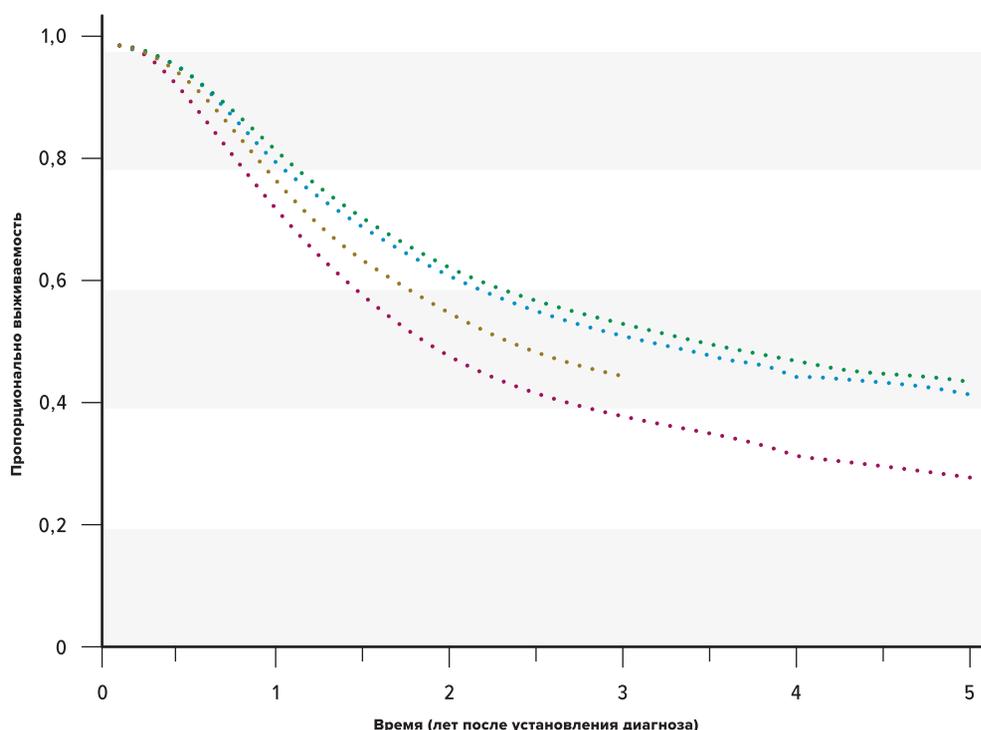


Диаграмма 5

Показатели выживаемости в зависимости от подстадии III стадии.

- Стадия N1a
- Стадия N1b с известной первичной опухолью
- Стадия N1b без выявленного первичного очага
- Стадия N2

Адаптировано из Harms, K.L., Healy, M.A., Nghiem, P. et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 23, 3564–3571 (2016). <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>

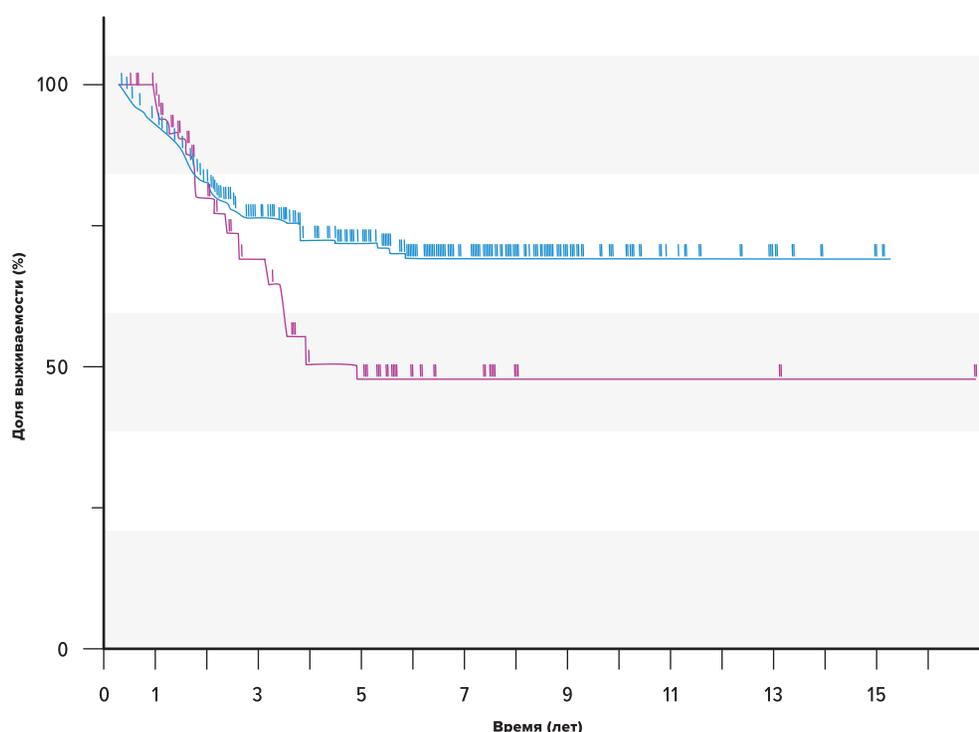


Диаграмма 6

Опухоль-специфическая общая выживаемость у пациентов с КМ в зависимости от статуса МСРyV.

— МСРyV-положительные пациенты

— МСРyV-негативные пациенты

Адаптировано из Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, Delaney M, Chang O, McArdle S, Thomas H, Asgari MM, Huang ML, Schwartz SM, Nghiem P. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *J Invest Dermatol.* 2017 Apr;137(4):819-827. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.028. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815175; PMCID: PMC5565758.

Обращают на себя внимание сразу лучшие показатели выживаемости для пациентов с наличием клинически выявляемых метастазов в регионарных лимфоузлах без выявленного первичного очага. Что ранее демонстрировалось в некоторых публикациях и обзорах. Поэтому прогноз жизни пациентов при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах без выявленного первичного очага лучше, чем пациентов с наличием клинически выявляемых метастазов в лимфоузлах и наличием первичной опухоли.

Еще один важный момент, который следует из данного анализа пациентов и стадирования: прогностические различия между клинически скрытыми и клинически выявленными метастазами в ЛУ. Исследование демонстрирует различие между подстадией IIIA (микрومتастазы в ЛУ) и IIIB (макрومتастазы в ЛУ) и еще раз подчеркивает роль БСЛУ для определения стадии заболевания на момент постановки диагноза. Учитывая лучшие показатели прогноза, стадирование с БСЛУ рекомендуется для всех относительно здоровых пациентов с карциномой Меркеля, учитывая их в целом пожилой возраст.

Система стадирования восьмого издания основана на результатах анализа 9 387 пациентов Национальной базы данных рака с диагнозом карцинома Меркеля в период с 1998 по 2012 год.

Сегодня отдельное внимание помимо системы стадирования для стратификации прогноза также уделяется определению статуса полиомавируса клеток Меркеля, рецепторов соматостатина 2 типа, уровню пролиферативной активности (Ki-67) и другим морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам (CD4+, CD8+ и др).

Так, например, МСРyV-положительные пациенты имеют лучшие показатели выживаемости по сравнению с МСРyV-негативными (диаграмма 6).

Ещё до выхода этой публикации, в 2015 году нами были опубликованы данные^[20] собственного анализа оценки экспрессии Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля, которая была произведена у 32 пациентов (количество случаев обусловлено количеством пациентов, у которых был дополнительный морфологический материал для исследования на момент проведения данной работы). При статистической обработке данных пациенты были также распределены на две группы в зависимости от уровня экспрессии. Первая группа (10 пациентов – 31%) – соответствовала отсутствию/низкому уровню экспрессии, пациенты имели значение экспрессии «0/1+»; вторая группа (22 пациента – 69%) – соответствовала высокому уровню экспрессии и оценки реакции «2+/3+». При проведении анализа ИГХ экспрессии Т-антигена МСРyV

нами была отмечена тенденция к статистическим различиям в отношении медианы ВБП между первой (отсутствие/низкая экспрессия) и второй (умеренная/высокая экспрессия) группами. Так медиана ВБП для первой группы составила 12 месяцев, для второй – 29 месяцев, $p=0,05$. При оценке влияния на ОСВ также наблюдается тенденция к различию между первой и второй группами, в сторону более лучшей ОСВ у пациентов второй группы ($p=0,06$). Таким образом был сделан вывод о том, что среди популяции пациентов в РФ наличия экспрессии МСРyV является, вероятно, фактором более благоприятного прогноза.

Прогностические факторы можно разделить на две группы: связанные с характеристиками опухоли, а также связанные с пациентом.

К ФАКТОРАМ, КОТОРЫЕ АССОЦИИРОВАНЫ С ПАЦИЕНТОМ, ОТНОСЯТ:

- локализация в области головы и шеи – наибольшее количество локальных рецидивов болезни (62,5%);
- первичные опухоли, расположенные на волосистой части головы, наиболее часто имеют большие размеры по сравнению с другими локализациями (10,4% >5 см; $p=0,0001$), а также отдалённые метастазы (8,7%; $p=0,07$) (данные основаны на анализе 2 104 пациентов из базы данных SEER);
- пациенты более молодого возраста и/или мужского пола чаще имеют метастатическое поражение лимфоузлов.

К ФАКТОРАМ, СВЯЗАННЫМ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ, ОТНОСЯТ:

- размер первичной опухоли;
- количество поражённых ЛУ.

P. Nghiem и соавторы провели анализ Национальной базы данных США, в которую вошли 8 044 пациента с КМ. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что к клиническим факторам прогноза можно отнести размер первичной опухоли и количество поражённых лимфоузлов. Они показали, что риск развития метастазирования в регионарные лимфоузлы напрямую связан с размером первичной опухоли. Так, при размере первичной опухоли 0,5 см риск составляет 14%, при среднем размере первичной опухоли 1,7 см – 25%, а далее возрастает до 36% и более при раз-

мере первичной опухоли 6 см и более. Данные, полученные на популяции российских пациентов, также подтверждают зависимость характера течения заболевания от размера первичной опухоли: медиана выживаемости без прогрессирования с размером первичного очага опухоли ≤ 2 см составляет 109 мес (95% ДИ 13–204), в то время как медиана выживаемости без прогрессирования при первичной опухоли размером >2 см всего 10 мес (95% ДИ 4,8–16). Количество поражённых ЛУ также является предиктором выживаемости пациентов: пятилетняя выживаемость составляет 76% при отсутствии поражения ЛУ, при поражении 2 ЛУ – 50%, 3–5 ЛУ – 42%, ≥ 6 ЛУ – 24% ($p<0,0001$). Поэтому крайне важным является своевременное установление верного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом быстрого роста опухоли и сложностей диагностики, в некоторых случаях диагноз устанавливается несвоевременно. В 2015 году анализ данных ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России (65 пациентов) продемонстрировал, что у 37 пациентов размер первичной опухоли на момент диагностики составил более 2 см, что соответствует уже минимум II стадии, а у 13 пациентов из 37 – более 5 см. При этом максимальный размер в наших наблюдениях составил 22 см, что ещё раз подчеркивает в большинстве случаев быстрый рост и не всегда своевременно поставленный диагноз.

Несвоевременная диагностика заболевания может быть обусловлена несколькими причинами:

- 1) редкой встречаемостью данного заболевания и как следствие – редкими предположениями клинициста, а иногда и морфолога о возможной карциноме Меркеля у конкретного пациента (зачастую это чаще морфологический диагноз);
- 2) быстрым ростом опухолевого образования, а также поздней обращаемостью пациентов.

Многообразие клинических проявлений и зачастую отсутствие готовности врачей предполагать эту опухоль в реальной клинической ситуации в связи с редкой встречаемостью, побудили нас к разработке данного Атласа по диагностике в помощь как клиницистам, так и морфологам. Клиническая картина неспецифична, и заподозрить КМ до морфологической верификации крайне трудно. Как правило, пациент указывает на появление безболезненного, единичного, однородного, неизъязвленного образования на коже розового или красно-фиолетового цвета (иногда без изменения цвета кожных покровов), которое быстро растёт (в 2 раза и более за последние 3 месяца). Наиболее часто образование располагается на подверженных инсоляции участках кожных покровов (голова, шея, конечности), при этом кожа часто может быть не изменена. Иногда может наблюдаться изъязвление опухолевого образования, а также мультифокальное распространение заболевания.

Таким образом, следует подчеркнуть важный клинический признак – быстрый рост безболезненного новообразования на коже без характерных дерматоскопических признаков (которые бы могли помочь отнести его к доброкачественным новообразованиям или чётко обозначить принадлежность к другим злокачественным опухолям кожи). Такое новообразование должно вызвать у врачей первичного звена (врачей общей практики, терапевтов, хирургов или дерматологов) подозрение на злокачественное новообразование и потребность в морфологической (предпочтительнее гистологической) верификации.

Тактику лечения пациента с установленным диагнозом должна определять мультидисциплинарная команда специалистов, которая включает хирурга (хирург-онколог), онколога (онколог-химиотерапевт), морфолога и лучевого терапевта. Возможности лекарственной терапии распространённых форм в настоящее время расширились, при этом продолжают изучаться новые подходы. Изменившиеся уже сегодня стандарты лечения включают в себя использование анти-PD1/анти-PDL1 моноклональных антител и значимо меняют прогноз.

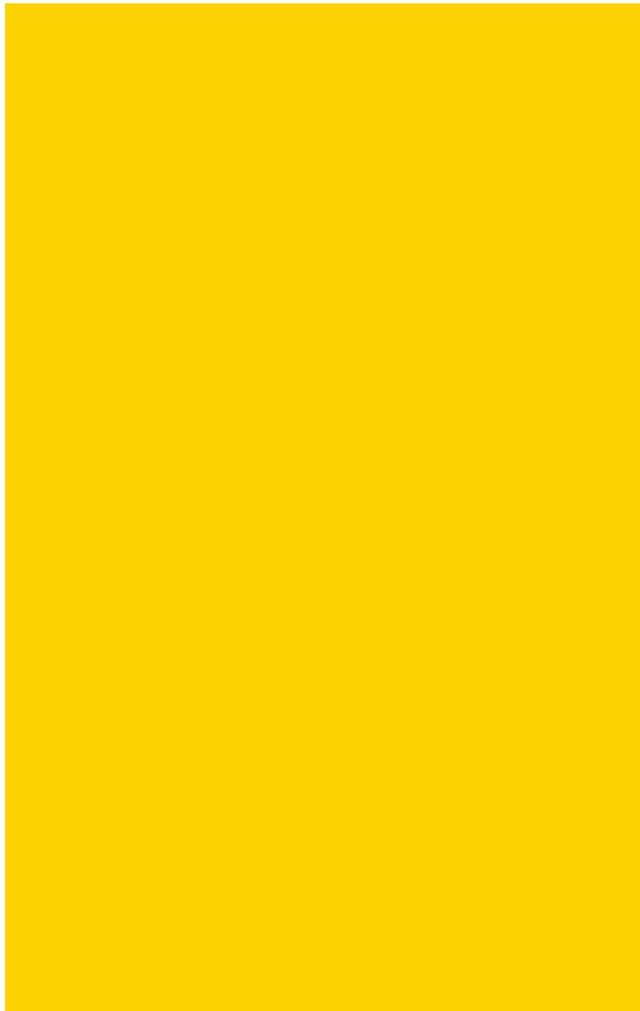
Мы очень надеемся, что этот материал будет полезен вам и вашим пациентам. Ведь, как было сказано выше, один из первых и основных шагов на пути успешного лечения конкретного пациента – это правильная исходная своевременная диагностика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

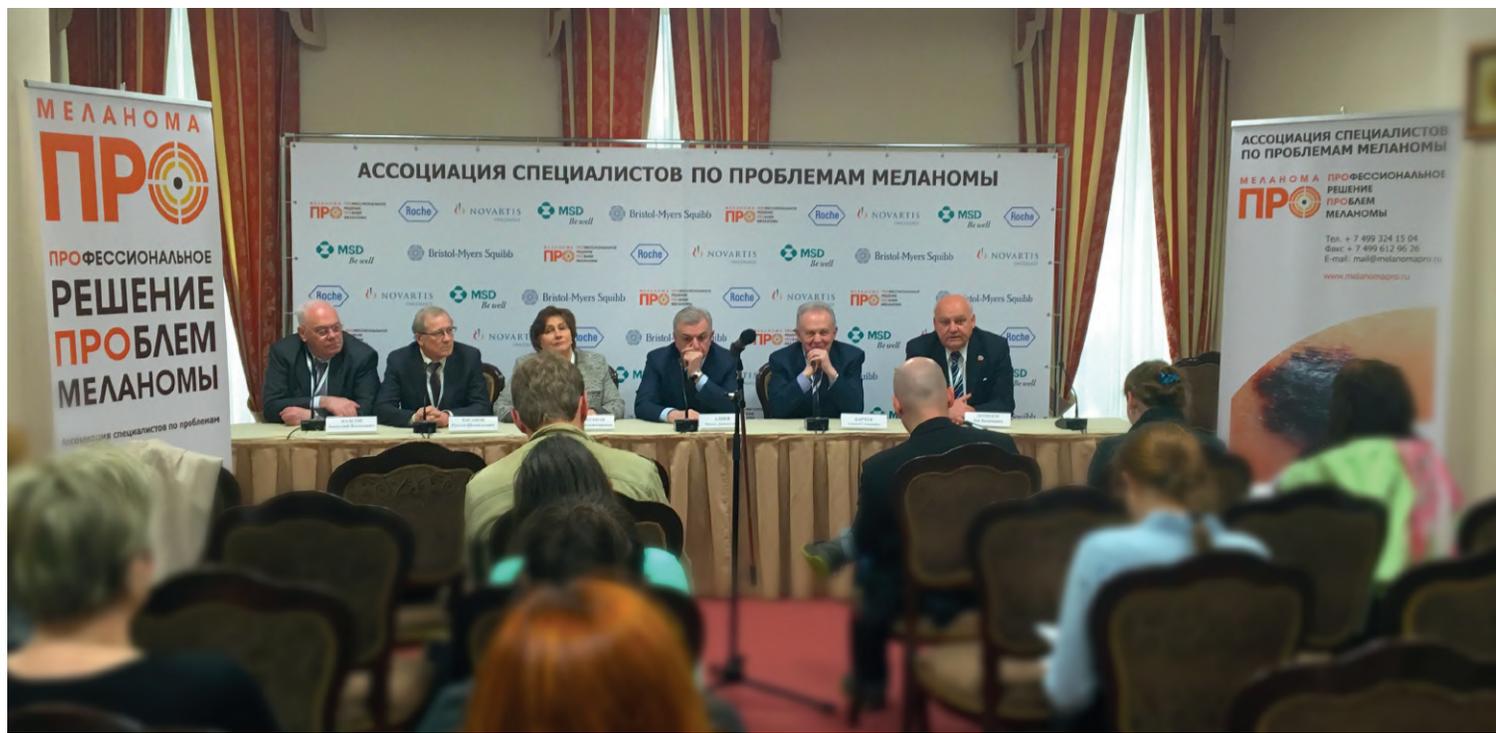
1. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008 Feb 22;319(5866):1096-100. doi: 10.1126/science.1152586. Epub 2008 Jan 17.
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972 Jan. 105(1):107-10.
3. Fondain M, Du Thanh A, Bessaoud F, Dereure O, Tretarre B, Guillot B. Epidemiological trends in Merkel cell carcinoma in southern France: a registry-based study. *Br J Dermatol*. 2017 May. 176 (5):1379-1381.
4. Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B, Wennberg-Larkö AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct. 30 (10):1708-1713.
5. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol*. 2016 Apr. 174 (4):778-85.
6. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol*. 2014 Aug. 150 (8):864-72.
7. Song PI, Liang H, Wei WQ, Jiang YQ, Smith JS, Qiao YL. The clinical profile of Merkel cell carcinoma in mainland China. *Int J Dermatol*. 2012 Sep. 51 (9):1054-9.
8. Harms PW, Harms KL, Moore PS, DeCaprio JA, Nghiem P, Wong MKK, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Dec. 15 (12):763-776.
9. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar. 78 (3):457-463.e2.
10. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct. 23 (11):3564-3571.
11. Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, Kiviat NB, Leonard JH, Nghiem P. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol*. 2009 Jan. 129 (1):246-8.
12. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct. 23 (11):3564-3571.
13. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*. 2010 Jan. 37 (1):20-7.
14. Marcoval J, Ferreres JR, Penín RM, Pérez D, Viñals JM. Merkel Cell Carcinoma: Differences between Sun-Exposed and Non-Sun-Exposed Variants - A Clinical Analysis of 36 Cases. *Dermatology*. 2014 Sep 25.
15. Wong SQ, Waldeck K, Vergaral A, et al. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCPyV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer Res*. 2015 Dec 15. 75 (24):5228-34.
16. Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, Robinson DR, Wu YM, Dhanasekaran SM, et al. The Distinctive Mutational Spectra of Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2015 Sep 15. 75 (18):3720-3727.
17. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*. 2016 Jan 19. 7 (3):3403-15.

18. González-Vela MDC, Curiel-Olmo S, Derdak S, et al. Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan. 137 (1):197-206.
19. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 26. 3:17077.
20. Орлова К.В., Изучение клинико-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля. Диссер. на соискание уч. степ. кан.мед.наук., 2015.
21. Heath, Michelle; Jaimes, Natalia; Lemos, Bianca; Mostaghimi, Arash; Wang, Linda C.; Peñas, Pablo F.; Nghiem, Paul (March 2008). «Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features». *Journal of the American Academy of Dermatology*. 58 (3): 375–381.
22. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al: Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*1993; 29: 143–156.
23. 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; 37:20–7.
24. Ciudad C, Aviles JA, Alfageme F, et al. Spontaneous regression in merkel cell carcinoma: report of two cases with a description of dermoscopic features and review of the literature. *DermatolSurg* 2010; 36: 687–693
25. Dalle S., Parmentier L, Moscarella E, et al. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology* 2012; 224: 140–144
26. De Giorgi V, Sestini S, Massi D, et al: Dermoscopy for ‘true’ amelanotic melanoma: a clinical dermoscopic-pathologic case study. *JAm Acad Dermatol* 2006; 54: 341–344
27. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1485–1489
28. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al: How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 377–386;quiz 387–388
29. C. Jalilian,1 A.J. Chamberlain,1 M. Haskett,1 C. Rosendahl,2 M. Goh,3 H. Beck,4 J. Keir,5 P. Varghese,6 A. Mar,7 S. Hosking,8 I. Hussain,9 M. Rich,10 C. McLean1 and J.W. Kelly Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013 Aug; 169(2): 294-7
30. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumors, 4th Edition. 2018.
31. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). Merkel Cell Carcinoma of Skin. In: TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edn. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
32. Edge S., Byrd D., Compton C.C. et al. Merkel cell carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edn., 2010, Pp. 315–323.
33. Treglia G., Dabbagh Kakhki V.R., Giovanella L., Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18–fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(6):437–47.
34. Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3564–71.
35. Siva S., Byrne K., Seel M. et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience. *J Nucl Med* 2013;54(8):1223–9.
36. Hawryluk E.B., O’Regan K.N., Sheehy N. et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana–Farber/Brigham and Women’s Cancer Center. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:592–9.

37. Schmalbach C.E., Lowe L., Teknos T.N. et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:610–4.
38. Gupta S.G., Wang L.C., Penas P.F. 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;142:685–90.
39. Allen P.J., Busam K., Hill A.D. et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:1650–5.
40. Su L.D., Lowe L., Bradford C.R. et al. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:661–6.



ОБ АССОЦИАЦИИ МЕЛАНОМА.ПРО



Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО) была создана в 2016 году с целью координации деятельности профессионалов, занимающихся проблемами меланомы и опухолей кожи, для повышения эффективности работы по изучению, профилактике, ранней диагностики, лечению и реабилитации больных меланомой и опухолями кожи.

Образовательные инициативы и создание сети единомышленников, подготовленных в этом узкоспециализированном вопросе, в масштабах нашей огромной страны – и есть один из краеугольных камней, на которых строится работа Ассоциации.

Важнейшей особенностью наших мероприятий становится вовлечение в дискуссию специалистов различных областей – от дерматологии и морфологии до лекарственной терапии, поскольку вопросы диагностики и лечения меланомы всегда значительно шире, чем вопросы лекарственного лечения – стремительно развивающегося направления и потому привлекающего многих химиотерапевтов к этой проблеме.

Мы гордимся не только тем, что среди наших членов высококлассные специалисты различных смежных дисциплин, но и тем, что география наших спикеров и лидеров мнений, готовых поддерживать наши мероприятия и разделяющих наши цели, простирается далеко за пределы одного института или города.

Мы также взаимодействуем с контролирующими органами в сфере здравоохранения с целью наибольшего распространения современных методов лечения меланомы и других опухолей кожи и внедрения их в практику в различных регионах России.

Многие из нас поддерживают многолетние дружеские отношения с нашими коллегами за рубежом. Сегодня мы – как ассоциация специалистов – готовы к развитию новых связей и взаимодействию с международными и национальными профессиональными сообществами с целью совместной борьбы с меланомой и опухолями кожи.

КРАТКИЙ ОТЧЁТ АССОЦИАЦИИ ЗА 2016–2021

Наша деятельность активно развивается в научно-практическом и образовательном направлениях, в рамках которых проводились школы-семинары, мастер-классы, научно-практические школы, круглые столы, региональные программы и ежегодные конференции, а также онлайн вебинары и коллоквиумы по меланоме и опухолям кожи.

За этот период проведено свыше 60 мероприятий, в том числе 28 онлайн вебинаров и конференций, в которых приняло участие свыше 5 000 специалистов различных направлений. Практические и образовательные мероприятия проходили в 18 городах России, таких как Пермь, Ставрополь, Южно-Сахалинск, Благовещенск, Нижний Новгород, Петропавловск-Камчатский, Екатеринбург, Владивосток, Белгород, Краснодар, Челябинск, Воронеж, Тула, Курск, Барнаул, Чебоксары, Санкт-Петербург, Москва.

В рамках регуляторной деятельности, наша Ассоциация участвовала в разработке и подготовке к публикации клинических рекомендаций, которые включают:

- 1. МЕЛАНОМА КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (ВЗРОСЛЫЕ);**
- 2. МЕЛАНОМА КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (ДЕТИ);**
- 3. УВЕАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА;**
- 4. КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ;**
- 5. БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ;**
- 6. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ;**
- 7. ВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ НА ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19;**
- 8. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ RUSSCO ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.**

Все клинические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения РФ и регулярно обновляются, все версии размещены на сайте Ассоциации.

Сайт Ассоциации Меланома.ПРО активно развивается, имеет англоязычную версию. На сайте публикуются последние новости в области лечения и изучения меланомы и опухолей кожи. Интересную и полезную для себя информацию на сайте могут найти как специалисты, так и пациенты. Здесь мы анонсируем предстоящие мероприятия, организуемые Ассоциацией и их подробную программу.



ВСТУПАЙТЕ В АССОЦИАЦИЮ, ЧТОБЫ:

- быть в курсе последних событий в области изучения и лечения меланомы и опухолей кожи;
- принимать участие в работе ежегодной конференции и других мероприятий, проводимых Ассоциацией;
- подавать тезисы на мероприятия и участвовать в качестве докладчиков;
- получать гранты для участия в мероприятиях Ассоциации;
- принимать участие в рабочих группах по решению различных научно-практических задач в области меланомы и опухолей кожи.

**МЕЛАНОМА
ПРО**

*Подать заявку на вступление
можно через веб-сайт*

melanoma.pro



Орлова К.В., Делекторская В.В., Назарова В.В.,
Синельников И.Е., Демидов Л.В.

АТЛАС ПО ДИАГНОСТИКЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ. КЛИНИКА И МОРФОЛОГИЯ.

Иллюстратор – Елена Крысинская.
Дизайн и подготовка в печать – Сергей Свиридов.
Отпечатано в типографии Bearprint. Номер заказа 174/12-2021.
Формат 210x297 мм. Печать цифровая. Бумага мелованная. Тираж 500 экз.

**АТЛАС ИЗДАН
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
КОМПАНИИ**

MERCK

МЕЛАНОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ПРО РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ
МЕЛАНОМЫ

**МОСКВА
2022**