

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.1-006.04-08-07

Никогосян С.О., Тагибова Т.Ш., Кузнецов В.В., Анурова О.А.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ С ФЕНОТИПОМ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115378, г. Москва, Россия

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения рака из клеток Меркеля, крайне редкой опухоли, характеризующейся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В литературе описано около 20 случаев рака вульвы с фенотипом клеток Меркеля и 1 случай рака влагалища аналогичного строения. Диагностика заболевания должна включать проведение иммуногистохимического исследования, характерным является экспрессия цитокератина 20. Предполагается, что патогенез заболевания связан с носительством полиомавируса. В связи с редкостью заболевания отсутствуют единые стандарты лечения. Учитывая данные о радиочувствительности опухоли, лечение должно включать проведение лучевой или химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак из клеток Меркеля; полиомавирус; рак вульвы с фенотипом клеток Меркеля; рак влагалища с фенотипом клеток Меркеля.

Для цитирования: Никогосян С.О., Тагибова Т.Ш., Кузнецов В.В., Анурова О.А. Опухоли женской репродуктивной системы с фенотипом клеток Меркеля. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 172–174. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-172-174

Для корреспонденции: Никогосян Седя Овиковна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии; 115378, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, E-mail: zagamedik@mail.ru.

Nikogosyan S.O., Tagibova T.Sh., Kuznetsov V.V., Anurova O.A.

FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS WITH MERKEL CELL PHENOTYPE

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Diagnostics and treatment of female reproductive system tumors with Merkel cell phenotype, rare aggressive tumors with dismal prognosis, is under consideration in this article. Only 20 cases of Merkel cell vulvar carcinoma and 1 case of Merkel cell vagina cancer were described in the literature. Diagnostics must include immunohistochemical analysis, as expression of cytokeratine 20 proves to be the most typical factor. Polyomavirus infection is believed to be associated with the disease pathogenesis. No treatment standards were accepted due to the rarity of the disease. Considering the data on tumor radiosensitivity, the treatment must include radio- or chemoradiotherapy.

Key words: Merkel cell carcinoma; polyomavirus; Merkel cell vulvar carcinoma; Merkel cell vagina carcinoma.

For citation: Nikogosyan S.O., Tagibova T.Sh., Kuznetsov V.V., Anurova O.A. Female reproductive system tumors with Merkel cell phenotype. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (4): 172–174. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-172-174

For correspondence: Seda O. Nikogosyan, MD, PhD, DSc, Leading researcher of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115378, Russian Federation, E-mail: zagamedik@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 21 March 2016

Accepted 21 April 2016

Рак из клеток Меркеля является крайне редкой опухолью, характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В 1875 г. немецкий морфолог Фридрих Зигмунд Меркель [1] впервые описал «осязательные клетки», локализирующиеся в базальных слоях эпидермиса и участвующие в проведении сигналов механического раздражения. Через 3 года анатом Роберт Боннет [2], один из учеников Меркеля, впервые употребил термин «клетки Меркеля».

Помимо эпидермиса, клетки Меркеля млекопитающих также могут локализоваться на слизистых. Они определяются поодиночке или в «кластерах»

[3]. Различные их подвиды участвуют в модуляции периферического нервного ответа или являются частью диффузной нейроэндокринной системы.

Впервые рак из клеток Меркеля был описан С. Токер [4] в 1972 г. как трабекулярный рак кожи. В 1978 г. С. Танг и С. Токер [5], пересматривая описанные в предыдущей публикации гистологические препараты с использованием электронного микроскопа, обратили внимание на характерное формирование плотных гранул в ядрах клеток и предположили в качестве источника опухоли клетки Меркеля. Однако до 1980 г. в литературе эти опухоли описывали как «трабекулярный рак кожи» или «нейроэндокринный

рак кожи». Термин «рак из клеток Меркеля» был впервые предложен С. De Wolf-Peeters и соавт. [6] в 1980 г. и с тех пор укрепился в клинической практике.

Диагностика

Диагностика рака из клеток Меркеля основывается на данных иммуногистохимического исследования. Их особенностью является экспрессия белков, характерных как для эпителиальных (различные виды цитокератинов), так и для нейроэндокринных (нейрон-специфическая энолаза, хромогранин А, синаптофизин) клеток [3]. Наиболее характерным маркером клеток Меркеля является экспрессия цитокератина 20. Он определяется у 95% пациентов с данным видом опухолей [7]. При отсутствии цитокератина 20 диагноз может быть установлен на основании наличия нейрон-специфичной энолазы и белков нейрофиламентов [8]. Экспрессия цитокератина 20 также позволяет провести дифференциальный диагноз с мелкоклеточным раком легкого, так как по остальным морфологическим и иммуногистохимическим параметрам эти опухоли очень схожи [9].

Патогенез

Рак из клеток Меркеля является вирусассоциированной опухолью. В 2008 г. Н. Feng и соавт. [10] обнаружили последовательность вирусного генома в 8 из 10 образцов опухоли из клеток Меркеля и сделали предположение о его роли в патогенезе заболевания. Они также установили, что вирус является разновидностью полиомавируса и назвали его Меркель-клеточный полиомавирус. Идентифицированные генетические последовательности вируса были одинаковы в первичной опухоли и пораженных лимфатических узлах, на основании чего авторы сделали вывод о том, что контакт с вирусом предшествует метастазированию и, вероятно, является частью канцерогенеза этого заболевания. Предположительно полиомавирус участвует в инактивации супрессора опухоли p53. Генетические последовательности вируса в настоящее время рассматриваются как потенциальная мишень для таргетной терапии [11].

Факторы прогноза

Стадирование рака из клеток Меркеля производится по системе TNM. Ключевыми прогностическими факторами являются размер опухоли (5-летняя выживаемость 66% при размере опухоли до 2 см и 51% при размере опухоли более 2 см) и поражение регионарных лимфатических узлов (5-летняя выживаемость 76% у пациентов без поражения лимфатических узлов и 59% у пациентов с клинически определяемым поражением лимфатических узлов). Последний фактор имеет низкую точность, так как, по данным аудита, у 68% пациентов поражение регионарных лимфатических узлов устанавливается клинически без морфологической верификации [12]. Также негативным фактором прогноза является экспрессия p63 клетками новообразования. Так, при положительной реакции с антителами к p63 общая 5-летняя выживаемость составляет лишь 10%, а при отрицательной – 90% ($p = 0,0001$) [13].

Метастазы рака из клеток Меркеля чаще выявляются в печени (13%), костях (10–15%), легких (10–

23%), головном мозге (18%), удаленных участках кожи (9–30%) и отдаленных лимфатических узлах (9%) [14].

Опухоли женской репродуктивной системы из клеток Меркеля

Согласно исследованию базы данных SEER, в 97,6% наблюдений первичной локализацией рака из клеток Меркеля является кожа; наиболее часто – области головы и шеи [15]. Описаны единичные случаи развития опухоли пищевода, губы, околоушной слюнной железы, слизистой полости носа. Развитие этого заболевания в органах женской репродуктивной системы является казуистически редким. В литературе описано около 20 случаев рака вульвы с фенотипом клеток Меркеля и 1 случай рака влагалища аналогичного строения [16–18]. Патогенез заболевания в первом случае следует тем же принципам, что и при других локализациях на коже. Развитие рака влагалища с фенотипом клеток Меркеля заслуживает отдельного внимания.

В доступной литературе отсутствуют данные о наличии клеток Меркеля в тканях влагалища. Для клеток Меркеля характерно присутствие в структурах и тканях, источником эмбрионального развития которых является эктодерма [3]. Влагалище в процессе эмбрионального развития формируется из других источников. Верхняя треть влагалища развивается из нижнего отдела Мюллерова протока (мезенхима), нижние 2/3 влагалищной трубки – из уrogenитального синуса (энтодерма). Можно предположить, что опухоль развивается из какой-либо субпопуляции нейроэндокринных Меркель-подобных клеток, принадлежащих АПУД-системе и локализованных во влагалище. Так как клетки Меркеля гетерогенны по экспрессируемым ими маркерам и функциям, возможно существование различных источников развития для разных субпопуляций этих клеток. Также не исключается приобретение клетками различных свойств в процессе эмбриогенеза при развитии из единого источника.

Считается, что локализация рака из клеток Меркеля в области вульвы отличается еще более неблагоприятным течением заболевания, чем при ином расположении опухоли. До 2009 г. не было описано ни одного случая локализованного заболевания, все пациенты с диссеминацией заболевания погибали в течение нескольких недель после постановки диагноза [19]. Даже в случае выявления локализованного заболевания в описанных наблюдениях пациенты погибали от прогрессирования болезни в сроки от 8 нед [17] до 9 мес [20].

Лечение

Учитывая крайне редкую частоту встречаемости рака вульвы и влагалища из клеток Меркеля, отсутствуют стандарты хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения данной категории больных.

Высокая чувствительность этой опухоли к воздействию лучевой терапии была установлена уже в 1980-х годах [6]. Ряд авторов демонстрировали улучшение выживаемости при использовании лучевой терапии в сочетании с хирургическим лечением или в чистом виде у ослабленных пациентов [21–23]. В единственном проведенном проспективном исследовании

довании TASMAR использование химиолучевой терапии с этопозидом и карбоплатином позволило добиться 3-летней выживаемости у 53 (76%) больных раком кожи с фенотипом клеток Меркеля. Однако работа была нерандомизированной, а сравнительный анализ с другими публикациями не позволяет однозначно говорить о преимуществе в выживаемости [24]. Большинство авторов рекомендуют проведение первичного хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией [25]. Рекомендаций по объему хирургического лечения при поражении вульвы и влагалища нет, но при раке кожи с фенотипом Меркеля существует правило отступа не менее 3 см по всем граница резекции [26].

Данные об эффективности системной химиотерапии в основном экстраполированы с опыта лечения мелкоклеточного рака легкого. Предпочтение отдается комбинации циклофосфида, доксорубина и винкристина, частота ответа для которой составляет 75% по сравнению с 60% для карбоплатина и этопозидов [27].

Заключение

Таким образом, до сих пор отсутствуют стандарты лечения рака с фенотипом клеток Меркеля. Заболевание отличается быстрым прогрессированием и требует комплексной диагностики на предмет наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Наиболее оправданным является первичное хирургическое лечение в объеме местного иссечения опухоли с последующей лучевой или химиолучевой терапией. Операция должна выполняться в кратчайшие сроки после постановки диагноза, учитывая возможную скорость развития болезни. Перспективным направлением для исследований является разработка таргетных препаратов, нацеленных на последовательность генов полиомавируса, встречающуюся в подавляющем большинстве подобных опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch. mikroskop. Anat.* 1875; 11: 636–52.
2. Bonnet R. Studien über die Innervation der Haarbalge der Haustiere. *Morphol. Jahrb.* 1878; 4: 329–98.
3. Halata Z., Grim M., Bauman K.I. Friedrich Sigmund Merkel and his «Merkel cell», morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat. Rec. Part A: Discov. Mol., Cell., Evol. Biol.* 2003; 271: 225–39.
4. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch. Dermatol.* 1972; 105: 107–10.
5. Tang C.K., Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer* 1978; 42: 2311–21.
6. De Wolf-Peters C., Marien K., Mums J., Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer* 1980; 46: 1810–6.
7. Paik J.Y., Hall G., Clarkson A. et al. Immunohistochemistry for Merkel cell polyomavirus is highly specific but not sensitive for the diagnosis of Merkel cell carcinoma in the Australian population. *Hum. Pathol.* 2011; 42: 1385–90.
8. Jaeger T., Ring J., Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J. Skin Cancer* 2012; Article ID 983421.
9. Moll R., Löwe A., Laufer J., Franke W. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am. J. Pathol.* 1992; 140: 427.
10. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096–100.
11. Zeng Q., Gomez B.P., Viscidi R.P. et al. Development of a DNA vaccine targeting Merkel cell polyomavirus. *Vaccine* 2012; 30: 1322–9.
12. Lemos B.D., Storer B.E., Iyer J.G. et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 751–61.
13. Ascoli S., Righi A., Volante M. et al. p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 640–7.
14. Allen P.J., Bowne W.B., Jaques D.P. et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2300–9.
15. 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.
16. Coleman N.M., Smith-Zagone M.J., Tanyi J. et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 405–10.
17. Sheikh Z.A., Nair I., Vijaykumar D.K. et al. Neuroendocrine tumor of vulva: a case report and review of literature. *J. Cancer Res. Ther.* 2010; 6: 365–6.
18. Copeland L.J., Cleary K., Sneige N., Edwards C.L. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1985; 22: 367–78.
19. Mohit M., Mosallai A., Monabbati A., Mortazavi H. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Saudi Med. J.* 2009; 30: 717–8.
20. Jonska-Gmyrek J., Bobkiewicz P., Gmyrek L. et al. Merkel cell carcinoma of the vulva – case report and the literature review. *Ginek. Pol.* 2013; 84: 385–9.
21. Lawenda B.D., Arnold M.G., Tokarz V.A. et al. Analysis of radiation therapy for the control of Merkel cell carcinoma of the head and neck based on 36 cases and a literature review. *Ear Nose Throat. J.* 2008; 87: 634–43.
22. Mortier L., Mirabel X., Fournier C. et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 1587–90.
23. Agelli M., Clegg L.X., Becker J.C., Rollison D.E. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr. Probl. Cancer* 2010; 34: 14–37.
24. Poulsen M., Rischin D., Walpole E. et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96.07. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4371–6.
25. Swann M.H., Yoon J. Merkel cell carcinoma. In: *Seminars in Oncology*. Elsevier; 2007: 51–6.
26. Veness M.J. Merkel cell carcinoma (primary cutaneous neuroendocrine carcinoma): an overview on management. *Australas. J. Dermatol.* 2006; 47: 160–5.
27. Viola G., Visca P., Bucher S. et al. Merkel cell carcinoma. *Clin. Ter.* 2005; 157: 553–9.

Поступила 21.03.16

Принята к печати 21.04.16