

Костные дефекты с имплантированным материалом продолжают интенсивно замещаться новой костной тканью как с периферии, так и со дна дефекта.

На рис. 4 – результат замещения дефекта новым костным матриксом.

Во многих местах вновь образующейся костной массы видны кусочки материала (с размером частиц до 1 мм), который или окружен костной массой или частично реорганизован в отдельную волокнистую субстанцию, видную в просвете межклеточного вещества. Костный не деминерализованный коллаген, насыщенный с-ГАГ, постепенно замещаясь, способствует формированию нового костного матрикса.

Представленные в данной работе результаты исследования по применению остеопластического материала на основе костного не деминерализованного коллагена, насыщенного с-ГАГ, у экспериментальных животных при замещении костных дефектов, а также исследования его влияния на репарацию костной ткани могут быть использованы для формулировки показаний к их применению в костной пластике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г.Г.* Диагностическая медицинская плоидометрия. – М.: Медицина, 2006.
2. *Иванов С.Ю., Кузнецов Г.В., Чайлахян Р.К. и др.* Перспективы применения в стоматологии материалов "биоматрикс" и "алломатрикс-

- имплант" в сочетании с остеогенными клетками-предшественниками костного мозга // *Клин. имплантология и стоматология.* – 2001. – № 3–4. – С. 37–41.
3. *Панин А.М.* Биокomпозиционные остеопластические материалы. Применение и перспективы развития // *Стоматология XXI века.* – Н. Новгород, 2003. – С. 146–148.
4. *Babbush C.A.* Provisional implants: surgical and prosthetic aspects // *Implant Dent.* – 2001. – Vol. 10. – N 2. – P. 113–120.
5. *Boden S.D., Schimandle J.H., Hutton W.C. et al.* Part I: Biology of spinal fusion, 1995. – P. 2626–2632.
6. *Burchardt H., Jones H., Glowczewskie F. et al.* Freeze-dried allogeneic segmental cortical-bone grafts in dogs // *J. Bone Joint Surg.* – 1978. – Vol. 60A. – P. 1082–1090.
7. *Delloye C., Verhelpen M., D'Hemricourt J. et al.* Morphometric and physical investigations of segmental cortical bone autografts and allografts in canine ulnar defects // *Clin. Orthop.* – 1992. – Vol. 282. – P. 273–292.
8. *Zipfel G.* Bone grafting. *Neurosurg. Focus* 14, 2003. – 130 p.
9. *Lane J.M., Sandhu H.S.* Current approaches to experimental bone grafting // *Orthop. Clin. North Am.* – 1987. – Vol. 18, N 2. – P. 213–225.
10. *Ripamonti U.* Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models // *Biomaterials.* – 1996. – Vol. 17. – P. 31–35.
11. *Williams D.F.* The Williams Dictionary of Biomaterials Liverpool, UK: Liverpool, University Press. – 1999. – 42 p.

УДК 616.5-006.6-079.4

## РАК КОЖИ ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ: НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Должиков А.А.

Кафедра анатомии и гистологии человека медицинского факультета  
Белгородского государственного университета, Белгород;  
Белгородское областное патологоанатомическое бюро, Белгород  
E-mail: [alexmorph@yandex.ru](mailto:alexmorph@yandex.ru)

---

Рак кожи из клеток Меркеля является редким злокачественным новообразованием, частота которого составляет около 4 случаев на 100 000 населения. По гистологической структуре он сходен с мелкоклеточными меланомами, метастазами мелкоклеточного рака легких, мелкокруглоклеточными опухолями, дифференциальная диагностика которых при обычном светомикроскопическом исследовании может быть невозможна. Точная диагностика возможна с использованием иммуногистохимических методов. Характерным является пятнистая экспрессия цитокератина 20 и хромогранина А при отрицательных реакциях на цитокератин 7, белок S-100, меланоцитарные и мезенхимальные маркеры.

Приведено описание 4-х собственных наблюдений и обзор литературы.

**Ключевые слова:** рак кожи из клеток Меркеля, диагностика, иммуногистохимия.

### MERKEL CELL CARCINOMA: THE PRACTICAL CASES & THE LITERATURE REVIEW

*Dolzhikov A.A.*

Department of Human Anatomy and Histology of the Medical Faculty of the Belgorod State University,  
Belgorod;  
Belgorod Regional Department of Pathology, Belgorod

Merkel cell carcinoma (MCC) of the skin is a rare malignant neoplasm with the incidence about 4 cases per 100 000 people. The histological structure of MCC may be similar to small cell melanomas, metastases of small-cell lung cancer, small round cell tumors, it sometimes may be impossible to diagnose them using the microscopic examination. Immunohistochemical staining can distinguish these tumors. MCC characteristically expresses cytokeratin 20, chromogranin A, but it is negative for cytokeratin 7, S-100, melanocytic and mesenchymal markers.

Four cases of MCC are described with the review of literature.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, diagnostic, immunohistochemistry.

---

Рак кожи из клеток Меркеля относится к разряду относительно редких новообразований и мало знаком патоморфологам из-за отсутствия до последнего времени его описания в отечественной литературе, в том числе и в большинстве руководств по патоморфологической диагностике опухолей. Имеются лишь единичные журнальные публикации [1]. В зарубежной литературе опубликованы сотни работ по проблеме диагностики и лечения рака из клеток Меркеля. В поисковой системе Стенфордского университета ([www.HighWirePress.com](http://www.HighWirePress.com)) содержится более 800 ссылок, в международной системе Medline ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) – более полутора тысяч, тогда как в русскоязычной зоне Medline поиск по ключевым словам "рак из клеток Меркеля" не дает результатов. Недостаточная

информированность и сложность рутинной гистологической верификации данной опухоли являются объективными причинами диагностических ошибок. Поэтому целью настоящей публикации является описание имеющихся собственных наблюдений и обзор основной литературы по проблеме морфологической диагностики рака кожи из клеток Меркеля.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили 4 наблюдения недифференцированных мелкоклеточных злокачественных опухолей кожи, исследованные за последние 2 года в иммуногистохимической лаборатории Белгород-

ского областного патологоанатомического бюро (зав. лабораторией – Должиков А.А.), в которых диагностирован рак из клеток Меркеля (РКМ).

Выполнено обычное патогистологическое и иммуногистохимическое исследования. Иммуногистохимические реакции осуществлены по стандартному протоколу с использованием высокотемпературной демаскировки антигенов и полимерной системы детекции фирмы "Biogenex" (США), антител фирмы "Dako" (Дания, США): моноклональные антитела к цитокератинам широкого спектра (клоны AE1/AE3 и MNF-116), цитокератину 20 (Ks20.8), цитокератину 5/6 (D5/16 B4), мелан-А (А-103), к антигену меланосом (HMB-45), виментину (V 9), общему лейкоцитарному антигену CD45 (2B11&PD7/26), поликлональные антитела к белку S-100.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Собственные наблюдения представлены 4 случаями недифференцированных злокачественных опухолей кожи, которые при рутинном патогистологическом исследовании не были точно верифицированы, в связи с чем материал был направлен на иммуноги-

стохимическое исследование. Среди пациентов были 1 мужчина и 3 женщины в возрасте 77, 68, 73 и 76 лет (средний возраст 73,5 года). В двух случаях опухолевые узлы локализовались в области предплечья, по одному наблюдению – в области бедра и в ягодичной области. Размер опухолевых узлов варьировал от 2 до 5 см.

Отдельного рассмотрения заслуживает случай опухоли бедра у пациентки (Л., 68 лет) с сопутствующим длительно протекавшим хроническим лимфолейкозом. При обычном патогистологическом исследовании кожной опухоли был поставлен диагноз лимфобластной лимфомы. 6 месяцев ранее в прилежащей области кожи бедра было выполнено иссечение узлового новообразования, которое расценено как мелкоклеточная меланома.

При исследовании текущего материала обнаружена опухоль солидно-трабекулярного строения из мелких неправильно округлых клеток со светлыми ядрами, скудной цитоплазмой и высокой (до 10-15 в поле зрения x400) митотической активностью (рис. 1). Иммуногистохимические реакции на CD45, виментин отрицательные. Во всех опухолевых клетках выявлена характерная позитивная реакция на пан-цитокератины и цитоке-

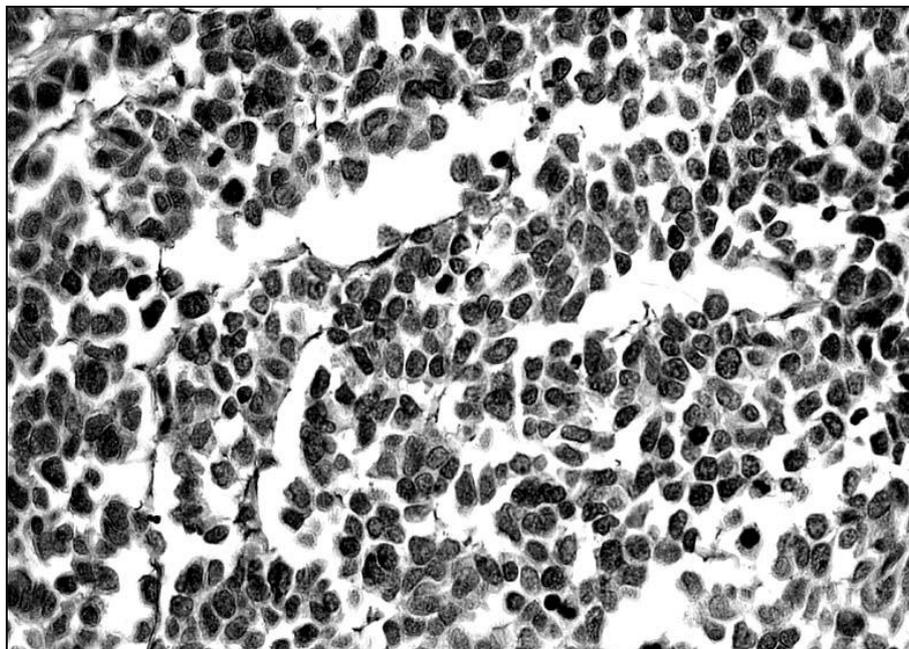


Рис. 1. Участок солидно-трабекулярной мелкоклеточной опухоли кожи – рак из клеток Меркеля, с высокой митотической активностью (гистологическая картина симулирует мелкоклеточную меланома, лимфому, метастаз мелкоклеточного рака). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. X 200.

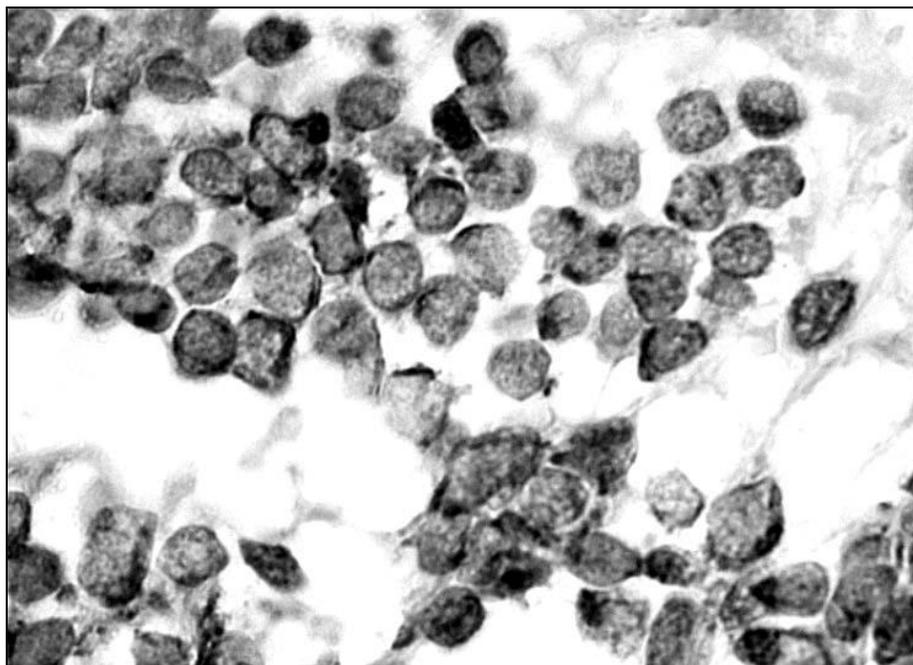


Рис. 2. Пятнистая экспрессия цитокератина 20 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическая реакция (антитела "Дако"). Микрофото. X 400.

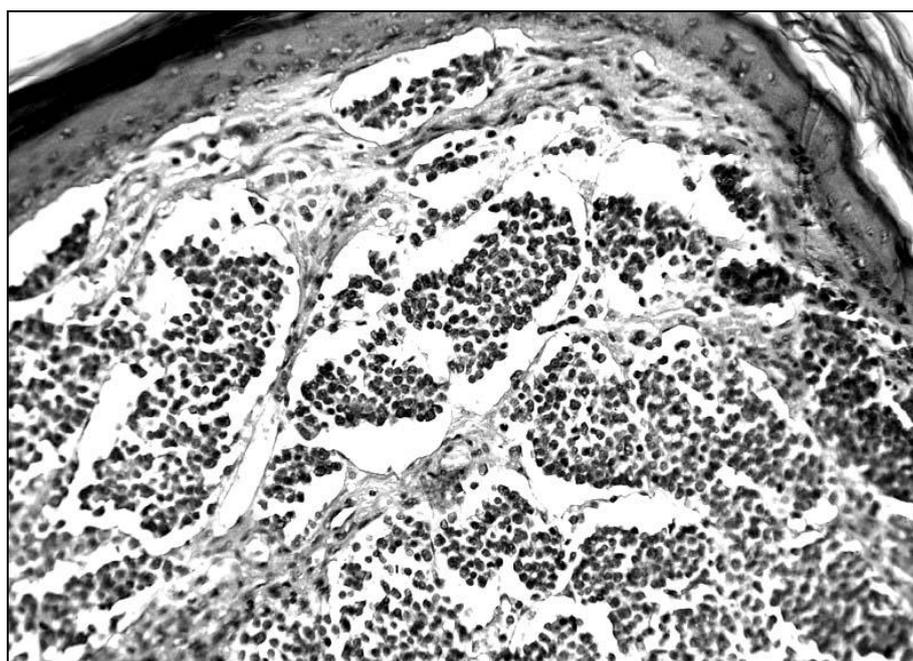


Рис. 3. Гистологическая картина мелкоклеточного варианта рака кожи из клеток Меркеля (первично опухоль диагностирована как мелкоклеточная меланома). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. X 100.

ратин 20 в виде парануклеарного цитоплазматического пятна (рис. 2), положительная реакция на хромогранин-А, отрицательные реакции на белок S-100, меланосомные маркеры (мелан-А, НМВ-45). На основании характерной морфологической картины и им-

мунофенотипа поставлен диагноз "рак кожи из клеток Меркеля". В последующем при ретроспективном исследовании первичной опухоли, имевшей мелко-круглоклеточное строение и действительно похожей на мелкоклеточную меланому (рис. 3), была установлена

идентичная иммуноморфологическая картина. На этом основании диагноз по первичному материалу был также изменен на диагноз рака кожи из клеток Меркеля. Интерес представляет наличием сопутствующего хронического лимфолейкоза, что является одной из характерных черт данной разновидности рака кожи.

В остальных случаях, в которых первичный гистологический диагноз в связи с объективной сложностью верификации не был поставлен вообще, были выявлены аналогичные морфологические и иммуногистохимические признаки, детальная характеристика которых приводится ниже. В целом частота диагностированных нами случаев рака кожи из клеток Меркеля соответствует имеющейся в литературе популяционной статистике и с учетом численности населения Белгородской области может составлять 4-5 случаев в год.

Приводим основные литературные сведения по рассматриваемой проблеме.

Впервые рак из клеток Меркеля (РКМ) описан С. Tokes в 1972 году как трабекулярный рак кожи, но автор связывал его развитие с потовыми железами [1]. В 1978 году С. Tang и С. Tokes на основании обнаружения в опухолевых клетках электронно-плотных гранул предположили в качестве источника опухоли клетки Меркеля. В последующем появилось много синонимов, отражающих его различные особенности: апудома кожи, нейроэндокринный рак кожи, первичный недифференцированный рак кожи, анапластический рак кожи, темноклеточный рак кожи. Наиболее распространенными являются термины "нейроэндокринный рак кожи" и "рак из клеток Меркеля", которые отражают гистогенез и основное свойство опухолевых клеток – нейроэндокринную дифференцировку.

Распространенность РКМ среди лиц белой расы существенно не отличается в различных странах. Ежегодно наблюдается прирост заболеваемости, что в определенной степени связано и с увеличением продолжительности жизни. В 1999 году в США встречаемость РКМ составляла 0,23 на 100 000 населения [8]. Последние данные национального ракового института США свидетельствуют о росте частоты РКМ [4]. Если в 1986 году стандартизованный показатель (на

100 000 населения) составлял 0,15, то к 2001 он достиг 0,44 (8% ежегодного прироста). По данным ракового регистра Финляндии к 2003 году зарегистрирован 141 случай на 5 миллионов населения, что составляет 0,2 случая на 100 000. Среди темнокожих рас частота РКМ существенно ниже (только 6% всех зарегистрированных случаев). Чаще указывается на преобладание среди больных лиц мужского пола. Преобладание женщин в наших наблюдениях можно отчасти объяснить их большей продолжительностью жизни.

РКМ является заболеванием преимущественно пожилых и стариков. Средний возраст составляет от 60 до 70 лет. В возрасте старше 65 лет РКМ встречается в 24 раза чаще, чем в возрасте меньше 65 лет, и только в 5% случаев РКМ развивается у пациентов моложе 50 лет.

Кроме человека, РКМ встречается и у животных, в частности описаны случаи у собак [6] с типичными гистологическими, ультраструктурными и иммунофенотипическими признаками.

Основным фактором риска РКМ считается солнечное и ультрафиолетовое облучение. Доказательствами этому являются преимущественная локализация на облучаемых участках кожи, а также нередкая ассоциация РКМ с другими кожными опухолями, связанными с лучевым воздействием (плоскоклеточный рак, базалиома). Однако нередкое развитие РКМ в менее облучаемых участках кожи свидетельствует и о наличии других причин. В частности, показан крайне высокий риск у пациентов с псориазом при определенном лекарственном лечении, значение иммунодефицита и иммуносупрессии, воздействия мышьяка. Риск развития РКМ у пациентов с трансплантированной почкой составляет 0,13/1000 в год. В отличие от общей популяции, 49% больных с трансплантированной почкой, у которых развился РКМ, были в возрасте меньше 50 лет. Соотношение частоты посттрансплантационных меланом к РКМ составляет 6:1, тогда как в общей популяции оно равно 65:1 [4].

В литературе описана высокая частота других синхронных и метакронных опухолей у больных с РКМ. К ним относятся плоскоклеточный рак кожи, опухолевые заболевания системы крови, рак молочной железы,

рак яичников, метастазы мелкоклеточных раков (овсяноклеточный рак легкого и др.), нейробластома.

В большинстве случаев РКМ проявляется в виде быстро растущих, безболезненных, куполообразно возвышающихся, изредка изъязвленных кожных узелков, имеющих красноватый или синеватый цвет. Чаще поражаются участки кожи, подвергающиеся солнечному облучению. Более 50% наблюдений составляет локализация в области головы и шеи, в области конечностей РКМ локализуется примерно в 40% случаев, в области туловища – только в 10%. В области лица чаще поражаются веки. Кожа, покрывающая узелки, обычно гладкая, иногда могут наблюдаться изъязвления, угревидные изменения или телеангиоэктазии. При красном цвете опухоли и кровоточивости с изъязвлением она может быть клинически сходна с ангиосаркомой.

Из-за склонности к раннему лимфогенному распространению может наблюдаться быстрое развитие дермальных узелков-сателлитов. По этой же причине частота поражения регионарных лимфоузлов к моменту постановки диагноза составляет 45-91%, отдаленных метастазов – 18-52%, частота локальных рецидивов после иссечения опухоли составляет 27-60% и обычно наблюдаются в течение двух лет. В большинстве случаев отдаленные метастазы поражают печень, кости, легкие, головной мозг и отдаленные лимфатические узлы. Имеются сообщения о крупных (до 10 см) метастазах РКМ в почку при невыявленном первичном очаге [10].

Вследствие долгого бессимптомного течения первичной опухоли первым проявлением может быть регионарная лимфаденопатия. Однако может наблюдаться спонтанная регрессия первичной опухоли, и данные случаи расцениваются как прогностически благоприятные.

Дифференциальная диагностика РКМ включает мелкоклеточные меланомы, базально-клеточный рак кожи, лимфомы, мелкокруглоклеточные опухоли, метастазы.

Критериями, на основании которых строилось стадирование РКМ, были размер (до 2 см и больше), вовлечение регионарных лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов. Эти критерии вошли и в современную клас-

сификацию ВОЗ [11], в которой РКМ находится в группе нейтральных опухолей вместе с примитивной нейроэктодермальной опухолью, саркомой Юинга, периневральной миксомой и зернистоклеточной опухолью. Наиболее значимым из доказанных прогностических факторов является наличие вовлечения регионарных лимфоузлов. В наблюдениях W.H. Morrison [9] медиана выживаемости больных при наличии регионарных метастазов составила 13 месяцев, при их отсутствии – 40 месяцев. Другими факторами неблагоприятного прогноза считаются локализация в области нижних конечностей, размер больше 2 см, возраст старше 60 лет, отсутствие лучевой терапии, позитивные края в резецированном материале [10].

К неблагоприятным патоморфологическим прогностическим признакам относятся:

- 1) более 10 митозов в поле зрения большого увеличения микроскопа;
- 2) мелкоклеточный состав опухоли;
- 3) наличие инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды;
- 4) экспрессия CD44.

Как указано выше, первым об источнике развития РКМ было мнение о происхождении опухолевых элементов из дифференцированных клеток Меркеля.

*Клетки описаны в 1875 году Фридрихом Меркелем. В базальном слое эпидермиса он обнаружил крупные светлые клетки, которые имели синапсо-подобные контакты с расширенными нервными терминалями. Локализуются клетки Меркеля в непосредственной близости к базальному слою эпидермиса или в его толще. Кроме эпидермиса этих клеток много в эпителии мягкого неба. На основании морфологических и физиологических доказательств они считаются механорецепторами (осязательные диски Меркеля). Кроме этого, установлена их нейроэндокринная функция (клетки APUD – системы), морфологическим свидетельством чему являются характерные электронно-плотные гранулы.*

Имеется значительное сходство опухолевых клеток РКМ и клеток Меркеля по иммунофенотипическим и ультраструктурным характеристикам. Однако клетки Меркеля и опухолевые клетки отличаются локализацией – соответственно эпидермис и дерма, в опу-

холевых элементах отсутствуют некоторые биологически активные вещества, свойственные клеткам Меркеля (вазоактивный интестинальный пептид, мет-энкефалин). Поэтому более распространена промежуточная точка зрения, что РКМ развивается из незрелых полипотентных клеток кожи, которые приобретают нейроэндокринную дифференцировку в течение злокачественной трансформации. Эта концепция объясняет также сосуществование плоскоклеточного рака кожи и РКМ.

На основании цитогенетических исследований обнаружен целый ряд хромосомных дефектов в клетках РКМ, однако точные пути нейроэндокринной дифференцировки не определены. Наибольшее значение имеет делеция в коротком плече хромосомы 1 (1p36), выявленная в 40% случаев. Эта же аберрация является характерной для меланомы и нейробластомы. Другой аномалией является потеря гетерозиготности в хромосоме 3p21, аналогично мелкоклеточному раку легкого. Выявлена мутация гена p53. Наряду с этим в половине случаев выявляется высокий уровень экспрессии bcl-2, ингибирующего апоптоз. Выявлен ряд других генетических аномалий, окончательное значение которых полностью пока не расшифровано [4].

РКМ поражает дерму и подлежащую клетчатку, редко (не более трети случаев) вовлекает покрывающий эпидермис. Опухоль состоит из мелких округлых или овальных однотипных клеток, имеющих везикулярные ядра с четкими контурами, мелкодисперсным хроматином и мелкими или неразличимыми ядрышками, скудную цитоплазму. Особенностью является большое количество митозов и частое обнаружение картин апоптоза опухолевых клеток (осколки пикноморфных ядер). Ряд авторов выделяют триаду признаков в мелко-круглоклеточных опухолях кожи, которые позволяют заподозрить РКМ: везикулярные ядра с мелкими ядрышками, высокая митотическая активность, выраженность картин апоптоза. Частыми изменениями являются наличие сосудистой инвазии (31-60%), некрозы опухоли (48-60%), перинеуральная инвазия (48%) [4].

По гистологической картине выделяют мелкоклеточный, трабекулярный и промежу-

точный варианты. Однако данное подразделение не имеет клинического значения [4].

Мелкоклеточный вариант характеризуется диффузной инфильтрацией мелкими клетками с частым наличием артефактов сдавливания. Гистологически он наиболее сходен с мелкоклеточным раком легкого. Трабекулярный вариант представлен оформленными лентовидными тяжами из мелких базофильных клеток, редко наблюдается изолированно. Промежуточный вариант наиболее частый (более 50% наблюдений) и характеризуется наличием крупных солидных узелков и диффузного компонента из базофильных клеток.

Диагностика РКМ при обычном гистологическом исследовании может быть крайне сложной в связи со сходством с другими мелкоклеточными опухолями. Решающую роль играют иммуногистохимическое и/или электронномикроскопическое исследования. В РКМ наблюдается экспрессия большинства нейральных/нейроэндокринных маркеров (нейрон-специфическая энолаза, хромогранин А, синаптофизин, белок нейрофиламент), однако опухоль негативна на белок S-100 [4].

Экспрессия цитокератинов отличается высоко характерным признаком – пятнистая парануклеарная реакция. Наиболее специфичным является цитокератин 20, наблюдается экспрессия и пан-цитокератина. Отсутствие цитокератина 7 помогает отличить РКМ от метастазов мелкоклеточного рака легкого, с которыми дифференциальная диагностика наиболее сложна. В 95% случаев в РКМ выявляется экспрессия CD117. Иммунофенотипическая дифференциальная диагностика представлена в табл.

Дифференциальная диагностика с лимфомами проводится с использованием общего лейкоцитарного антигена (CD 45), мышечные маркеры помогают отличить РКМ от эмбриональной рабдомиосаркомы, CD 99 необходим для различения с внескелетной саркомой Юинга, хотя имеются сообщения об экспрессии данного маркера и в РКМ. В мелкоклеточных меланоммах часто отсутствует экспрессия НМВ-45, однако сохраняется характерное сочетание позитивной реакции на S-100 и виментин, отсутствующих в РКМ.

В заключение приведем определение РКМ, которое дано в классификации ВОЗ (2005). Рак из клеток Меркеля – редкая зло-