

皮肤Merkel细胞癌放射治疗1例

訾萌萌¹, 吴春涛^{2*}, 吴庆¹, 许雅贤¹, 张祎¹

¹华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院肿瘤外科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年8月26日; 录用日期: 2023年9月17日; 发布日期: 2023年9月27日

摘要

目的: 探讨Merkel细胞癌镜下特点、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗方案、影响预后的因素。方法: 对收治的1例Merkel细胞癌临床表现、治疗方案进行分析, 并复习相关文献。结果: 本病例考虑患者高龄, 手术创伤较大, 风险较高, 选择放射治疗, 该患者避免了术后疼痛, 未发生并发症。结论: Merkel细胞癌是一种高度恶性的皮肤原发性神经内分泌癌, 预后较差, 对于可疑患者应尽早明确诊断并积极治疗, 具体治疗方案依患者自身情况及病情而定。

关键词

Merkel细胞癌, 放射治疗, 免疫组织化学

A Case of Merkel Cell Carcinoma of the Skin Treated with Radiotherapy

Mengmeng Zi¹, Chuntao Wu^{2*}, Qing Wu¹, Yaxian Xu¹, Yi Zhang¹

¹Clinical Medical College of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Surgical Oncology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Aug. 26th, 2023; accepted: Sep. 17th, 2023; published: Sep. 27th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the microscopic features, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment options, and factors affecting prognosis of Merkel cell carcinoma. **Methods:** The clinical manifestations and treatment options of one case of Merkel cell carcinoma admitted were analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results:** In this case, considering

*通讯作者。

the advanced age of the patient, the surgery was more traumatic and risky, radiation therapy was chosen, and this patient avoided postoperative pain without complications. Conclusion: Merkel cell carcinoma is a highly malignant primary neuroendocrine carcinoma of the skin with a poor prognosis, and suspicious patients should be clearly diagnosed and actively treated as early as possible, and the specific treatment plan depends on the patient's own situation and condition.

Keywords

Merkel Cell Carcinoma, Radiotherapy, Immunohistochemistry

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

Merkel 细胞癌(Merkel Cell Carcinoma, MCC)是一类罕见的皮肤神经内分泌癌,且具有侵袭性,目前全世界患病率为 1~16 人/100 万每年,常常好发于老年人。该病在高度紫外线暴露区域较为常见,最常见的部位是头颈部和四肢,分别占 40%、50%,会阴部及躯干部少于 10%。目前,手术仍是 MCC 的主要治疗手段,因其恶性度高,且容易复发、转移,故预后较差。我院收治 Merkel 细胞癌 1 例,现结合相关文献分析疾病的临床表现、免疫组化特点及治疗方案报告如下。

2. 病历资料

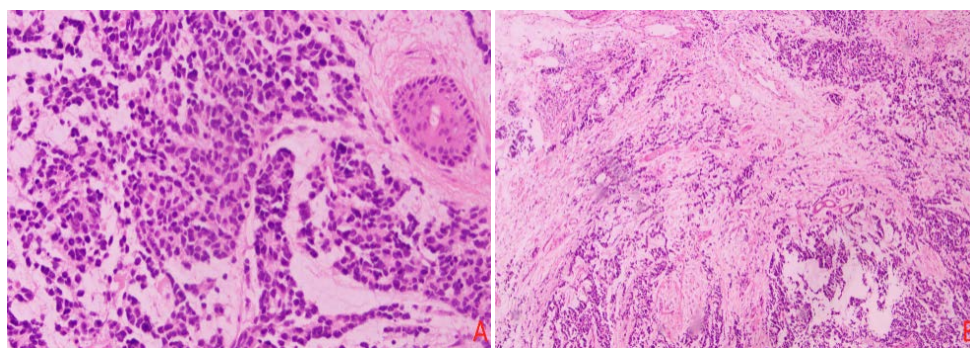
患者,男,87 岁,2022 年 11 月偶然间发现右侧面部肿物,大小约花生米粒,质硬,无痛,近 2 月迅速增大至核桃大小(图 1A)。患者于 2023 年 01 月 29 日就诊我院。入院查体:患者颌面部左右欠对称,右侧耳垂前可触及一肿物大小约 2.5 cm × 2 cm × 1 cm,质中等,活动度较差,表面结痂,伴有皮肤破溃、出血,挤压有少量分泌物流出,无明显压痛感。右侧耳垂下方可见一肿物约 0.8 cm × 0.5 cm × 0.5 cm 大小,突出皮肤表面约 0.5 cm,质硬,表面粗糙,边界尚清楚,活动度尚可,面部表情肌运动正常,未见静态及运动面瘫,双侧颞下颌关节运动正常,无弹响,张口度、开口型未见异常。口内黏膜无红肿及破溃,双侧腮腺及颌下腺导管口未见红肿,挤压腺体导管口可见流出少量清亮液体,双侧颌下腺导管触诊未见异常。颞下、双侧颌下及颈部未触及肿大淋巴结。查 CT:右侧耳廓前方不规整软组织密度影。初步诊断:右面部肿物。2023 年 2 月 1 日静脉麻醉 + 局麻下行右侧耳垂前肿物切取活检术 + 右侧耳垂下肿物切除术。病理标本肉眼所见:右侧耳垂前肿物,大小约 1.0 cm × 0.5 cm × 0.5 cm,色白,质地中等,考虑 Merkel 细胞癌。免疫组织化学法检测显示:CK(+)、CK20(+)、CK56(+)、Syn(+)、CgA(部分+)、TTF-1(-)、S-100(-)。Ki-67 指数 90% (图 2, 图 3)。右侧耳垂下肿物,大小约 0.8 cm × 20.5 cm × 0.5 cm,色灰,质地中等,考虑脂溢性角化病。修正诊断:1. 右面部 Merkel 细胞癌;2. 右面部脂溢性角化病。考虑患者高龄,手术创伤较大,风险较高,评估病情后行放射治疗。放疗定位:患者取仰卧位,使用头板,头垫 B 枕,网面固定双臂置于体侧,扫描范围从颅底到隆突,层厚 5 mm。靶区勾画:GTV:右侧耳垂前肿物,PGTV:GTV 外扩 3 mm,CTV:右侧耳垂前肿物及右侧 IB、II 区淋巴引流区。PTV:CTV 外扩 3 mm。采用调强适形放射治疗,6mv-X 射线,处方剂量:95% PTV:DT50.96 Gy/1.82 Gy/28 f/38 d, GTV 同步加量。放射治疗 11 次后肿物较前缩小(图 1B),2023 年 2 月 22 日重新定位,修改靶区后继续放射治疗。患者于 2023 年 3 月 16 日结束治疗,面部肿物明显缩小,表面结痂,一般情况尚可,持续随访中(图 1C)。



注：A：治疗前；B：治疗12次；C：治疗后。

Figure 1. Comparison before and after radiation therapy

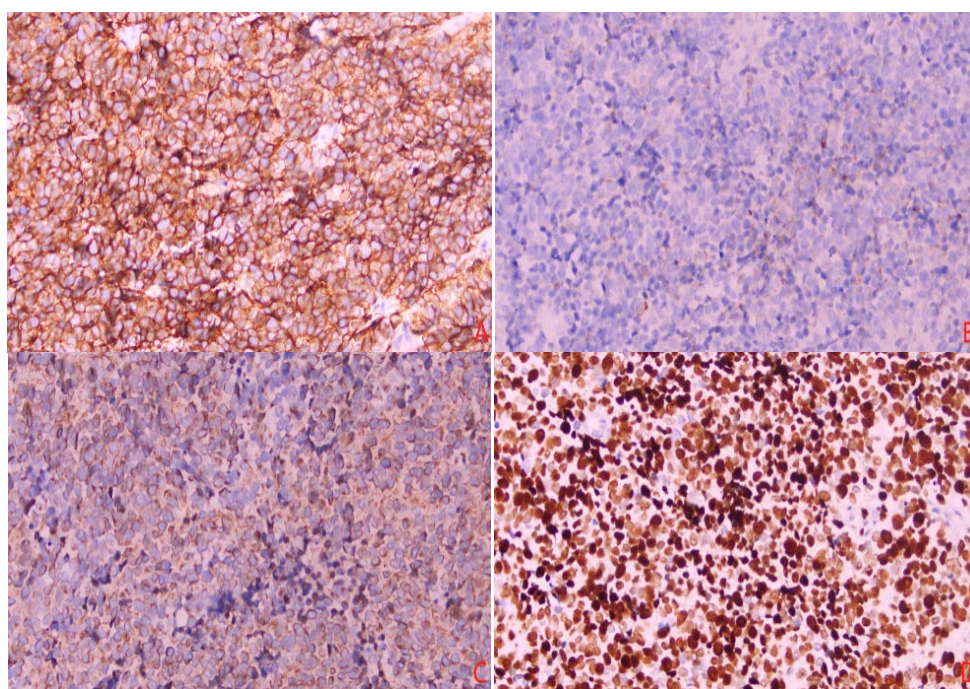
图 1. 放射治疗前中后对比图

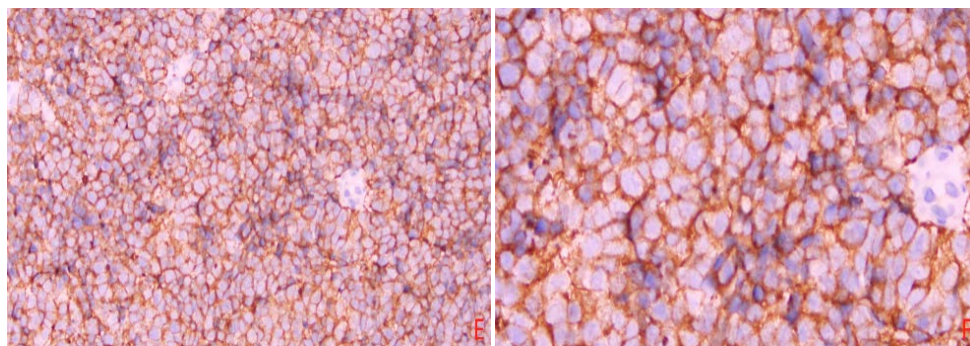


注：A：HE (×20)；B：HE (×35)。

Figure 2. Pathological microscopic findings

图 2. 病理镜检结果





注：A：CD56 (×20)；B：CgA (×20)；C：CK20 (×200)；D：Ki-67 (×20)；E：Syn (×20)；F：Syn (×40)

Figure 3. Immunohistochemical results

图3. 免疫组织化学结果

3. 讨论

MCC的组织来源尚不明确,推测可能与免疫抑制或免疫紊乱、紫外线照射、慢性砷中毒等病因有关。其中光照是引起MCC的主要诱因[1]。值得注意的是,皮肤色素沉着似乎可以预防MCC,因为黑人、亚洲人和西班牙人患MCC的风险比白人低得多。其他证据来自于皮肤长期暴露在阳光下的老年患者中频繁发生MCC、接受紫外线A(UVA)光化治疗的个体中MCC发病率增加以及观察到许多MCC患者有与阳光暴露相关的其他皮肤癌病史[2][3];黑色素瘤病史也与MCC[3]风险增加三倍有关。MCC致癌作用可由梅克尔瘤细胞病毒(MCPyV)基因组的克隆整合或长期暴露在阳光下引起的紫外线介导的DNA损伤引发。值得注意的是,紫外线照射还可能通过引起局部免疫抑制而在病毒致癌过程中发挥作用。紫外线辐射会诱导炎症介质的表达和抗原呈递树突状细胞的功能改变,从而导致一系列调节免疫敏感性的事件。尽管在了解MCC致癌作用方面取得了重大进展,但MCC的细胞起源仍然不清楚。根据组织形态学、基因表达谱和分子分析,MCC被假设起源于梅克尔细胞前体(可能源自表皮干细胞或毛囊干细胞)、前B细胞、前B细胞或真皮成纤维细胞。由于正常Merkel细胞是终末分化且不进行细胞分裂,因此它们不太可能是MCC的起源细胞。

MCC光镜特点为细胞表现多样性,可表现为单调、均一的嗜碱性的小圆细胞,圆核,染色质少,缺少胞浆,核仁少或无核仁,核分裂象多见,单个细胞凋亡是常见的现象。也可以是实性巢状或互相链接成梁状或呈淋巴瘤样表现。电镜下癌细胞由二种明暗细胞构成 相互间有交织的树状突起和中间连接偶见桥粒。胞质内含有较多而大小一致的神经内分泌颗粒,有界膜及狭窄的空晕,直径100 nm~350 nm,胞浆内未见糖原颗粒及神经纤维细丝等。MCC常用的免疫指标有NSE, Syn, CgA, CK20, Chomograin A。

此病首发的症状为一些难以察觉的皮肤小结节,且为无痛性,通常表现为生长快速、单一、无明显症状的病变[4]。为粉红色、紫红色或红褐色皮下结节,坚硬,早期病变直径多小于2.0 cm,很少发现结痂和溃疡。多在数周或数月内快速生长。大多数病例存在以下,五种情况中的三种或三中以上特征:1. 无症状结节;2. 生长迅速;3. 宿主存在免疫抑制的情况;4. 年龄超过50岁;5. 位于紫外线暴露部位或白皙皮肤上[5]。本文报道1例患者除无明显免疫抑制情况外,其他特征均符合,病灶为右面部,质硬,无触痛,生长迅速。

MCC的治疗尚未形成依据,而成熟的方案,美国国立综合癌症网络指南指出[6],手术仍是MCC的主要治疗手段,建议行1~2 cm边距的广泛切除术,对于有明确的淋巴结转移者行淋巴结的清扫,术后针对复发及转移有较高风险的患者应尽早予以放射治疗。对于不适宜手术的患者根据个体情况可选择免疫疗法、放射治疗、化疗等。本病例考虑患者高龄,手术创伤较大,风险较高,选择放射治疗。

影响 MCC 的预后因素包括原发灶的大小、位置、性别、年龄、有无淋巴结和远处转移等[7]。肿瘤的直径大于 2 cm 者,局部复发以及发现淋巴结和(或)远处转移者预后不良,性别因素中男性预后较差[8]。MCC 具有高度侵袭性,其复发中位时间 8~9 个月,局部复发、区域性转移、远端转移的时间呈递增形式[9],故 MCC 预后较差,对于可疑患者需尽早明确诊断并积极治疗。

生活的质量通常与被诊断为 MCC 相关,确诊的患者多数为老年人,通常合并有其他的内科疾病。当患者的年龄大于 75 岁时对多模式治疗的耐受性较差[10],这可能涉及局部区域手术、局部区域放射治疗和全身细胞毒性、靶向或免疫治疗的组合。因此,在决定治疗方式之前,需要对患者进行老年肿瘤评估。

参考文献

- [1] Agelli, M. and Clegg, L.X. (2003) Epidemiology of Primary Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **49**, 832-841. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(03\)02108-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)02108-X)
- [2] Miller, R.W. and Rabkin, C.S. (1999) Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: Etiological Similarities and Differences. *Cancer Epidemiol. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **8**, 153-158.
- [3] Howard, R.A., Dores, G.M., Curtis, R.E., Anderson, W.F. and Travis, L.B. (2006) Merkel Cell Carcinoma and Multiple Primary Cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, **15**, 1545-1549. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0895>
- [4] 谭念, 王志强, 官小越, 等. 眼睑 Merkel 细胞癌 2 例[J]. 眼科学报, 2021, 36(9): 744-749.
- [5] Heath, M., Jaimes, N., Lemos, B., et al. (2008) Clinical Characteristics of Merkel Cell Carcinoma at Diagnosis in 195 Patients: The AEIOU Features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **58**, 375-381. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.020>
- [6] Bichakjian, C.K., Olencki, T., Aasi, S.Z., et al. (2008) Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 742-774. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0055>
- [7] Mott, R.T., Smoller, B.R. and Morgan, M.B. (2004) Merkel Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Study with Prognostic Implications. *Journal of Cutaneous Pathology*, **31**, 217-223. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2004.00149.x>
- [8] Meyer-Pannwitt, U., Kummerfeldt, K., Boubaris, P., et al. (1997) Merkel-Zell-Tumor oder neuroendokrines Hautkarzinom. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, **382**, 349-358. <https://doi.org/10.1007/BF02386622>
- [9] Allen, P.J., Bowne, W.B., Jaques, D.P., et al. (2005) Merkel Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment of Patients from a Single Institution. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2300-2309. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.329>
- [10] Ferrat, E., Paillaud, E., Caillet, P., et al. (2017) Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients with Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 766-777. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3143>