

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.039

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.039>

## 皮肤 Merkel 细胞癌临床病理分析及文献复习

王洁, 尹香利, 李艳菊

(延安大学附属医院病理科, 陕西 延安 716000)

**[摘要]** 回顾性分析1例皮肤Merkel细胞癌患者的病史、肿瘤组织形态学特征及免疫组织化学表达情况, 并复习相关文献。患者为老年男性, 表现为皮肤孤立无痛结节, 镜下肿瘤位于真皮层, 瘤细胞呈片状及巢状分布, 大小相对一致, 嗜碱性, 核质比高。免疫组织化学上皮及神经内分泌标志阳性, CK20胞质逗点状阳性, TTF-1, CD117, CD68, LCA均为阴性。Merkel细胞癌是皮肤原发的高度侵袭性神经内分泌肿瘤(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)肿瘤, 需与皮肤转移性肺小细胞癌、恶性黑色素瘤及淋巴瘤等疾病进行鉴别。

**[关键词]** Merkel细胞癌; 免疫组织化学; 鉴别诊断

## Clinicopathological analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma and literature review

WANG Jie, YIN Xiangli, LI Yanju

*(Department of Pathology, Yan'an University Affiliate Hospital, Yan'an Shaanxi 716000, China)*

**Abstract** The history, histomorphological features and immunohistochemical expression of 1 cases of cutaneous Merkel cell carcinoma was retrospectively analyzed, and reviewed the relevant literatures. This patient was an elderly men, manifested as a skin isolated painless nodule, tumor located in the dermis, oncocytes were flake and nests, relatively uniform in size, basophilic, karyoplasmic ratio under the microscope. Immunohistochemistry epithelia and neuroendocrine markers were positive, the positive expression of CK20 was cytoplasmic comma, and TTF-1, CD117, CD68 and LCA were negative. Merkel cell carcinoma is a highly aggressive amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) of the skin. It is necessary to identify diseases such as metastatic pulmonary small cell carcinoma, malignant melanoma and lymphoma.

**Keywords** Merkel cell carcinoma; immunohistochemistry; differential diagnosis

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-01

通信作者 (Corresponding author): 尹香利, Email: xiangli-yin@163.com

基金项目 (Foundation item): 延安市科技研究发展计划项目 (2017KS-11-02)。This work was supported by the Yan'an Science and Technology Research and Development Program, China (2017KS-11-02).

Merkel细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)是一种罕见的来源于皮肤Merkel细胞的高度侵袭性神经内分泌癌。MCC好发于老年人头面部及四肢,常表现为无痛性结节或肿物<sup>[1]</sup>。由于该肿瘤恶性度高,具有极高的复发率及转移率,因此,对于皮肤组织发生的无痛性结节,应该考虑到该肿瘤,从而能够早发现、早诊断、早治疗。本文就延安大学附属医院确诊的1例皮肤Merkel细胞癌进行报道,并对国内外相关文献进行复习。

## 1 临床资料

患者,男性,67岁,主诉“右侧面部肿物1年余”于延安大学附属医院口腔科门诊就诊。患者1年前无明显诱因于右面颊部皮下发现一小包块,无不适,后缓慢增大。体格检查:右面颊近下颌缘皮下触及大小约1 cm × 1 cm × 1 cm的包块,中等硬度,与皮肤相连,皮色正常。全身淋巴结未见明显肿大,胸部CT及胃镜检查未见明显异常,腹部B超显示实质脏器未见明显肿块。局部麻醉下行包块切除术,术后标本送病理检查。本文已获得患者知情同意。

切除标本经10%甲醛溶液固定、石蜡包埋、切片、HE染色,免疫组织化学采用EnVision两步法。抗体广谱型细胞角蛋白(Pan cytokeratin, PCK),突触素(synaptophysin, Syn), CD56, CK20, 甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1), CD117, CD68, 白细胞共同抗原(leukocyte common antigen, LCA), Ki-67及DAB显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司,操作步骤严格按照试剂说明书进行。

带梭形皮肤组织一块,大小为1 cm × 1 cm × 0.5 cm,梭形皮肤面积为1 cm × 0.5 cm,于皮下组织内见一大小约0.8 cm × 0.8 cm × 0.5 cm的模糊结节,切面灰白色,质地中等,与周围组织分界欠清。

低倍镜下:肿瘤位于真皮层及皮下组织内,呈浸润性生长,未见表皮侵犯。瘤细胞呈片状及巢状分布,细胞巢间有丰富的纤维结缔组织、淋巴细胞及增生的薄壁小血管(图1, 2)。高倍镜下:肿瘤由大小相对一致的嗜碱性细胞组成,大部分瘤细胞体积较大,圆形或椭圆形,胞质及染色质稀少,染色质呈细颗粒状,部分可见核仁,核质比高,核分裂象少见,约2个/10HPF(图3, 4)。小部分肿瘤细胞体积小,核深染,排列呈“挤压”

状,瘤细胞呈短梭形,似燕麦细胞,局部组织内可见坏死的核碎屑。

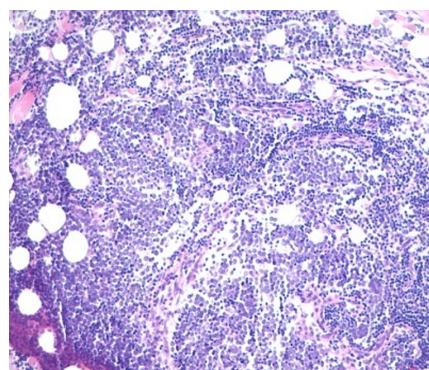


图1 肿瘤与周围组织边界欠清,间质内有增生的纤维结缔组织(HE, × 100)

Figure 1 Tumor is indistinct from the surrounding tissue, and there is hyperplasia of fibrous connective tissue (HE, × 100)

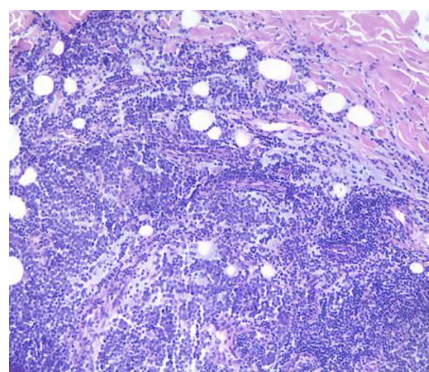


图2 肿瘤浸润性生长,瘤细胞排列呈片状及巢状(HE, × 100)  
Figure 2 Tumor is infiltrated and the tumor cells are arranged in sheets and nests (HE, × 100)

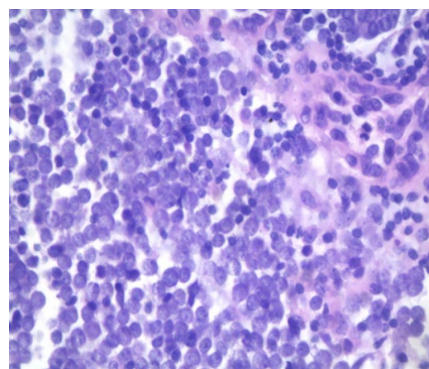


图3 肿瘤细胞嗜碱性,胞质及染色质稀少,可见核仁(HE, × 400)

Figure 3 Tumor cells basophilic, cytoplasmic and chromatin rare, visible nucleolus (HE, × 400)

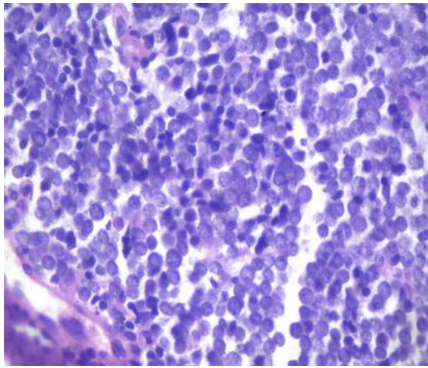


图4 大部分瘤细胞体积较大, 圆形或椭圆形, 核浆比高(HE, ×400)

Figure 4 Most neoplastic cells are larger, rounded or elliptic, with a high ratio of nucleoplasm (HE, ×400)

肿瘤细胞PCK(+), Syn(+)(图5), CD56(+), CK20胞质逗点状(+)(图6), TTF-1(-), CD117(-), CD68(-), LCA(-), Ki-67约40%(+)。

病理诊断: (右颊部)皮肤原发性MCC。

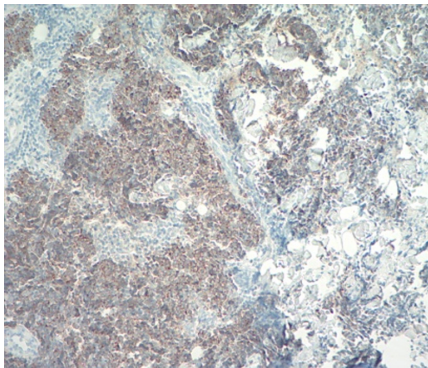


图5 肿瘤细胞Syn阳性(EnVision, ×100)

Figure 5 Syn-positive tumor cells (EnVision, ×100)

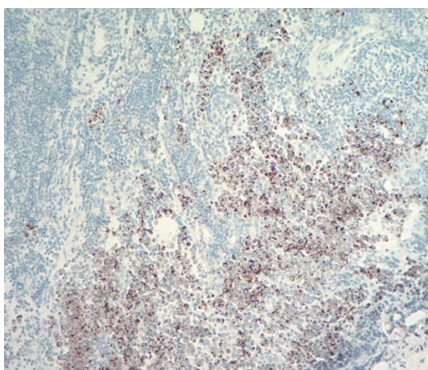


图6 肿瘤细胞CK20胞质逗点状阳性(EnVision, ×100)

Figure 6 Positive expression of CK20 was cytoplasmic comma (EnVision, ×100)

## 2 讨论

MCC被称为原发的皮肤神经内分泌癌, 小细胞癌等。1972年, Toker<sup>[2]</sup>报道了5例皮肤梁状细胞癌, 肿瘤细胞在真皮层呈小梁状浸润生长, 并提出此类肿瘤主要发生于老年人, 淋巴结转移较常见。关于MCC的病因尚不清楚, Feng等<sup>[3]</sup>认为Merkel与双链环状的Merkel细胞多瘤病毒的感染有关。Engels等<sup>[4]</sup>提出AIDS及免疫力较低的患者发生Merkel细胞癌的概率大大增加。另有研究<sup>[5]</sup>显示MCC肿瘤中抑癌基因TP53, RB1和BAP1等可发生失活, 而致癌基因PIK3CA, AKT1和EZH2等则发生活化, 这些基因的异常改变有望为MCC的分子靶向治疗提供理论依据。MCC非常罕见, 迄今为止, 我国关于该肿瘤的病例报道共约196例。

196例患者的病程大多为0.5~1年, 发病年龄17 d~96岁, 有1例先天性MCC报道, 平均年龄为62.25岁, 中位年龄为63岁, 男女比例约为1:1, 男女发病率均等, 这与国外报道的男性患者占优势的结论<sup>[1]</sup>相矛盾, 可能是由于我们国内报道病例较少。未来, 随着更多新发病例的报道, 男女之间的性别差异或将明确。报道中的196例患者均表现为皮肤无痛性结节, 大多数位于头面部(90例)和躯干四肢(83例), 另有3例为全身发病, 有6例伴发鳞状细胞癌; 60例发生转移, 40例复发, 36例患者死亡, 其中使用放化疗的患者中大多数都有缓解, 但总体来说预后较差, 提示须重视MCC的早期治疗。2008年, Heath等<sup>[6]</sup>提出MCC的临床症状分级标准“AEIOU”——“无症状、进展快、免疫抑制、>50岁、紫外线照射部位皮肤苍白”。因此, 当出现这些临床症状时需警惕, 立即活检确诊并进行早期干预和治疗。

大体表现上患者的皮肤结节多为暗红色, 直径为0.3~12.0 cm, 切面为灰红或灰白色, 质地中等。镜下MCC主要累及真皮及皮下组织, 也可向表皮浸润生长, 肿瘤细胞呈片状或巢状分布, 间质内可有促纤维结缔组织反应。肿瘤细胞大小相对一致, 圆形或卵圆形、胞质稀少, 细胞核呈嗜碱性核分裂象较多见。组织学上根据肿瘤排列及细胞形态特征, MCC可分为以下3种类型: 1)中间型。最常见, 细胞质稀少, 可见到坏死灶。2)小梁型。最少见, 细胞质丰富, 排列紧密, 可见带状小梁。3)小细胞型。与其他小细胞癌相似, 由大量深染的小细胞组成, 细胞坏死及破碎明显。

本例病例属于混合型, 大部分呈中间型, 小灶区域呈小细胞型。鉴于此形态学特点, 建议患者行胸部CT、胃肠镜及腹部B超检查, 均未发现明显异常, 从而排除这些部位的小细胞癌皮肤转移。MCC具有上皮和神经内分泌特征, CK20, 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE), 嗜铬素A(Chromogranin A, CgA), Syn表达阳性, 而TTF-1, CD117, CD68, LCA等均呈阴性, 其中CK20被认为是MCC较为特异和敏感的指标。据文献[7]报道, 约5%的MCC患者CK20表达缺少, 对于此类患者应联合检测NSE和神经丝蛋白(neurofilament proteins, NF)。因此, Jaeger等<sup>[8]</sup>认为除CK20外, NSE和NF对于MCC的诊断也具有特异性。

该肿瘤需要与以下疾病鉴别: 1)皮肤转移性肺小细胞癌<sup>[9]</sup>。肺小细胞癌皮肤转移与MCC依靠光镜非常难以鉴别, 需要借助免疫组织化学进行区分。转移性非小细胞癌TTF-1(+), CK20(-), 而MCC正好相反。2)恶性黑色素瘤<sup>[10]</sup>。恶性黑色素瘤可以累及表皮, 常表达HMB45, Melan A和S-100, 而在MCC中不表达, CK18, CK20以及CgA等神经内分泌标志物在MCC中呈高表达。3)皮肤恶性淋巴瘤/白血病。MCC细胞会出现梁状、索状结构, 但淋巴瘤/白血病细胞常均匀一致呈弥散状分布, 免疫组织化学表型缺乏神经内分泌标志, LCA常呈阳性表达, 本例中由于大部分肿瘤体积较大, 细胞核呈粉尘状, 故标记LCA以进行鉴别。4)基底细胞癌<sup>[11]</sup>。肿瘤由大小相对一致的基底样细胞组成, 瘤细胞聚集成团状或巢状, 周边细胞呈栅栏状排列, 免疫组织化学不表达神经内分泌标志物。

MCC较为罕见, 手术切除辅以放疗是其主要的治疗方式。然而, 临床医生对该疾病的认识尚不足, 治疗上的不及时造成了很高的复发率和病死率。Tai等<sup>[12]</sup>认为对于MCC前哨淋巴结活检阳性的患者应扩大切除及清扫淋巴结, 术后辅助化疗, 但效果仍有待研究。若无淋巴结转移, 则进行术后局部放疗以有效减少复发, 术后应密切随访, 以便及时发现复发转移的病灶。对于复发病例, 则以局部手术切除为主。Sihto等<sup>[13]</sup>分析在芬兰确诊的116例MCC发现: 肿瘤内CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>浸润与好的整体生存率显著相关, 其中CD3<sup>+</sup>细胞可以减少转移率, 是较为独立的影响预后的因素。MCC预后影响因素包括年龄、临床分

期、有无转移等, 但总体预后较差。关于MCC的分子靶向药物的研究正在逐步推进, 相信不久将会应用于临床。

Merkel细胞癌是一种少见的皮肤原发性神经内分泌肿瘤, 国内报道病例较少, 临床医生和病理医生对该肿瘤的诊断及治疗方面的认识仍较局限。MCC恶性度高, 具有易复发、易转移的特点, 因此应尽早明确MCC的诊断, 制定个体化的治疗方案, 以提高患者的生存率和改善预后。

## 参考文献

1. Ramahi E, Choi J, Fuller CD et al. Merkel cell carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(3): 299-309.
2. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin[J]. Arch Dermatol, 1972, 105(1): 107-110.
3. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma[J]. Science, 2008, 319(5866): 1096-1100.
4. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection[J]. Lancet, 2002, 359(2): 497-498.
5. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, et al. Next generation sequencing of cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation[J]. Mod Pathol, 2016, 29(3): 240-248.
6. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the "AEIOU" features[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(3): 375-381.
7. Erovic I, Erovic BM. Merkel cell carcinoma: the past, the present, and the future[J]. J Skin Cancer, 2013, 2013: 929364.
8. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of Merkel cell carcinoma in correlation to Merkel cell polyomavirus status[J]. J Skin Cancer, 2012, 2012: 983421.
9. Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, et al. Immunohistochemical distinction between merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung[J]. Am J Dermatopathol, 2006, 28(2): 99-104.
10. Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Krasagakis K, et al. Differentiation between merkel cell carcinoma and malignant melanoma: An immunohistochemical study[J]. Dermatol, 2000, 201(2): 123-126.
11. 范晓春, 张丰, 郭英. 皮肤基底细胞癌20例临床病理分析[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(5): 947-948.  
FAN Xiaochun, ZHANG Feng, GUO Ying. Clinical pathological analysis of 20 cases of basal cell carcinoma of the skin[J]. Modern

- Oncology, 2009, 17(5): 947-948.
12. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin[J]. ISRN Surg, 2013, 2013: 850797.
13. Sihto H, Böbling T, Kavola H, et al. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: a population-based study[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(10): 2872-2881.

本文引用: 王洁, 尹香利, 李艳菊. 皮肤Merkel细胞癌临床病理分析及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 1134-1138. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.039

Cite this article as: WANG Jie, YIN Xiangli, LI Yanju. Clinicopathological analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(5): 1134-1138. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.039

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织