

## 右面部 Merkel 细胞癌病例报道 1 例并文献复习

袁亦玮 于子繁 汪慧敏 李聪聪

(华北理工大学口腔医学院 河北唐山 063200)

**摘要:**目的:报道 1 例右面部 Merkel 细胞癌并文献复习,以提高对该疾病的认识。方法:对 1 例 MCC 患者的临床病史、组织学特征、诊治及预后情况进行分析并复习相关文献。结果:该例 MCC 患者高龄,诊断为“右面部 Merkel 细胞癌”。光镜下可见真皮内结节状肿瘤,胞质稀少,细胞核呈圆形,染色质粗糙,核仁不明显。免疫组化表现为 CK (+)、CK20 (+)、CD56 (+)、Syn (+)、CgA (部分+)、TTF-1 (-)、S-100 (-)、Ki-67 指数 90%。结论:Merkel 细胞癌是一种罕见的、高度恶性的神经内分泌肿瘤,病理学结合免疫组化检查有助于确诊,手术治疗结合放、化疗是目前治疗 Merkel 细胞癌的主要手段。

**关键词:** Merkel 细胞癌; 皮肤恶性肿瘤; 诊断

## 引言

Merkel 细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)是一种罕见的侵袭性神经内分泌肿瘤,1972年首先由Toker报告。发生于真皮,易复发和转移,预后差。MCC通常表现为无痛性结节,可形成溃疡,好发于日光直射区域。研究回顾分析显示,患者中位年龄为77岁,男性:女性≈6:4;其中44.5%位于头颈部,47.8%位于躯干和四肢,7.7%位于其他部位<sup>[1]</sup>。本文报道1例MCC病例并文献复习,以加强对该疾病的认识。

## 1. 病例报告

患者男性,87岁,因发现右侧面部肿物约2个月于2023年1月29日入院。约2个月前患者无意发现右侧面部耳屏前长一肿物,约“黄豆粒”大小,无明显自觉症状,无进食性肿胀,未进行诊治。之后肿物增长迅速,目前肿物约“冬枣”大小,无疼痛、无麻木等症,无消长史。患者为求诊治,就诊于我院,我科门诊以“面部肿物”收入院。专科检查:颌面部左右欠对称,右侧耳屏前可见一红色肿物,约2.5cm×2.0cm×1.0cm大小,质地中等,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。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。口内粘膜无红肿及破溃,双侧腮腺及颌下腺导管口无红肿,挤压腺体导管口流出清亮液体,双侧颌下腺导管触诊未见异常。颌下、双侧颌下及颈部未触及明显肿大淋巴结。治疗:入院积极查体,排除手术禁忌,于2023年2月1日静脉麻醉+局麻下行右面部中午切取活检术+面部肿物切除术。于右侧耳屏前肿物向面部正常组织内约0.5cm处做梭形切口锐性分离,切取部分肿物及周围健康组织。大量生理盐水冲洗术区,充分止血,间断缝合。术后常规病理(病理号:202300532)结果回报:镜下HE染色可见真皮内结节状肿瘤,胞质稀少,细胞核呈圆形,染色质粗糙,核仁不明显。(右面部肿物1)冰及冰余,考虑Merkel细胞癌。CK(+),CK20(+),CD56(+),Syn(+),CgA(部分+),TTF-1(-),S-100(-),Ki-67指数90%。术后病理诊断: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,遂转至肿瘤放疗科行放射治疗。2023年2月7日行放疗,未诉不适。患者放疗结束,准予出院。出院时患者情况:颌面部左右欠对称,右侧耳屏前可触及一肿物较前缩小,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,无明显痛感。心肺腹可,双下肢无水肿。共住院46天。术后建议密切观察,出院后1周复查血常规、肝肾功能、电解质,1-3月放疗科门诊复诊。目前仍在随访中。

## 2. 讨论

## 2.1 发病机制

该疾病诊断为Merkel细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)。Merkel细胞癌,又名原发性皮肤神经内分泌癌(primary neuroendocrine carcinoma of the skin)、小梁状癌(trabecular carcinoma),是一种罕见的伴有神经内分泌分化的致死性皮肤恶性肿瘤,在目前所知的原发性皮肤肿瘤中其恶性程度及死亡率均居于首位<sup>[2]</sup>,近年来发病率逐渐增长。MCC好发于免疫功能低者,特别是感染HIV和器官移植患者,其MCC发病率高出5~13倍,提示免疫抑制可能是促进病毒复制的因素<sup>[3]</sup>。除白种人好发以外,生活在赤道附近的非白种人亦好发,提示紫外线照射导致DNA损伤可能是MCC的重要发病机制<sup>[4]</sup>,尤其好发于头颈及四肢部位。有研究<sup>[5]</sup>表明MCC发生在50岁以上者约占90%,且随着年龄的增长,其发病率逐渐增高。此外,Feng等<sup>[6]</sup>首次在MCC肿瘤中分离出Merkel细胞多瘤病毒(Merkel cell polyomavirus, MCPyV),MCPyV可在多达80%的MCC患者中检出,故MCPyV可能为MCC的致病因子。

## 2.2 临床特征

MCC好发于中老年人,通常表现为阳光暴露部位皮肤处出现单发、生长迅速的无痛性、红色或淡紫色结节,部分患者伴有溃疡形成,也可伴发第二种肿瘤。首发症状通常为生长于皮肤表面的小结节,但有近15%的MCC患者表现为无明确皮肤病变的淋巴结转移<sup>[7]</sup>。MCC高度恶性,高度侵袭,生长迅速,易复发,转移可在短时间内通过淋巴结和血液转移到深部淋巴结、肺、脑和其他部位<sup>[8]</sup>。预后较差。Heath等<sup>[9]</sup>提出“AEIOU”5元音法可作为诊断MCC的临床指标:A为无症状性;E为病情快速进展;I为常伴有免疫抑制;O为发病年龄多>50岁;U为病损多发于紫外线暴露部位;当≥3个特点存在时应怀疑为MCC,需行病理检查确诊。本例患者为老年男性,表现为面部红色无痛包块,并伴有皮肤破溃出血、流脓,2个月内肿物迅速增长,与文献报道基本一致。

## 2.3 组织学特征

病理诊断是MCC确诊的金标准,其肿瘤细胞镜下多位于真皮及皮下组织,通常不累及表皮。MCC根据镜下形态学特点可分为梁状型、中间细胞型和小细胞型三种亚型。其中亦中间细胞型最常见,其次为梁状型,小细胞型最少见。在HE染色中,MCC通常表现为真皮肿瘤,显示小而圆形的蓝色细胞,细胞核呈圆形或椭圆形,核仁不清,核膜明显,胞质稀疏,有丝分裂丰富,坏死细胞很常见<sup>[10]</sup>。在免疫组织化学表达中,约95%的MCC病例CK20为阳性,周围核呈点状或胞质弥漫阳性<sup>[11]</sup>,神经内分泌标记多为阳性。核抗原Ki-67阳性指数较高<sup>[12]</sup>。本病例镜下HE染色与免疫组化均与文献报道一致。

## 2.4 鉴别诊断

1) 恶性黑色素瘤:起源于黑色素细胞的恶性肿瘤,多见于皮肤及黏膜组织,可出现瘙痒、压痛、出血、溃疡等临床症状。恶性和色素瘤的早期发现主要根据“ABCDE”法则评估,评估皮肤病灶的不对称性、边界不规则、颜色不均一、直径大于6mm和外观有进展增大的趋势<sup>[13]</sup>。光镜下可见黑色素细胞异常增生且形成细胞巢。免疫组化可见S-100、HMB-45及Melan-A阳性。2) 淋巴瘤样丘疹病:发病年龄20~50岁,原发皮损为红色丘疹,呈对称分布,直径约1cm,可出现出血、坏死、结痂等临床表现,3~8周内可自愈,愈后表皮易留下萎缩性瘢痕<sup>[14]</sup>。病理学表现可分为组织细胞型、蕈样肉芽肿型、间变大细胞淋巴瘤样型三型,免疫组织化学上具有皮肤CD30阳性大细胞淋巴瘤的特点<sup>[15]</sup>。3) 转移性小细胞癌:是一种高度恶性肿瘤,常见于肺部,转移灶常见于肝、脑及骨。光镜下可见成片的小细胞及小梁、岛状结构。肿瘤细胞小且圆,细胞质少,细胞核呈卵圆形、梭形,核分裂象易见;免疫组织化学染色显示,Syn、CgA和NSE等标记物呈阳性<sup>[16]</sup>。

## 2.5 治疗及预后

MCC恶性程度高,预后差,易转移及复发,复发中位时间约为8~9个月,5年生存率约为50%。目前对于MCC尚未形成成熟的治疗方案,美国国立综合癌症网络指南上关于MCC的治疗方案是首选手术切除,在临床可行情况下应行1~2cm边距广泛切除术,术后辅以放疗。对于身体条件不适宜手术的患者,可采用放疗、化疗及靶向治疗。MCC对放疗比较敏感,故术后放疗可降低局部复发率和转移率,但化疗在MCC综合序列治疗中的作用仍不明确,且研究表明放疗在MCC综合治疗中的作用比化疗更为重要<sup>[17]</sup>。目前,治疗MCC的靶向治疗仍处于基础研究阶段,新的靶向药物包括抗-PD-L1和抗-PD-1可使MCC产生持久反应,在病毒抗体阳性及阴性的肿瘤均有反应<sup>[18]</sup>。本例患者高龄,不适宜手术,故采用放射治疗。

## 3. 小结

综上所述,MCC是一种发生于皮肤的神经内分泌肿瘤,临床上(下转第293页)

(上接第289页)

较为罕见,恶性程度高,极易转移及复发。MCC仍以病理诊断为金标准,免疫组化检测有助于该疾病的诊断与鉴别。治疗首选外科手术,术后辅助放疗、化疗及靶向治疗,术后密切随访。应提高对该疾病的认识,尽早明确MCC诊断,以期提高患者的生存率。

参考文献:

- [1]Ezaldein HH, et al. Understanding the influence of patient demographics on disease severity, treatment strategy, and survival outcomes in merkel cell carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end-results study[J]. *Oncoscience*, 2017, 4(7/8): 106-114.
- [2]Kwan K, Ghazizade HS, Moon AS, et al. Merkel cell carcinoma: a 28-year Experience [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(2): 364-371.
- [3] del Marmol V, Lebbé C. New perspectives in Merkel cell carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(2): 72-83.
- [4] 刘松鹤,李晓娜,侯宏敏,王军凯.皮肤 Merkel 细胞癌临床病理分析[J].*实用临床医学*,2019,20(12):1-3+11+128.
- [5] Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US Incidence and Projected increases based on changing demographics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018,78(3): 457-463.e2
- [6] Feng HC, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a Polyomavirus in human Merkel cell carcinoma[J]. *Science*,2008, 319(5866): 1096-1100.
- [7] Su á rez AL, Louis P, Kitts J, et al. Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma ( SCC) /neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma(MCC) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(6):968 - 975.
- [8]张良琼, 曹经一, 韦萍, 等. 腮腺区 Merkel 细胞癌一例报

告及文献回顾 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2011, 25(4): 256 - 260.

[9] 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.

[10]陈俊文,杨文涛,程汇,彭文文,王红光,熊进兰,王尘帅,崔延军.皮肤 Merkel 细胞癌三例并文献复习 [J]. *实用肿瘤杂志*,2022,37(06):576-579.

[11]简燚, 陈易华, 曾冬梅, 等. 皮肤 Merkel 细胞癌 7 例临床病理分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(2): 69 - 72.

[12]马丽梅,敖永琴,郭香君,黄华.皮肤 Merkel 细胞癌临床病理分析[J].*现代肿瘤医学*,2022,30(07):1288-1292.

[13]尹家胜,胡锦涛,张建设等.皮肤恶性黑色素瘤的临床诊断与治疗进展[J].*中国医疗美容*,2023,13(01):53-58.

[14] Andrea C. [Lymphomatoid papulosis] [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018, 145(1): 65-67.

[15]杜晓航. 淋巴瘤样丘疹病 1 例/2018 年浙江省医学会皮肤病学分会暨浙江省医师协会皮肤科医师分会学术年会论文汇编[出版者不详],2018:1.

[16]施琳,赵利珍,贾永峰等.肺小细胞癌卵巢转移临床病理分析 [J].*现代妇产科进展*,2008(10):795-796.

[17]Garneski KM,Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy [J]. *J Am Acad Dermatol*,2007,57(1): 166 - 169.

[18]Schadendorf D,et al. Immune evasion mechanisms and immune checkpoint inhibition in advanced merkel cell carcinoma [J].*Oncimmunology*,2017,6(10):c1338237.

作者简介 姓名:袁亦玮,性别:女,民族:汉族,出生年月:1998年8月,籍贯:河北唐山,学历:硕士生,专业:口腔医学