个案与短篇　文章编号:0253-3626(2010)07- 封二 -02

Merkel 细胞癌:罕见的皮肤肿瘤(附 4 例报告)

李美芳[1],张　丹[2],邢传平[3],张书田[4]

(1. 石家庄市第四医院检验科,石家庄　050014;2. 重庆医科大学医学检验系,重庆　400016;3. 兰州军区总医院病理科,兰州 730050;4. 白求恩国际和平医院放射科,石家庄　050082)

【中国图书分类法分类号】R739.5　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2009-04-30

Merkel 细胞癌临床上罕见,笔者近年遇到 4 例,报道如下,并就其临床特征和预后特点进行讨论。

1　临床资料

病例 1:女,42 岁,1999 年 7 月因发现后枕部肿物半年就诊,CT 显示后颈部肿物,枕骨破坏(图 1)。针吸找到生长活跃的瘤细胞,行肿物切除术,术中见肿物大小约 5 cm × 5 cm × 4 cm,边界不清,质中,血运丰富,侵及骨膜,颅骨外板尚完整。病理报告为 Merkel 细胞瘤。术后予以放疗。2001 年 3 月 31 d 因头痛 13 d 伴呕吐 1 d 入院,MRI 显示左侧小脑半球球形肿物,大小约 2 cm × 2 cm × 2 cm,增强效应明显(图 2)。CT 显示左小脑肿瘤并枕骨破坏。项部也见不规则肿物影。手术切除,可见枕部肌肉内红褐色肿物,约 3 cm × 3 cm,基底位于右环枕结合部,内容物呈烂肉样,可吸除,枕骨破坏 5 cm × 6 cm 大小,硬膜表面有瘤样增生,中线偏左有一 3 cm × 4 cm 色白发硬区,将其切除后,见脑内有一红褐色烂肉样组织,约 3 cm × 3 cm,易于吸除,与脑组织无明显界限。病理:大体所见:颈部肿物,呈灰红色,质中。硬膜:灰红色,不规则组织。小脑肿物灰红色,不规则组织,质软。光镜:癌细胞呈空泡状,可见许多核分裂象,染色质呈细颗粒状,胞浆稀少,嗜酸染色(图 3)。免疫组化:神经烯醇化酶(Neuron specific enolase,NSE)阳性,角蛋白(Cytokeratin,CK)阳性。白细胞共同抗原 CD45(LCA)阴性。病理诊断为 Merkel 细胞癌。2002 年 9 月 10 日项部再现肿物,左肩胛部也见不规则肿物,第 1 d 给予卡铂 720 mg、阿霉素 90 mg、第 1~3 d 给予 5- 氟尿嘧啶 1.0,静脉输入,21 d 为 1 周期。治疗后肿物很快消失。给予 3 个周期化疗。之后于 2003 年 7 月 7 日再次复发,MRI 显示:颈椎 3、7,胸椎 1、4,腰椎 4、5 椎体转移,右颞骨破坏,右颞叶转移,顶骨及头皮包块,给予放疗。2003 年 7 月 21 日因放疗后头及胸痛伴恶心呕吐 3 d 再次入院,体检发现右顶部 4 cm × 4 cm 肿物,质硬。MRI 显示椎管内占位。入院后不久出现昏迷,休克,经输血后好转,最终因全身衰竭于 2003 年 8 月 10 日死亡。

病例 2:男,53 岁。1995 年 5 月就诊。左侧阴囊阴茎根部铜钱大丘疹样皮损,痒。左腹股沟包块,蚕豆大,活动,无疼痛,生长迅速。切除活检,病理:淋巴结转移癌。1996 年 5 月,同侧腹股沟肿物再现,3 cm × 2 cm × 2 cm,质硬,活动度差,放疗后消失。同年 8 月左腹壁皮肤相继出现多个结节,0.5 cm~1 cm,9 月中旬,头面颈部皮肤相继出现多个结节,0.3 cm~2 cm,质中等硬,表面光滑,紫红色。MRI:右肾增大,肾盂扩张,腹主动脉两旁淋巴结癌转移。病理考虑转移性肉瘤样癌。放疗,因反应大不能耐受出院。1997 年 1 月皮损遍及全身,以躯干、头面颈部为著,四肢少见。治疗无效,3 月死亡。尸检:头面颈部、胸背及腹部皮肤泛发性结节状损害,直径 0.5 cm~1.5 cm,以下腹部会阴区最为密集,并相互融合,局部皮肤变硬呈板状,无弹性。四肢近端亦见散在性结节。可见胸腹水及心包积液。心包、双肺、胸壁、腹壁、肾被囊外及肠系膜表面散布粟粒样结节,灰白色。镜检:皮损结节内均为瘤组织,位于真皮及皮下,呈小梁状、团片状或无一定排列,瘤细胞大小不等,胞界不清,胞浆丰富,嗜酸,有的呈空泡状,核圆形、椭圆形或不整形,染色质细,有核仁,核分裂象易见。间质很少,富含血管样腔隙,淋巴管内见有瘤栓形成。免疫组化 S-P 法染色示瘤细胞胞浆 NSE 阳性,嗜铬素(Chromogranin A,CgA)阳性,突触素(Synaptophysin,Syn)阳性。黑素瘤(Melanoma,HMB45)阴性。透射电镜:癌细胞由明暗 2 种细胞构成,细胞间可见少数中间连接,偶见桥粒,部分瘤细胞胞质内含有较多集中分布的神经分泌颗粒,大小较一致,有界膜,线粒体、高尔基体、粗面内质网、核糖体丰富,偶见层状排列的丝状体。细胞核圆形,以常染色质为主,异染色质块很少见,核仁小。腹膜腔及脏器表面粟粒样损害,以及肿大淋巴结切片均为瘤组织,其形态与皮肤结节一致,实质器官组织内未见转移瘤。病理诊断:(会阴部)皮肤 Merkel 细胞癌,多发性皮肤转移,胸腹腔脏层壁层胸膜、淋巴结癌转移。

病例 3:女,52 岁。2006 年 3 月就诊。左上眼睑肿物,花生米大结节。生长较快,无疼痛,呈暗红色,高出皮面,中等硬度,局部淋巴结不肿大。光镜下:真皮内癌细胞呈团片状、分布,紧密或松散排列,大小一致,体积小,胞质少,核大圆形,核分裂易见。间质血管丰富。NSE(+)、Syn(+)、CgA(散在 +)、上皮细胞膜抗原(Epithelial membrane antigen,EMA)(++)、广谱细胞角蛋白(Cytokeratin Pan,Ck-p)(-)、S-100 蛋白(-)、波形蛋白(Vimentin)(-)。手术加放疗,至今存活。

病例 4:女,62 岁。左膝上方肿物。2008 年 7 月就诊。入院前曾在当地医院行组织病理学检查,考虑为皮肤恶性淋巴瘤。检查见左膝上部 10 余个 0.5 cm~1.6 cm 小结节,呈紫红色,局部有轻度瘙痒。同侧腹股沟淋巴结肿大。真皮内癌细胞梁索状分布,大小较一致,胞质少,胞界不清,核大、圆形,可见核仁,核分裂象易见,间质少。NSE(+++)、Syn(++)、CgA(+)、EMA (+++)、α- 抗胰糜蛋白酶(α-1-antichymotrysin,α-ACT)(+++)、LCA(-)、Ck-p(-)、HMB45(-)、S-100(-)、vimentin(-)。手术加化疗,至今存活。

下转封三

作者介绍:李美芳(1963-),女,主管检验师,
研究方向:肿瘤诊断。



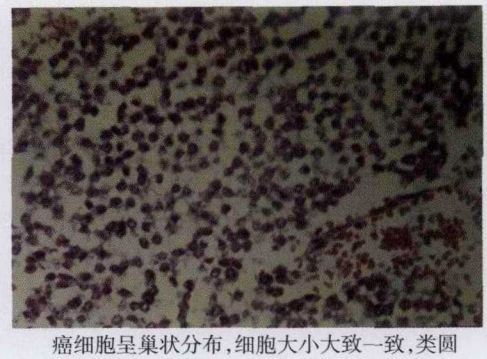
项部可见一肿物，大小约 31.9 mm × 29.0 mm，枕骨可见破坏

图 1　病例 1CT 片（1999-7-20）



左侧小脑见一球形异常增强的病变，边界清楚，最大径为 20 mm × 20 mm × 20 mm，与枕骨关系密切。第四脑室受压变小。枕骨外皮下也见异常增强的病变，与枕骨相连

图 2　病例 1MRI 图片（2001-3-30）



癌细胞呈巢状分布，细胞大小大致一致，类圆形，细胞核呈空泡状，可见许多核分裂象，染色质呈细颗粒状胞浆稀少，伊红染色法显示为嗜酸染色。间质内可见较多血窦

图 3　病例 1 左侧小脑病理切片（HE × 400）光镜

2　讨　论

Merkel 细胞癌（Merkel cell carcinoma，MCC）是一种罕见的皮肤高度恶性肿瘤，迄今世界文献报道约 2000 例。自从 1972 年 Toker[1] 首次报道皮肤梁状癌以来，大量的研究证实这种皮肤少见的恶性肿瘤来自 Merkel 细胞，具有神经内分泌功能。

文献报道[2]，发病年龄为 7~104 岁，中位年龄为 64~68岁。首发通常是一些难以察觉的皮表小结节，典型的临床表现是无痛性迅速增大的皮表结节，大于 50%的患者发生在阳光直接照射的头、颈部，好发于面部及颈部者易于早期发现，约 40%发生于四肢，约 10%发生在躯干或臀部，女性外阴或男性阴囊时有发生。肿瘤发生在真皮中或皮下组织内，看上去像一些皮肤色素斑而被误诊或被忽视。病变表现为粉红、红褐或蓝色的皮肤或皮下结节，本组尚有皮肤红肿似水烫样改变者。部分病变表面有溃疡形成，并可伴有细菌感染。肿瘤大小 3 mm~6 cm，最大直径 23 cm。本组病例平均年龄 52.2 岁，病损部位及其表现形式与文献报道一致。本病易于复发和转移，死亡率高。检索国内报道 64 例中，死亡 9 例。复发或转移者 33 例，而且自发病后肿瘤多在 2 年后迅速增大，并出现他处转移。研究表明在确诊后 1~2 年的时间内肿瘤进展较快，局部复发及扩大常见（36%~50%），多发生于肿物切除后 4 个月内。局部淋巴结转移也较常见（46%~80%），也可发生远处转移到肺、肝、骨、中枢神经系统、胃肠道和睾丸等（28%~31%）。

本病诊断依据病理检查及免疫组化。诊断要点为：①肿瘤位于真皮内与表皮无连接。②瘤细胞较小，呈圆形、卵圆形，胞浆少，呈裸核状。核分裂象多见。③瘤细胞弥漫分布，或呈巢状、小梁状，可浸润至皮下脂肪组织。④免疫组化：CK、NSE 等呈阳性反应。⑤电镜下瘤细胞分化较原始，胞浆内可见神经内分泌颗粒。我们体会，影像检查可以显示病变的部位，帮助我们及时地发现病变，了解治疗效果及复发或转移情况。CT 或 MRI 增强检查可以了解病变的血供特点。本组病例，影像上发现了颅骨、脊椎转移，颅内、肺、肝、脾、腹膜、淋巴结转移，CT 及 MRI 增强扫描显示病变有明显的强化效应，提示本病为高血供肿瘤。

本病尚无成熟的治疗方法。目前倾向于先作肿瘤的扩大切除，淋巴结清扫，尔后放疗后化疗。本组 4 例均行手术治疗，术后予化疗或放疗。我们体会，化疗和放疗均可以用于术后巩固治疗及术后复发者，短期内可使肿瘤明显缩小，但远期疗效较差。Suntharalingam 研究了 18 例术后患者的治疗，12 例为头颈部肿瘤，其中 8 例术后就开始放疗，另 4 例局部复发后再放疗，结果，7/8 局部未见复发，4 例已复发者缓解，8 例中仅有 1 例死于远处转移，而另 4 例均死于远处转移[3]。Wynne 用 CAO（CTX+ADM+VCR）方案治疗了 6 例术后复发的患者，全部缓解，其中，2 例分别于 4 周及 3 个月复发而死亡，3 例无病生存 > 1 年[4]。Eftekhari 观察了 93 例患者的预后，平均生存期 33 个月（2~140 个月）[5]。O'connor 报道 1 年、2 年、3 年生存率分别为 88%、72%、55%，局部复发，有远处转移者预后差，女性患者较男性患者预后好[6]。本组死亡 2 例，死亡时间分别是发病后 2.5 年及 4 年。

根据我们的经验，本病有如下特点值得注意：①发病后多在 2 年左右迅速加重；②转移发生早且快，多在 2~3 年内发生转移；③手术切除效果差，多在术后迅速复发，在手术瘢痕处再发者较多，且多发很快转移；④化疗有一定效果，可以参照小细胞肺癌化疗方案用药，治疗后肿瘤短期内消失，但缓解期短，很快复发。⑤死亡快而且死亡率高，本组死亡病例多在发病后 5 年内。

参　考　文　献

[1]　Toker C.Trabecular carcinoma of the skin[J].Arch Dermatol，1972，105(1)：107-110.

[2]　霍　真，崔全才.皮肤 Merkel 细胞癌及其研究进展[J].国外医学，生理·病理科学与临床分册，2005，25(2)：145-147.

[3]　Suntharalingam M，Rudoltz M S，Mendenhall W M，et al.Radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin of the head and neck[J].Head Neck，1995，17(2)：96-101.

[4]　Wynne C J，Kearsley J H. Merkel cell carcinoma：a chemosensitive skin cancer[J]. Cancer，1988，62(1)：28-31.

[5]　Eftekhari F，Wallace S，Silva E G，et al. Merkel cell carcinoma of the skin：imaging and clinical features in 93 cases[J].Br J Radiol.1996，69(819)：226-233.

[6]　O'connor W J，Brodland D G.Merkel cell carcinoma [J].Dermatol Surg，1996，22(3)：262-267.

（责任编辑：冉明会）