

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ

На правах рукописи

**АФЕТ СЕИДАГА кызы ИСМАНЛЫ
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА НЕЙРОЭНДОКРИННОГО
РАКА КОЖИ**

3224.01 – Онкология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2016

Диссертация выполнена на кафедре онкологии Азербайджанского медицинского университета

Научный руководитель:

доктор наук по медицине,
профессор

А.Ю.КАЗИЕВ

Научный консультант:

доктор наук по медицине,
профессор

Х.К.МУРАДОВ

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине,
профессор

Ф.А.МАРДАНЛЫ

доктор наук по медицине

Ф.А.АББАСОВ

Ведущее учреждение: Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева МЗ АР, кафедра онкологии

Защита состоится « 27/05 2016 г в _____ часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.021 при Национальном центре онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Адрес: AZ 1122, г. Баку, ул. Г.Зардаби, 79 В.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Автореферат разослан « » _____ 2016 г

**Учёный секретарь Диссертационного Совета
FD 03.021, доктор философии по медицине,
доцент**

Р.А.ГУСЕЙНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак кожи (РК) является одной из часто встречающихся форм злокачественных новообразований. Злокачественные опухоли кожи составляют приблизительно 12-14% всех случаев заболеваемости раком, и данный показатель имеет тенденцию к неуклонному росту. В Азербайджане заболеваемость колеблется в пределах 4-5%, занимая в общей структуре онкологической заболеваемости 7-е место [Амирасланов А., Казиев А., 2010].

На долю нейроэндокринного рака кожи (НЭРК) (карциномы из клеток Меркеля) приходится около 1% всех немеланомных опухолей кожи [Agelli M. et al., 2010, American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2013]. Частота встречаемости карциномы Меркеля (КМ), по данным разных авторов, составляет 3 случая на 1 млн. населения в год. Заболевание относится к т.н. «редким опухолям» и характеризуется высокой летальностью, превышающей таковые для рака кожи. Заболеваемость НЭРК колеблется в пределах 0,2-0,45 на 100 тыс. населения [AJCC, 2010]. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), за последние годы в США наблюдался ежегодный прирост заболеваемости на 8%, заболеваемость возросла с 0,15 до 0,44 на 100 тыс. населения, т.е. почти в 3 раза [Хайрутдинов В.Р. 2012; Asgari M.M., 2014]. Такой высокий рост заболеваемости не отмечается при других новообразованиях кожи.

Клинически опухоль чаще всего представлена незначительно болезненным интрадермальным эритематозным узелком. КМ является высокоагрессивной опухолью. Так, в зависимости от длительности наблюдения, примерно у 30-40% больных наблюдаются локальные рецидивы, более чем в половине случаев наблюдаются метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 1/3 – отдалённые метастазы; усреднённые показатели 5-летней выживаемости для обоих полов составляют около 52%. Заболевание характеризуется стремительным прогрессированием, опухоль может достигать больших размеров в течение нескольких месяцев [Reichgelt B.A. et al., 2011; Ramahi E. et al., 2013; Коровин С.И. и др., 2014].

В результате часто НЭРК классифицируется как рак или кистозное образование кожи; на основании клинической картины правильный диагноз устанавливается менее чем в 1% случаев. По мнению Paul Nghiem и Natalia Jaimes, наиболее частым вариантом первичного ди-

агноза выступают базалиома, плоскоклеточный рак, киста, беспигментная меланома, кожная лимфома, аднексальная опухоль, дерматофиброма, кератоакантома и нейробластома [Becker J.C., et al., 2008; Asgari M.M. et al., 2014]. Основной причиной этого является также недостаточное применение современных способов морфологической диагностики (гистохимические реакции и электронная микроскопия), так как с помощью стандартного гистологического исследования диагноз нейроэндокринного рака кожи установить невозможно и опухоль часто «маскируется» под другими диагнозами. Таким образом, упускается реальная возможность своевременной диагностики этой патологии, и, соответственно теряются шансы больного на получение адекватного объёма лечения. До появления гистохимических методов окрашивания большинство случаев карциномы Меркеля расценивалось как лимфома, меланома или недифференцированная карцинома кожи. Более 66% всех ошибочных диагнозов связано с тем, что применялась лишь световая микроскопия [Brodsky S. et al., 2010; Han S.Y. et al., 2012].

Диагностика НЭРК основывается на данных световой микроскопии с использованием окрашивания гематоксилин-эозином в сочетании с результатами гистохимического анализа препаратов, при возможности одновременно с электронной микроскопией [Коржевский Д.Э., 2013]. Каждый из перечисленных методов в отдельности является достаточно специфичным и высокочувствительным способом морфологической диагностики карциномы Меркеля. Однако, несмотря на наличие в литературе большого количества работ, посвящённых изучению гистоструктуры опухоли, до сих пор не определены достоверные гистологические, гистохимические и ультраструктурные критерии, а также качественно-количественные параметры структуры и функциональной активности клеток Меркеля при опухолевой трансформации.

Прогноз НЭРК неблагоприятный. По агрессивности течения опухоль сравнима с меланомой. В зависимости от стадии заболевания, 5-летняя выживаемость составляет 75-90%, а смертность – в пределах 35-50% [Andea A.A. et al., 2008; Herbert H.M. et al., 2014; Chen M.M. et al., 2014].

Таким образом, проблема нейроэндокринного рака кожи на сегодняшний день остаётся весьма актуальной. Несмотря на усовершенствование методов морфологического выявления нейроэндокринных опухолей, структурно-функциональные свойства апудоцитов, а также

некоторые прогностические факторы КМ не до конца выяснены. С этих позиций своевременная верификация диагноза, а также изучение морфологических и функциональных свойств опухолевых клеток карциномы Меркеля как возможных аспектов прогноза заболевания с помощью гистохимических и электронно-микроскопической методик является основным перспективным направлением в решении этой проблемы.

Цель исследования. Изучение клинико-морфологических особенностей нейроэндокринного рака кожи, разработка достоверных специфических диагностических и прогностических критериев с коррекцией тактики лечения данного заболевания с учётом морфологических параметров опухоли.

Задачи исследования:

1. Систематизировать специфические гистохимические и электронно-микроскопические параметры опухоли Меркеля;
2. Провести сравнительный анализ гистохимических, электронно-микроскопических проявлений, дать микрометрическую оценку секреторной активности апудоцитов поражённых регионов кожи при трабекулярном, промежуточном и мелкоклеточном вариантах опухоли Меркеля;
3. Изучить особенности клинического течения, рецидивирования и метастазирования нейроэндокринного рака кожи;
4. Определить зависимость между гистологическим типом опухоли и особенностями клинического течения, метастазирования и рецидивирования нейроэндокринного рака кожи;
5. Охарактеризовать достоверные факторы прогноза и рекомендации коррекции лечебной тактики.

Научная новизна. Изучены клинические, диагностические и морфологические аспекты нейроэндокринного рака кожи как самостоятельной разновидности опухоли. Изучена корреляция клинического течения, отдалённых результатов лечения и гистологического подтипа новообразования. Впервые гистологический вариант опухоли рассматривается как основной прогностический фактор заболевания.

Проведена сравнительная оценка секреторной активности гистохимически различных субпопуляций апудоцитов в эпителиальных структурах кожи при опухоли Меркеля. Дана комплексная гистохимическая, ультраструктурная и микрометрическая характеристика апудоцитов в составе каждого эпителиального образования на различ-

ных участках кожи. Гистохимически и микрометрически выяснен характер коррелятивных связей секреторной активности апудоцитов участков кожи с различными вариантами опухоли Меркеля.

Выявлены степень и характер структурно-функциональных изменений ультраструктурно различных субпопуляций секреторных гранул апудоцитов при разных подвидах опухоли Меркеля. Полученные качественно-количественные показатели апудоцитов облегчают диагностику и позволяют оценивать прогноз при гистологических вариантах опухоли Меркеля в каждом конкретном случае.

Практическая значимость. Полученные данные применяются в повседневной работе онкологов, патоморфологов, дерматологов. Гистологический подтип опухоли, нейросекреторную активность апудоцитов, их гистотопографию и модуляторные колебания структурно-функциональной организации различных участков кожи следует учитывать при разработке различных аспектов патогенеза, клиники, диагностики, лечения и прогноза опухоли Меркеля.

Результаты исследования служат в качестве дополнительной информации в учебном процессе в медицинских ВУЗах; при составлении учебно-методических пособий, а также при разработке методических рекомендаций и указаний по вопросам диагностики и лечения опухоли Меркеля.

Основные положения, представляемые к защите:

1. Апудоциты каждого из подтипов НЭРК гистохимически и электронно-микроскопически отличаются качественными и количественными показателями функциональной активности.

2. Гистологический вариант нейроэндокринного рака кожи является важным прогностическим фактором, определяющим результаты лечения.

3. При трабекулярном варианте НЭРК количественные и функциональные показатели апудоцитов находятся в прямой связи с процессом кератинизации; при мелкоклеточном варианте наибольшее количество функционально-активных апудоцитов сосредоточено в составе волосяных фолликулов, меньшее – в эпидермисе, и наименьшее – в сальных железах кожи.

4. Лечебные мероприятия при трабекулярном варианте могут планироваться в соответствии с клинико-морфологическими показателями, при мелкоклеточном – вне зависимости от этих параметров целесообразно применять комплексное лечение с включением агрессивной

химиотерапии.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования применяются в практической деятельности Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета.

Апробация диссертации. Основные материалы диссертации обсуждены и доложены на научно-практических конференциях и конгрессах (Сингапур-Москва, 2015; Баку, 2015; Москва, 2015; Баку, 2016).

Диссертационная работа прошла обсуждение на межкафедральной конференции с участием сотрудников Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета (21.09.2015) и на научном семинаре Национального центра онкологии МЗ АР (22.01.2016).

Публикации. По теме диссертационной работы издано 12 научных работ (из них 5 в зарубежной печати), в которых отражены основные положения диссертации.

Структура и объём диссертации. Диссертация написана на русском языке, на 155 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 201 источник литературы. Диссертация иллюстрирована 41 рисунком и 29 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета, электронно-микроскопической лаборатории Научно-исследовательского центра и кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Азербайджанского медицинского университета, а также с использованием архивных данных больных с установленным диагнозом плоскоклеточного рака кожи в Городском онкологическом диспансере им. А.Т.Аббасова. Было рассмотрено свыше 700 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с этим диагнозом. Исследование проводилось как ретроспективно, так и проспективно, охватывает период с 2001 по 2011 гг. (архивный материал), также 2012-2013 гг. (текущий материал). В исследование не включены больные базальноклеточным раком, больные, получавшие неоадьювантную лучевую и/или химиотерапию, в том числе пациенты, получившие только лучевую терапию; а также больные с рецидивами и

отдалёнными метастазами. Основу данной работы составляют 382 больных с установленным диагнозом плоскоклеточного рака кожи (контрольная группа) и 86 пациентов с нейроэндокринным раком кожи (карциномой Меркеля), составившие основную группу.

Были подробно изучены анамнестические данные больных, проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования (осмотр, пальпация, ультразвуковое и цитологическое исследование).

Возраст пациентов варьировал в пределах от 30 до 82 лет. Размеры опухоли варьировали от 0,8 см до 11 см в диаметре.

Локализация образования характерна – как и при других опухолях кожи по частоте встречаемости на первом месте находится область головы и шеи – 288 случаев (61,5±1,7%). На нижних конечностях опухоль встречалась в 94 (20,1±1,2%), на верхних конечностях – в 67 (14,3±1,0%), на туловище – в 19(4,1±0,4%) случаях. У 34 больных (7,3±0,2%) наблюдались множественные (2 и более) очаги.

В среднем длительность периода от момента обнаружения опухоли до обращения к врачу составила 11 месяцев, варьируя в пределах от 1,5 до 32 месяцев.

Сведения о результатах лечения, как близких, так и отдалённых, были получены путём набора подробной информации о состоянии больных.

С целью получения более подробной информации о гистологической структуре опухоли препараты оперированных больных прошли тщательное гистохимическое исследование. Дополнительно была проведена электронная микроскопия на текущем материале. В качестве материала для морфологического исследования были взяты срезы свежих препаратов, сухие мазки, а также срезы с парафиновых блоков. Для окрашивания препаратов использовались следующие гистохимические методики: аргирофильная реакция по Гримелиусу, уранаффинная реакция, аргентаффинная реакция по Массону-Гамперлю, альдегид-фуксиновая реакция по Гомори.

На основании проведённых гистологических исследований были подробно рассмотрены клинические и структурные особенности трёх вариантов опухоли Меркеля – трабекулярного, промежуточного и мелкоклеточного, а также изучены структурно-функциональные особенности составляющих их апудоцитов. Трабекулярный вариант встречался в 9 (10,5%), промежуточный – в 60 (69,7%) и мелкоклеточный – в 17 (19,8%) случаях.

Полученные в результате исследования численные величины были статистически обработаны с учётом следующих показателей: χ^2 (коэффициент соответствия Пирсона) и величины среднего арифметического отклонения. Достоверность разницы оценивалась с помощью коэффициента Стьюдента ($p < 0,05$). Показатели выживаемости были рассчитаны до 01.01.2013 г, статистическая обработка данных проводилась по методу Каплан-Мейера. Результаты морфометрических подсчётов и измерений подвергались вариационной обработке с вычислением наиболее информативных статистических параметров – χ^2 , Sx, и ($\pm L$), при доверительном уровне $p = 0,95$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были отдельно рассмотрены и подробно изучены клинические, гистохимические и ультраструктурные свойства трёх гистологических вариантов карциномы Меркеля – трабекулярного (9 больных, 10,5%), промежуточного (60 больных, 69,7%) и мелкоклеточного (17 больных, 19,8%). Полученные результаты позволили создать диагностический алгоритм, на основе которого становится возможным определение степени агрессивности и прогноза конкретной формы НЭРК, а также выбор адекватного лечебного подхода.

В обеих сравниваемых группах преобладали пациенты в возрасте старше 60 лет, 53 случая (61,6%) в основной и 271 случай (70,9%) в контрольной. Несмотря на общую тенденцию увеличения заболеваемости с возрастом, проявляющуюся в обеих сравниваемых группах, в основной группе средний возраст больных был достоверно ниже, чем в контрольной ($65 \pm 0,5$ и $74 \pm 0,8$ лет соответственно, $p < 0,05$). Статистически подтверждаемая разница наблюдалась также в категории больных 51-60 лет, в которой больные нейроэндокринным раком встречались чаще (26,7%, $p < 0,05$). Как и при плоскоклеточном, при нейроэндокринном раке кожи преобладающее большинство составили мужчины – 207 больных, или 54,2%, и 48 больных, или 55,8% соответственно.

При изучении стадий заболевания в обеих группах было выявлено, что в основной группе преобладающее большинство составили пациенты с III стадией ($T_{1-4}N_{1}M_0$) – 55,8% (48 больных) (для сравнения – в контрольной 16%, 61 больной), $p < 0,05$. Более чем у половины больных опухолью Меркеля наблюдались метастазы в регионарных лим-

фатических узлах. Было установлено, что частота встречаемости клинических стадий варьирует в зависимости от гистологического варианта опухоли. Так, при мелкоклеточном подвиде карциномы Меркеля преобладающей являлась III стадия ($T_{1-4}N_{1}M_{0}$) - 82,3%, 14 случаев ($p < 0,01$). При трабекулярном варианте I и II стадии в совокупности встречались чаще, 66,7% (6 случаев). У пациентов с промежуточной формой опухоли Меркеля I стадия наблюдалась в 8 (13,3%), II – в 21 (35%) и III в 31 (51,7%) случаях.

В ходе исследования на основании проведённых общеморфологических, гистохимических и электронно-микроскопических анализов выявлены характерные особенности локализации гистологических вариантов нейроэндокринного рака кожи. Как и при плоскоклеточном раке кожи, в основной группе большинство опухолей локализовалось в области головы и шеи – 59 больных (68,6%). Трабекулярный вариант НЭРК преимущественно локализуется на подошвах и ладонях, в общем, на данные локализации приходится 66,7% (6 больных) наблюдений; т.е. прослеживается связь со степенью кератинизации региона кожи. Изучение локализации образований при промежуточном варианте не выявило определённых особенностей. При мелкоклеточном варианте была обнаружена связь опухолей с волосными фолликулами (при проведённом гистологическом исследовании почти в каждом случае мелкоклеточного варианта НЭРК опухоли локализовались в области волосяного фолликула). Наиболее часто поражалась область волосистой части головы и шеи, бедра, голени и предплечья.

На основании стандартного морфологического исследования, проведённого во всех случаях, в 71 случае (82,6%) был поставлен первичный диагноз «плоскоклеточный рак кожи», из них 35 (40,7%) – ороговевающий и 36 (41,9%) – неороговевающий варианты. В основной группе, в отличие от контрольной, судя по результатам первичных гистологических заключений, преобладали пациенты с диагнозом неороговевающего варианта плоскоклеточного рака - 41,9 и 30,4% соответственно при КМ и ПКРК, $p < 0,05$. Ввиду этого, микроскопическое исследование неороговевающего плоскоклеточного рака требует более внимательного изучения.

Дополнительно в 7 (8,1%) случаях было обнаружено сочетание плоскоклеточного неороговевающего рака и базалиомы. У остальных 8 (9,3%) пациентов были различные морфологические заключения (Т-лимфома кожи, пролиферирующая малигнизированная кератома, ин-

традермальная опухоль Боуэна, злокачественная фиброзная гистиоцитома). Диагноз «нейроэндокринный рак кожи» впоследствии был поставлен с помощью гистохимических и электронно-микроскопических методов исследования. Однако сопоставление окончательного диагноза с общеморфологическими результатами позволило охарактеризовать некоторые микроскопические свойства карциномы Меркеля. Согласно полученным данным, в основной группе преобладали больные с инфильтративным типом роста опухоли – 61 случай (71%); в 14 (16,3%) совпадениях был выявлен нодулярный и в 7(8,1%) – трабекулярный тип роста. Мультинодулярный и полипоидный типы встречались лишь в 2 случаях каждый (по 2,3% соответственно). В контрольной группе наиболее частым вариантом роста был нодулярный – 130 (34,1%) пациентов, полипоидный рост был обнаружен в 96 (25,1%), инфильтративный в 81(21,2%), мультинодулярный в 62(16,2%) и трабекулярный – в 13 (3,4%) случаях. При карциноме Меркеля подавляющим являлся инфильтративный тип роста.

Одним из характерных признаков карциномы Меркеля является интрадермальный рост, наблюдавшийся в 61(70,9%) случае. В контрольной группе этот показатель был 158(41,4%). Периневральный рост при КМ был выявлен лишь в 7 (8,1%) случаях, в то время как при ПКРК эта цифра равнялась 53(13,9%). Частота лимфоваскулярной инфильтрации в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной: 27 и 36 случаев, или 31,4% и 9,4% соответственно, $p < 0,001$. Таким образом, для НЭРК характерно прорастание в дерму и наличие выраженной лимфоваскулярной инфильтрации. При КМ в преобладающем большинстве случаев толщина опухоли находилась в пределах > 10 и ≤ 20 мм – 35 (40,7%) пациентов. В 27 (31,4%) наблюдениях этот показатель был > 20 мм. В контрольной группе в 130 (34,0%) случаях толщина опухоли составила более 10 и ≤ 20 мм, толщина опухоли более 20 мм встречалась лишь в 32 (8,4%) случаях. Таким образом, в основной группе толщину опухоли более 20 мм имели 27(31,4%), а в контрольной – 32 (8,4%) больных. Отдельно рассматривались также гистологические параметры опухолей каждой из подгрупп основной группы – характер роста, степень дифференциации и лимфоваскулярной инфильтрации, толщина опухоли и др. Значимых статистических отличий этих показателей между отдельными подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$)

В основной группе преобладали опухоли со степенью дифферен-

циации G3 (37, 43,0%), тогда как в контрольной опухоли степени G2 встречались несколько чаще (36,7%), $p < 0,05$.

Метастатические изменения в лимфатических узлах были диагностированы у 48 пациентов с НЭРК (55,8%), в контрольной – 12,6%, $p < 0,001$. Таким образом, в основной группе почти в половине случаев выявлялись метастазы в лимфатических узлах, что ещё раз свидетельствует о высокой агрессивности опухоли.

Перечисленные цитотипические, гистотипические и ультраструктурные параметры были исследованы и оценены в связи локализацией и с гистологическим вариантом опухоли – трабекулярным, промежуточным и мелкоклеточным.

При постановке гистохимических реакций опухолевые клетки Меркеля кожи, как и нейросекреторные клетки других органов, проявляли выраженные уранаффиность, аргирофильность и аргентаффиность, присущие большинству апудоцитов. Однако нами было установлено, что, несмотря на свойства, общие для всех апудоцитов, для нейроэндокринного рака кожи характерно, в основном, наличие апудоцитов двух видов, обладающих различными цитотипическими параметрами. Это апудоциты с аргирофильными и параальдегидфуксинофильными свойствами. Для различных участков кожи и в зависимости от гистологического подвида в опухоли наблюдается преобладание той или иной категории нейросекреторных клеток. Гистохимически выявляемый секрет отличался по количественному содержанию в клетках, здесь также была выявлена корреляция между поражённым регионом кожи и вариантом опухоли.

Электронно-микроскопически была изучена и детально описана ультраструктура апудоцитов и составляющих их органелл, а также произведена количественная и качественная оценка различных параметров опухолевых клеток. Нами проводилось измерение секреторно-функциональной активности опухолевых клеток путём количественного определения нейроэндокринного секрета и дифференциация секреторных гранул по степени электронной плотности, размерам, форме и количеству в цитоплазме клеток. Указанные величины также нами были исследованы в связи с вариантом опухоли и особенностями её локализации. В результате проведённых нами гистохимических и электронно-микроскопических методов исследования были установлены определённые структурно-функциональные особенности каждого варианта опухоли Меркеля.

При трабекулярном варианте среднее количество апудоцитов на 100 камбиальных кератиноцитов на регионах кожи, где наблюдается высокий уровень кератинизации (ладонь, подошва), составляет $16,3 \pm 0,8$ и $16,0 \pm 0,7$ соответственно, в то время как на других участках кожи отмечаются значительно более низкие показатели – от $2,5 \pm 0,1$ до $6,0 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). Этот же показатель при мелкоклеточном варианте наиболее высок в апудоцитах волосистой части головы – $10,9 \pm 0,3$, при промежуточном несколько ниже – $7,8 \pm 0,3$. Таким образом, наряду с клиническими результатами, полученные данные позволили сформировать мнение о той или иной «предпочтительной» локализации трабекулярного и мелкоклеточного вариантов НЭРК.

Количество внутриклеточного субстрата характеризует функциональную активность клетки, а также, вероятно, её пролиферативную способность. Наиболее высокое визуальное содержание внутриклеточного субстрата (в баллах) отмечалось при мелкоклеточном варианте и составило $3,0 \pm 0,3$ балла (волосистая часть головы), минимальное – в апудоцитах трабекулярного варианта – $2,0 \pm 0,2$ (ладонь). Относительно количественного соотношения аргирофильной и параальдегид-фуксинофильной клеточных субпопуляций были установлены различные их значения, зависящие от варианта нейроэндокринного рака кожи и локализации опухоли. Например, при трабекулярном варианте НЭРК на участках с высокой кератинизацией (ладонь, подошва) преобладала популяция аргирофильных апудоцитов – $70,3 \pm 2,6$ и $73,5 \pm 3,0\%$ (разница достоверна). При промежуточном варианте на коже волосистой части головы и шеи также большинство составили апудоциты с аргирофильными свойствами ($65,4 \pm 2,8$ и $64 \pm 3,1\%$ соответственно), на коже спины и живота, наоборот, клетки с параальдегид-фуксинофильными свойствами – $53 \pm 2,5\%$. Мелкоклеточный вариант характеризуется почти одинаковым соотношением двух клеточных субпопуляций на всех участках кожи.

Как было отмечено выше, нами были описаны некоторые ультраструктурные особенности клеток Меркеля при каждом из трёх гистологических вариантов опухоли. В качестве дифференцировочных параметров мы использовали среднее количество секреторных гранул в цитоплазме, а также их процентное соотношение по форме. Трабекулярный вариант характеризуется преобладанием гранул округлого типа, причём среднее количество секреторных гранул (СГ) было максимальным в области ладони и подошв и составило $89,2 \pm 3,9$ и $88,4 \pm 7,3$

соответственно. На других участках кожи соотношение меняется в сторону овально-вытянутых и полигональных гранул.

Среднее число СГ в цитоплазме апудоцитов при промежуточном варианте было больше, чем при трабекулярном, его величины колебались в зависимости от поражённого региона кожи в пределах от $78,7 \pm 4,0$ до $102 \pm 5,0$. Встречались гранулы всех трёх типов. Среднее число СГ в цитоплазме апудоцитов при мелкоклеточном варианте варьировало от $78,0 \pm 3,2$ до $120,3 \pm 7,0$, являясь максимальным в апудоцитах волосистой части головы и шеи. Эти значения ($120,3 \pm 7,0$ и $120,1 \pm 3,7$) были самыми высокими среди всех трёх типов НЭРК (таблица). В отличие от промежуточного варианта, при мелкоклеточном подвиде на всех участках кожи при электронно-микроскопическом исследовании преобладали гранулы полигональной формы.

Таблица

Ультраструктурная характеристика апудоцитов в различных регионах кожи при карциноме Меркеля

Регион кожи	Среднее число секреторных гранул в цитоплазме		
	Трабекулярный	Промежуточный	Мелкоклеточный
Ладонь	$89,2 \pm 3,9$	-	-
Подошва	$88,4 \pm 7,3$	-	-
Волосистая часть головы	$70,3 \pm 4,6$	$102 \pm 5,0$	$120,3 \pm 7,0$
Шея	$72,2 \pm 4,0$	$101 \pm 5,0$	$120,1 \pm 3,7$
Спина	$70,0 \pm 3,8$	$84 \pm 3,7$	$90,6 \pm 3,8$
Живот	$72,7 \pm 3,4$	$81,2 \pm 4,3$	$84,6 \pm 3,5$
Плечо	$74 \pm 4,0$	$81,0 \pm 4,0$	$78,0 \pm 3,2$
Предплечье	$73 \pm 3,3$	$87 \pm 4,4$	$87,8 \pm 3,5$
Бедро	$70,8 \pm 3,6$	$81 \pm 4,2$	$80,1 \pm 3,6$
Голень	$71,3 \pm 3,5$	$78,7 \pm 4,0$	$81,0 \pm 3,4$

Таким образом, как гистохимически, так и ультраструктурно было установлено наличие высокой функциональной и секреторной активности апудоцитов мелкоклеточного варианта; этим, по-видимому, и объясняется высокая пролиферативная способность и склонность к метастазированию этого варианта опухоли, которая подтверждается результатами клинических исследований.

Для нейроэндокринного рака кожи была выявлена достоверно бо-

лее высокая частота рецидивирования и метастазирования, чем при плоскоклеточном раке. 39,5% больных опухолью Меркеля обратились с рецидивом, что существенно выше аналогичного показателя в контрольной группе, $p < 0,05$. Необходимо отметить, что 67,7% рецидивов основной группы (что составило 47,9% больных III стадии – T₁₋₄N1M0, $p < 0,01$) развилось у больных с метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Почти у половины пациентов с метастазами в лимфатических узлах развился рецидив. Достоверные различия выявлены также по средней продолжительности безрецидивного периода жизни больных, который при НЭРК составил $10,4 \pm 1,5$ месяцев, $p < 0,05$. Отдалённые метастазы наблюдались у 38,4% основной и 9,2% больных контрольной группы, $p < 0,01$. В основном метастазы встречались в коже, лимфатических узлах, лёгких, печени, костях и др.

Нами были отмечены некоторые отклонения в клиническом течении гистологических вариантов НЭРК. Так, у больных с трабекулярным вариантом рецидив и отдалённый метастаз были выявлены всего у 22,2% больных, тогда как при мелкоклеточном варианте рецидив опухоли диагностировался в 70,6%, а отдалённый метастаз – в 76,5% случаев. У больных с промежуточным вариантом рецидив развился в 35%, отдалённые метастазы – в 31,6% случаев. Необходимо отметить важный факт, что при трабекулярном подвиде как рецидив, так и отдалённые метастазы диагностировались у пациентов в III стадии заболевания, тогда как у больных мелкоклеточным вариантом НЭРК и рецидивы, и метастазы появились у больных уже в I стадии процесса. Таким образом, клинически диагностируемое агрессивное течение опухоли Меркеля в определённой степени зависит от гистологической формы опухоли, в связи с этим своевременная полноценная диагностика НЭРК приобретает важное прогностическое значение и делает возможным выбор адекватной терапии.

Нами были также исследованы показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, как для всей группы в целом, так и для каждого гистологического варианта в отдельности. Обобщённый показатель общей выживаемости основной группы составил 54,7% (47 пациентов), данные по 5-летней безрецидивной выживаемости нейроэндокринного рака кожи составили 39,5%. Для трабекулярного варианта 5-летняя общая выживаемость составила 77,8%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 55,5%. При промежуточном варианте эти показатели были 55% и 41,7% соответственно. Мелкоклеточный вариант ха-

рактировался наиболее низкими значениями 5-летней общей и безрецидивной выживаемости – 41,2% и 23,5% соответственно.

Таким образом, в результате проведённого нами исследования были детально изучены клиничко-морфологические и прогностические характеристики нейроэндокринного рака кожи, а также скорректированы и систематизированы методы ранней и дифференциальной диагностики этого вида опухоли. Применённые гистохимические и электронно-микроскопические методы позволяют не только повысить качество и эффективность диагностики, но и оценить влияние определённых гистохимических и ультраструктурных параметров на прогноз заболевания, способствующих целенаправленному и избирательному выбору лечебной тактики карциномы Меркеля в каждом конкретном случае.

ВЫВОДЫ

1. При опухолях Меркеля гистохимически в эпителиальных структурах кожи идентифицировано два типа апудоцитов: субпопуляция апудоцитов с аргирофильным внутриклеточным субстратом и субпопуляция апудоцитов с паральдегид-фуксинофильными свойствами.

2. Количество и функциональная активность апудоцитов трабекулярного варианта опухоли Меркеля находятся в прямой зависимости с процессом кератинизации. Гистохимически и электронно-микроскопически мелкоклеточный вариант опухоли Меркеля характеризуется наибольшим количеством функционально активных апудоцитов в составе волосяных фолликулов, меньшим – в эпидермисе, и наименьшим – в сальных желёзах кожи.

3. Нейроэндокринный рак кожи характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом: в 55,8±1,9% (48 случаев) наблюдались метастатические изменения в лимфатических узлах; в 39,5±3,1% (34 случая) были выявлены рецидивы и в 38,4±2,7% (33 пациента) – отдалённые метастазы, $p < 0,05$.

4. В 10,5±2,9% был обнаружен трабекулярный, в 69,7±1,5% – промежуточный и в 19,8±2,6% – мелкоклеточный варианты опухоли. Установлено, что мелкоклеточный вариант обладает наиболее неблагоприятным прогнозом: в 70,6±3,9% был выявлен рецидив и в 76,5±5,2% – отдалённый метастаз, $p < 0,05$. Относительно благоприятный прогноз у трабекулярного варианта: в 11,1±4,8% был выявлен

рецидив и в $11,1 \pm 4,8\%$ – отдалённый метастаз, $p < 0,05$.

5. Известные гистологические варианты опухоли Меркеля являются определяющим прогностическим фактором и тактика лечения должна избираться и планироваться с учётом этого фактора. При трабекулярном варианте можно ограничиться применением стандартных лечебных протоколов, в то время как при мелкоклеточном подвиде необходимо использовать комплексное лечение вне зависимости от других клинико-гистологических параметров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая трудности ранней диагностики нейроэндокринного рака кожи, считаем постановку селективных гистохимических реакций и/или применение электронной микроскопии в каждом конкретном случае необходимым.

2. Гистологический вариант опухоли должен учитываться при программировании лечебной тактики и оценки прогноза заболевания.

3. Уровень секреторной активности апудоцитов различных регионов кожи при опухолях Меркеля должен учитываться при диагностике и патогенетически обоснованном лечении и прогнозировании заболевания.

4. Результаты исследования целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах онкологии, гистологии и патологической анатомии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Neyroendokrin dəri xərcəngi: klinik-diaqnostik xüsusiyyətləri və proqnozu // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2013, №3, s. 110-115 (соавт.: А.Ү.Қазіев).
2. Критерии клинической и морфологической диагностики нейроэндокринного рака кожи // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2014, №1, s.51-54 (соавт.: А.Ю.Казиев).
3. Особенности электронно-микроскопической картины нейроэндокринного рака кожи // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, Bakı, 2014, №4, s. 98-103 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
4. Качественная и количественная характеристика опухолевых клеток при различных вариантах опухоли Меркеля // Медицинские новости, Минск, 2015, №3, с. 71-74 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
5. Клинико-морфологическая характеристика и гистохимические и ультраструктурные критерии промежуточного варианта опухоли Меркеля // Медицина, Алматы, 2015, №1/151, с. 77-82 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
6. Клинические и морфологические особенности различных вариантов карциномы Меркеля // Аллергология и иммунология, Москва, 2015, т.16, №3, с. 294 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
7. К вопросу об особенностях гистологической картины опухоли Меркеля / Ümmümilli lider Н.Ә.Әлиевин ад gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2015, s. 90-92 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
8. Ультраструктурная характеристика нейроэндокринной деятельности апудоцитов при мелкоклеточном варианте карциномы Меркеля // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, Bakı, 2015, №1, s. 58-61 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).
9. Функциональные и структурные особенности клеток Меркеля в нормальном эпидермисе / Professor Ә.М.Әлизадənin anadan olmasının 100-illiyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2015, s. 65 (соавт.: Х.К.Мурадов, А.Ю.Казиев).
10. Некоторые аспекты ультраструктуры и секреторной активности апудоцитов при нейроэндокринном раке кожи / «Злокачественные опухоли». Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Материалы XIX Российского Онкологического

конгресса. Сингапур-Москва, 2015, №4, спецвыпуск 2 (16), с. 106-107.

11. Дифференциально-диагностические параметры опухоли Меркеля и плоскоклеточного рака кожи / Ümmümilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 92-ci ildönümünə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri – 2015” elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2015, s. 62 (соавт.: Х.К.Мурадов, А.Ю.Казиев).

12. Цитотипические показатели апудоцитов (клеток Меркеля) в норме и при карциноме Меркеля // Ліки України плюс. Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів, Київ, 2015, №3 (24), с.90-94 (соавт.: А.Ю.Казиев, Х.К.Мурадов).

AFƏT SEYİDAĞA qızı İSMANLI

NEYROENDOKRİN DƏRİ XƏRÇƏNGİNİN PROQNOZ AMİLLƏRİ

XÜLASƏ

Hazırkı tədqiqatın məqsədi neyroendokrin dəri xərcənginin klinik-morfoloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi, etibarlı spesifik diaqnostik və proqnostik meyarların işlənilib hazırlanması və şişin morfoloji parametrləri nəzərə alınmaqla, bu xəstəliyin müalicə taktikasının korreksiyası olmuşdur.

Yastihüceyrəli dəri xərcəngi olan 382 xəstə (kontrol qrup) və Merkel karsinoması olan 86 xəstə (əsas qrup) tədqiq edilmişdir. Xəstələrin yaşı 30-82 yaş arasında olmuşdur. Şişin ölçüləri diametrdə 0,8-dən 11 sm-ə qədər dəyişirdi.

Tədqiqat ərzində sitoloji, histoloji, histokimyəvi tədqiqat metodlarından, həmçinin USM-dən, işıq və elektron mikroskopiyadan istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, neyroendokrin dəri xərcəngi aqressiv gedişi və qeyri-qənaətbəxş proqnozu ilə səciyyələnir: 55,8±1,9%-də (48 hal) – limfa düyünlərində metastatik dəyişikliklər; 39,5±3,1%-də (34 hal) – residivlər, 38,4±2,7%-də (33 xəstə) – uzaq metastazlar. 10,5±2,9%-də (9 hal) şişin trabekulyar, 69,7±1,5%-də (60 hal) – aralıq və 19,8±2,6%-də (17 hal) – xırdahüceyrəli variantları aşkar edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, xırdahüceyrəli variant daha qeyri-qənaətbəxş proqnoza malikdir: 70,6±3,9%-də residiv və 76,5±5,2%-də – uzaq metastaz aşkar edilmişdir. Nisbətən yaxşı proqnoz trabekulyar variantdadır: 11,1±4,8%-də residiv və 11,1±4,8%-də – uzaq metastaz qeyd olunmuşdur.

Həmçinin müəyyən edilmişdir ki, Merkel şişinin trabekulyar variantında stardart müalicə protokollarının tətbiqi ilə kifayətlənmək olar, o halda ki, xırdahüceyrəli yarımnevündə digər klinik-histoloji parametrlərdən asılı olmayaraq, kompleks müalicənin istifadə edilməsi zəruridir.

AFAT SEIDAGHA ISMANLI

PREDICTORS OF NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE SKIN

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the clinical and morphological features of neuroendocrine carcinoma of the skin, development of reliable specific diagnostic and prognostic criteria, as well as the correction of tactics of treatment of the disease in view of the morphological parameters of the tumor.

Were studied 382 patients with squamous cell skin cancer (control group) and 86 patients with Merkel cell carcinoma (the basic group). Age of patients ranged from 30 to 82 years. Tumor size ranged from 0,8 cm to 11 cm in diameter.

During the study used cytological, histological, histochemical methods of research, as well as ultrasound, light and electron microscopy.

The results of the study showed that neuroendocrine carcinoma of the skin is characterized by an aggressive course and poor prognosis: 55,8±1,9% (48 cases) – metastatic changes in lymph nodes; 39,5±3,1% (34 cases) – recurrences, 38,4±2,7% (33 patients) – distant metastases. In 10,5±2,9% (9 cases) was found trabecular, in 69,7±1,5% (60 cases) – intermediate and in 19,8±2,6% (17 cases) – small cell variants of the tumor. It was found that the small cell variant has the most poor prognosis: in 70,6±3,9% had a recurrence and 76,5±5,2% – a distant metastasis. The relatively good prognosis of trabecular variant: in 11,1±4,8% had a relapse and 11,1±4,8% – the distant metastasis.

It is also found that when the trabecular variant of Merkel cell carcinoma can restrict the use of standard treatment protocols, while in small cell subspecies should be used complex treatment regardless of other clinical and histological parameters.

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 591 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

MİLLİ ONKOLOGİYA MƏRKƏZİ

Əlyazması hüququnda

AFƏT SEYİDAĞA QIZI İSMANLI
NEYROENDOKRİN DƏRİ XƏRÇƏNGİNİN
PROQNOZ AMİLLƏRİ

3224.01 – Onkologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2016