

Военно-медицинская
академия,
Санкт-Петербург

РАК ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ

В.Р. Хайрутдинов

*... Трудности в тактике
ведения больных РКМ
обусловлены быстрым и
агрессивным течением
опухоли, сложной
диагностикой и
недостаточным
клиническим опытом
лечения...
Существует потребность
в дальнейшем накоплении и
систематизации знаний об
этом заболевании,
разработке стандартов
диагностики и лечения,
поиске новых и
эффективных методов
терапии*

Введение

Рак из клеток Меркеля (РКМ) является редкой злокачественной агрессивной первичной опухолью кожи нейроэндокринного происхождения [1]. Впервые РКМ описан Tokier C. в 1972 году как трабекулярный рак кожи. До 1972 года РКМ относили к недифференцированному раку кожи. В 1978 году Tang C. и Tokier C. на основании обнаружения в опухолевых клетках электронно-плотных гранул предположили в качестве источника опухоли клетки Меркеля [2].

Эпидемиология

Встречаемость РКМ на 100 000 населения составляет 0,23 для лиц европеоидного происхождения и 0,01 – среди жителей Африки и Полинезии. Мужчины (61%) болеют чаще женщин (39%). Преобладают пожилые пациенты, более 90% больных старше 50 лет, средний возраст – 76 лет. Пациенты европеоидной расы составляют 96–98% [1, 3, 4]. По данным национального ракового института США, в стране ежегодно диагностируется около 1,5 тысяч случаев рака из клеток Меркеля. В последние десятилетия наблюдается заметное увеличение заболеваемости, в период 1986–2001 гг. ежегодный прирост частоты РКМ составил 8,1% [5].

Факторы риска

Этиология и патогенез рака из клеток Меркеля неизвестны. Одним из факторов риска РКМ считается ультрафиолетовое облучение. В пользу этого факта служит преимущественная локализация опухоли на коже наиболее интенсивно инсолируемых областей: голова и шея – 45–51%, в т.ч. лицо – 36%, конечности – 34% [3,6]. У больных псориазом, имеющих в анамнезе многочисленные курсы ПУВА-терапии (Psoralen+UltraViolet A – УФА-терапия+фотосенсибилизатор), вероятность развития рака из клеток Меркеля повышается в 100 раз [7]. Возможна, длительная экспозиция ультрафиолетовой радиации приводит к формированию локальной иммуносупрессии, что создает условия для возникновения опухоли. Также известно, что РКМ достоверно чаще встречается у иммунокомпрометированных больных: после трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных, онкогематологических пациентов. Хронический лимфолейкоз является наиболее часто ассоциированным с РКМ заболеванием злокачественной природы. У пациентов с иммунодефицитом рак из клеток Меркеля часто развивается в молодом возрасте и протекает наиболее агрессивно [1,8,9].

В 2008 году Feng H. и соавт. выделили из клеток опухоли Меркеля неизвестный ранее полиомавирус. Этот вирус, названный полиомавирусом клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCPyV), был обнаружен в 80% образцов исследованных опухолей из клеток Меркеля, в коже здоровых лиц контрольной группы – в 16% случаев и лишь в 8% контрольных биоптатов других тканей здоровых людей [10]. Позже, при исследовании архивных образцов РКМ в Европе и Северной Америке, MCPyV был идентифицирован в 61–88% случаев. В то же время, MCPyV был выявлен у больных с ангиоретикулезом Капоши, плоскоклеточным раком кожи, кератоакантомой, в коже людей с хроническими солнечными дерматитами [10–12]. При обследовании пациентов с респираторными заболеваниями полиомавирус клеток Меркеля был обнаружен в секрете верхних отделов дыхательных путей у 4,3% [13], нижних отделов – у 17,2% обследованных [14]. Антитела в сыворотке

крови к МСРyV встречаются у 45% детей в возрасте до 10 лет и у 81% людей в возрасте старше 60 лет. Среди больных с РКМ частота серопозитивности к вирусу составила 91% [15]. Эти сведения указывают на то, что МСРyV имеет широкое распространение в популяции, а его роль в злокачественной трансформации клеток нуждается в дальнейшем изучении. Детекция полиомавируса клеток Меркеля в РКМ может быть использована для разработки дополнительного диагностического теста при верификации опухоли.

Молекулярный патогенез

Согласно вирусной теории развития РКМ, инфицирование полиомавирусами, обычно протекающее без манифестации болезни, на фоне иммуносупрессии может индуцировать развитие опухоли. На животных моделях возникновению опухоли обычно предшествует интеграция ДНК полиомавируса в геном клетки хозяина. Интересно, что в исследовании Feng H. и соавт. в шести из восьми вирус-позитивных образцов РКМ вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли [10]. Секвенирование извлеченной из генома опухолевых клеток вирусной ДНК позволило выявить мутацию, которая не встречается у вирионов «дикого» типа МСРyV. Данная мутация затрагивает область Т-антигена вируса, что приводит к необратимой интеграции вирусной ДНК с геномом клетки хозяина и вызывает ее злокачественную пролиферацию. При исследовании клеток опухоли Меркеля, инфицированных МСРyV, в большинстве случаев была обнаружена их моноклональность [10,16].

Цитогенетический анализ выявил ряд хромосомных аномалий в опухолевых клетках РКМ. В 40% случаев структурные aberrации затрагивали 1p хромосому, часто наблюдалась потеря гетерозиготности 1p, что позволило предположить расположение генов-супрессоров опухоли в этом локусе [17]. В клетках РКМ были найдены УФ-специфические мутации генов p53 и Ha-ras, высокая экспрессия антиапоптозного белка bcl-2. Ключевое событие в патогенезе опухоли, предположительно, заключается в подавлении программируемой клеточной гибели вследствие деградации белка p53, вызываемой активацией PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути [18].

Клиническая картина

Типичная локализация опухоли – голова, шея, преимущественно разгибательные поверхности кисти, предплечья, плеча, голени и бедра. Редко (менее 20%) первичная опухоль располагается на коже туловища, в области ягодиц. Описаны единичные случаи развития РКМ в области гениталий, слизистой оболочки полости рта. В некоторых случаях локализация первичной опухоли остается неизвестной, а диагноз впервые устанавливается при обнаружении метастазов [19, 20]. Клинически рак из клеток Меркеля проявляется в виде одиночного (реже – множественных), быстро растущего, округлой («куполообразной») формы, плотного, безболезненного узелка красного, розового или синюшного цвета. Кожа, покрывающая

узелок, обычно гладкая, возможны телеангиэктазии. В большинстве случаев (65%) размеры опухоли не превышают 2 см, хотя иногда поперечные размеры образования могут достигать 20 см [21]. Иногда поверхность узелка изъязвляется (20%), и опухоль легко кровоточит. У 66% больных РКМ представлен единственным образованием на коже. Вследствие длительного бессимптомного течения первичной опухоли первыми проявлениями рака из клеток Меркеля могут быть регионарная лимфаденопатия – у 27% больных, или отдаленные метастазы – у 7% [4]. Характерной особенностью РКМ является раннее лимфогенное распространение опухолевых клеток. Вблизи первичного образования могут появляться быстро растущие узелки-сателлиты. По этой же причине отмечается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы – 50-70%. Отдаленные метастазы наблюдаются у 33-70% больных. Наиболее часто опухоль метастазирует в печень (13%), кости (10-15%), легкие (10-23%), головной мозг (18%), удаленные участки кожи (9-30%) и отдаленные лимфатические узлы (9%) [22]. Интересно, что при такой выраженной агрессии РКМ в литературе описаны случаи полного спонтанного регресса этой опухоли II–III стадий [23, 24].

На основании клинической картины опухоли правильный диагноз устанавливается только в 1% случаев. Более половины специалистов при первичном осмотре больного РКМ ошибочно склоняются к доброкачественной природе образования (киста, акнеформные дерматозы, липома, дерматофиброма). Heath M. и соавт., проанализировав 195 клинических случаев рака из клеток Меркеля, предложили диагностические критерии AEIOU: A (Asymptomatic) – бессимптомное течение болезни (88%), E (Expanding rapidly) – быстрый рост образования (у 63% больных появление и рост опухоли в течение 3 месяцев), I (Immune suppression) – иммуносупрессия (8%), O (Old) – возраст старше 50 лет (90%), U (UV-exposed site) – открытые участки кожи (81%). При наличии 3-х из перечисленных признаков вероятность диагноза РКМ составляет 89%. К дополнительным критериям диагностики рака из клеток Меркеля следует отнести европеоидную расу (98%), красный или розовый цвет опухоли (56%), сопутствующий хронический лимфолейкоз (4%) [20].

Стадии и прогноз

Модифицированная система стадирования РКМ на основе TNM классификации принята в 2010 г. (табл. 1, 2). Эта система учитывает размеры опухоли, ее распространенность по клиническим и морфологическим изменениям в лимфатических узлах, позволяет определять прогноз заболевания. При стадировании РКМ гистологически определяемая степень злокачественности не используется [25].

По результатам исследования Allen P.J. и соавт. единственным достоверным прогностическим критерием является состояние региональных лимфатических узлов, оценка которых производилась при биопсии сторожевого лимфоузла с последующим гистологически-

Таблица 1.
TNM классификация рака из клеток Меркеля

Т – первичная опухоль	N – лимфатические узлы	M – метастазы
T _x – недостаточно данных для оценки	N _x – лимфоузлы не исследовались	M _x – отдаленные метастазы не определялись
T ₀ – не определяется	cN ₀ – клинически не изменены	M ₀ – нет отдаленных метастазов
T _{is} – in situ, в пределах эпидермиса	cN ₁ – клинически определяются метастазы в регионарные лимфоузлы	M ₁ – метастазы вне регионарных лимфоузлов
T ₁ – размеры ≤ 2 см в наибольшем измерении	pN ₀ – отсутствие изменений при гистологическом исследовании	M _{1a} – отдаленные метастазы в кожу, глубокие ткани или лимфоузлы
T ₂ – размеры > 2 см, но ≤ 5 см	pN _x – гистологическое исследование не проводилось	M _{1b} – метастазы в легких
T ₃ – размеры > 5 см	N _{1a} – микрометастазы (при селективной лимфаденектомии «дозорного» узла)	M _{1c} – метастазы в другие внутренние органы
T ₄ – инвазия в глубокие ткани	N _{1b} – макрометастазы (определяются клинически, подтверждены при биопсии)	
	N ₂ – транзитные метастазы в лимфоузлах (дистальнее опухоли или между опухолью и регионарными лимфоузлами)	

Таблица 2.
Стадии рака из клеток Меркеля

Стадия	T	N	M	5-летняя выживаемость [4], %
0	T _{is}	N ₀	M ₀	
IA	T ₁	pN ₀	M ₀	79
IB	T ₁	cN ₀	M ₀	60
IIA	T ₂ /T ₃	pN ₀	M ₀	58
IIB	T ₂ /T ₃	cN ₀	M ₀	49
IIC	T ₄	N ₀	M ₀	47
IIIA	T ₀₋₄	N _{1a}	M ₀	42
IIIB	T ₀₋₄	N _{1b} /N ₂	M ₀	26
IV	T ₀₋₄	N ₀₋₂	M ₁	18

ми и иммуногистохимическим исследованием. У больных без поражения лимфоузлов 5-летняя выживаемость составила 97%, в то время как у пациентов с метастазами в лимфатические узлы – 52%. Средняя продолжительность жизни пациента с IV стадией опухоли составляла 6,8 месяцев [22]. По другим данным частота рецидивов у больных РКМ с метастазами в региональные (сторожевые) лимфатические узлы в 3-летний период составила 60% против 20% больных без изменений лимфоузлов [26]. Последние данные, полученные в ходе крупнейшего исследования РКМ, менее оптимистичны – общая 5-летняя выживаемость больных составила 40%, опухолево-специфическая – 54%. Анализ влияния величины первичной опухоли на прогноз РКМ показал наибольшие различия между 5-летней выживаемостью больных с размерами опухоли ≤ 2,0 см и 2,1-5,0 см (66% и 51%, соответственно, p<0,0001). При отсутствии отдаленных метастазов пациенты без поражения лимфоузлов (pN0) имели более высокую 5-летнюю выживаемость, чем с метастазами в регионарные лимфатические узлы (N1) – 76% и 42%, соответственно [4].

Гистопатология

В 1875 году Фридрих Меркель впервые описал расположенные в базальном слое эпидермиса крупные округлые или вытянутые клетки со светлой цитоплазмой и дольчатым ядром. Характерным признаком этих клеток, названных именем открывшего их гистолога, являются плотные гранулы в цитоплазме. Клетки Меркеля соединяются с кератиноцитами с помощью десмосом, контактируют с расширенными нервными окончаниями в дерме и выполняют функцию механорецепторов [27].

Имеется определенное сходство опухолевых клеток РКМ и клеток Меркеля по иммунофенотипическим и ультраструктурным характеристикам (наличие плотных гранул, позитивное окрашивание на нейрофиламенты, цитокератин-20). Это послужило поводом для выдвижения гипотезы о происхождении опухоли из клеток Меркеля. Однако клетки Меркеля локализируются в эпидермисе, а опухолевые – в дерме. В опухолевых клетках отсутствуют свойственные клеткам Меркеля нейропептиды: вазоактивный интестинальный пептид, мет-энкефалин. Имеются морфологические описания рака из клеток Меркеля с плоскоклеточной, железистой, меланоцитарной дифференциров-

кой опухолевых клеток. В связи с этим наибольшее признание получила точка зрения, согласно которой РКМ развивается из полипотентных стволовых клеток дермы, приобретающих нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации [28, 29].

Опухолевые клетки РКМ одинаковые по величине, небольших размеров, округлой или овальной формы, со скудной амфотропной цитоплазмой, нечеткими границами, округлым, гиперхромным ядром с множеством ядершек. Характерны многочисленные фигуры митозов, картины апоптоза клеток. Более крупные размеры опухолевых клеток обычно наблюдаются при рецидивах после радиотерапии, но могут встречаться и в первичной опухоли [30, 31]. Эпидермис обычно остается интактным, эпидермотропизм опухолевых клеток является редкостью, распространение опухоли в эпидермисе встречается в 5-30% случаев. Клетки локализуются в дерме в виде плотных инфильтратов или пучков (трабекул), которые пронизывают дерму и достигают гиподермы. Выделяют три гистологические модели РКМ: трабекулярную (10-30%), промежуточную (50-80%) и мелкоклеточную (10-20%) [32]. Морфологические признаки РКМ включают также очаги некроза, особенно часто встречающиеся в крупных опухолях, периваскулярное и периневральное распространение опухолевых клеток [33]. К гистологическим критериям, коррелирующим с низкой выживаемостью, относятся маленькие размеры опухолевых клеток, большое количество мастоцитов в инфильтрате, высокая плотность сосудов, инвазия опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, высокая митотическая активность [34].

Иммуногистохимия

Проведение иммуногистохимического исследования позволяет дифференцировать РКМ с метастазами мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), В-клеточной лимфомой, меланомой, низкодифференцированным плоскоклеточным раком кожи.

Цитокератин-20 (ЦК-20) является внутриклеточным промежуточным филаментом, высокоспецифичным и чувствительным для РКМ. Этот маркер имеют 89-100% опухолей, при иммуноспецифическом окрашивании клеток он располагается в цитоплазме в виде округлых гранул вокруг ядра [35]. Тем не менее, около одной трети клеток МРЛ позитивно к цитокератину-20, этот маркер экспрессируется в 3-4% случаев при других внелегочных мелкоклеточных карциномах. Маркер цитокератин-20 может быть использован для детекции микрометастазов опухолевых клеток РКМ в лимфатических узлах [36]. Дифференциальная диагностика рака из клеток Меркеля наиболее трудна с мелкоклеточным раком легкого. Отличить от МРЛ помогает отсутствие в клетках РКМ цитокератина-7 и тиреоидного транскрипционного фактора-1 (экспрессируется МРЛ в 83-100%). Нейрофиламенты специфичны для РКМ (63-100%) и не встречаются при мелкоклеточном раке легкого [37]. Опухолевые клетки РКМ не экспрессируют белок S-100, виментин и общий лей-

коцитарный антиген CD45, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с меланомой и лимфомами кожи [38].

Лечение

В связи с редкой заболеваемостью РКМ стандарты терапии не разработаны. Учитывая агрессивный характер роста этой опухоли, лечение должно быть адекватным и интенсивным. Методом выбора в терапии РКМ является хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией. Оперативное иссечение опухоли является основой лечения РКМ во всех случаях, когда это возможно [39,40]. При обсуждении хирургического удаления образования дискутируются вопросы о границах разреза, необходимости выполнения биопсии сторожевого лимфоузла и регионарной лимфаденэктомии. Из-за высокой частоты местных рецидивов РКМ, быстрого распространения опухолевых клеток вдоль сосудов и нервных волокон, рекомендуется выполнять широкое иссечение образования, отступая на 2,5-3,0 см от его края [41, 42]. Методика поиска сторожевого узла является важным диагностическим этапом, который позволяет выявить микрометастазы у 23-31% больных РКМ без клинических признаков поражения лимфоузлов [22, 43]. Наличие макро- или микрометастазов в регионарных лимфатических узлах является показанием для выполнения лимфаденэктомии [4, 22]. При локализации опухоли небольших размеров в области лица целесообразно использовать метод микрографической хирургии по MOHS, дополненный лучевой терапией (ЛТ) [44].

РКМ обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии. ЛТ может быть эффективно использована как в виде первичной монотерапии РКМ, так и для паллиативного лечения при метастатической болезни [45,46]. При высоком риске хирургического вмешательства лучевая терапия должна быть рассмотрена в качестве альтернативного вида лечения [47]. Аджьювантная ЛТ должна всегда применяться при обнаружении опухолевых клеток в сторожевых лимфатических узлах. Использование ЛТ на первичный очаг и область регионарного метастазирования после хирургического иссечения опухоли приводит к снижению частоты рецидивов, особенно при локализации образования в области головы и шеи [22, 48, 49]. Использование адьювантной ЛТ увеличивает выживаемость больных РКМ. В значительной степени этот показатель повышается при размерах первичной опухоли более 2 см [50]. Суммарная очаговая доза составляет 60-66 Гр за 30-33 сеанса [51].

В отношении адьювантной химиотерапии (ХТ) существуют противоречивые сведения. ХТ предпочтительна при наличии у больных отдаленных метастазов. При применении препаратов платины, этопозида, доксорубицина ответ на лечение наблюдается у 40% пациентов, но этот эффект непродолжителен [52]. Анализ результатов комбинированной терапии (хирургическое лечение + ЛТ + ХТ) больных РКМ с высоким риском прогрессирования (рецидив после проведенного лечения, поражение

лимфоузлов, невыполненная лимфаденэктомия) при краткосрочном наблюдении выявил снижение частоты рецидивов и повышение выживаемости [53]. В отдаленном периоде эти данные не подтвердились в [54]. Вопрос о назначении адьювантной ХТ может быть рассмотрен у больных с большими размерами первичной опухоли, наличием опухолевых клеток в краях резекции, макрометастазами в регионарных лимфатических узлах при удовлетворительном физическом состоянии пациентов, что в пожилом возрасте является редкостью [40].

В качестве альтернативных методов лечения рассматриваются биологическая терапия препаратами интерферона и ФНО- α , изолированная перфузия химиопрепаратов в условиях гипертермии, применение синтетических аналогов соматостатина (ланреотида). Перспективными могут быть разработка вакцины против полиомавируса клеток Меркеля, использование в терапии РКМ антисмысловых олигонуклеотидов или микроРНК [39, 40, 55].

Медиана времени развития рецидива РКМ равна 8 месяцам, 90% всех случаев рецидивов и появления мета-

стазов происходят в течение 2-х лет с момента установления диагноза. В связи с этим в первый год наблюдения контрольные обследования необходимо проводить каждые 1-3 месяца, во второй год – через 3-6 месяцев [51, 56].

Заключение

Частота развития рака из клеток Меркеля увеличивается с каждым годом, что может быть связано с ростом продолжительности жизни населения, увеличением суммарного времени УФ-экспозиции на кожу, повышением числа людей с иммунодефицитом. Значительные трудности в тактике ведения больных РКМ обусловлены быстрым и агрессивным течением опухоли, сложной диагностикой и недостаточным клиническим опытом лечения. На сегодняшний день существует потребность в дальнейшем накоплении и систематизации знаний об этом заболевании, разработке стандартов диагностики и лечения, поиске новых и эффективных методов терапии.

Литература

1. *Albores-Saavedra J, Batick K, Chable-Montero F. et al.* Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study // *J. Cutan. Pathol.* – 2010. – Vol.37. – P.20-27.
2. *Toker C.* Trabecular carcinoma of the skin // *Arch dermatology.* – 1972. – Vol.105. – P.107-110.
3. *Miller R.W., Rabkin C.S.* Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 1999. – Vol.8(2). – P.153-158.
4. *Lemos B.D., Storer B.E., Iyer J.G. et al.* Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol.63(5). – P.751-761.
5. *Hodgson N.C.* Merkel cell carcinoma: changing incidence trends // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol.89(1). – P.1-4.
6. *Meyer-Panmwitt U., Kummerfeldt K., Boubaris P. et al.* Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1997. – Vol.382. – P.349-58.
7. *Lunder E.J., Stern R.S.* Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339. – P.1247-248.
8. *Engels E.A., Frisch M., Goedert J.J. et al.* Merkel cell carcinoma and HIV infection // *Lancet.* – 2002. – Vol.359. – P.497-498.
9. *Tadmor T., Aviv A., Polliack A.* Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol.22. – P.250-256.
10. *Feng H., Shuda M., Chang Y. et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma // *Science.* – 2008. – Vol.319. – P.1096-1100.
11. *Garneski K.M., Warcola A.H., Feng Q. et al.* Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol.129. – P.246-248.
12. *Ridd K., Yu S., Bastian B.C.* The presence of polyomavirus in non-melanoma skin cancer in organ transplant recipients is rare // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol.129. – P.250-252.
13. *Goh S., Lindau C., Tiveljung-Lindell A. et al.* Merkel cell polyomavirus in respiratory tract secretions // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol.15(3). – P.489-491.
14. *Babakir-Mina M., Ciccozzi M., Lo Presti A. et al.* Identification of Merkel cell polyomavirus in the lower respiratory tract of Italian patients // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol.82(3). – P.505-509.
15. *Viscidi R.P., Rollison D.E., Sondak V.K.* Ag-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus // *Clin Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol.18(10). – P.1737-1743.
16. *Shuda M., Feng H., Kwun H.J. et al.* T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008, Oct 21. – Vol.105(42). – P.6272-6277.
17. *Van Gele M., Leonard J.H., Van Roy N. et al.* Combined karyotyping, CGH and M-FISH analysis allows detailed characterization of unidentified chromosomal rearrangements in Merkel cell carcinoma // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol.101. – P.137-145.
18. *Becker J.C., Kauczok C.S., Ugurel S. et al.* Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2008. – Vol.6. – P.709-719.

19. Yom S.S., Rosenthal D.I., El-Naggar A.K. et al. Merkel cell carcinoma of the tongue and head and neck oral mucosal sites // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2006. – Vol.101. – P.761-768.
20. Heath M., Jaimes N., Lemos B. et al. Clinical characteristics of merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features // J. of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol.58. – P.375-381.
21. Goessling W., McKee P.H., Mayer R.J. Merkel cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.588-598.
22. Allen P.J., Bowne W.B., Jaques D.P. et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.2300-2339.
23. Yanguas I., Goday J.J., Gonzalez-Guemes M. et al: Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin // Brit. J. Dermatol. – 1997. – Vol.137. – P.296-298.
24. Kayashima K., Ono T., Jobno M. et al. Spontaneous regression in Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin / Arch. Dermatol. – 1991. – Vol.127. – P.550-553.
25. American Joint Committee on Cancer. New York: Springer; 2010. AJCC cancer staging handbook. Merkel cell carcinoma. – P.377-386.
26. Gupta S.G., Want L.C., Penas P.F. et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma // Arch Dermatol. – 2006. – Vol.142. – P.685-690.
27. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen // Arch. Mikrosk Anat. – 1875. – Vol.11. – P.636-652.
28. Hashimoto K., Lee M.W., D'Annunzio D.R. et al. Pagetoid Merkel cell carcinoma: epidermal origin of the tumor // J. Cutan. Pathol. – 1998. – Vol.25. – P.572-579.
29. Kroll M.H., Toker C. Trabecular carcinoma of the skin // Arch Pathol Lab Med. – 1982. – Vol.106. – P.404-408.
30. Schnitt S.J., Wang H., Dvorak A.M. Morphologic changes in primary neuroendocrine carcinoma of the skin following radiation therapy // Hum Pathol. – 1986. – Vol.17. – P.198-201.
31. Kasami M., Muramatsu K., Kawabata K. et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the skin, with lymphoid stroma // Amer. J. Dermatopathol. – 2007. – Vol.29. – P.578-580.
32. Gould V.E., Moll R., Moll I. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasia, dysplasias and neoplasms // Lab Invest. – 1985. – Vol.52(4) . – P.334-353.
33. Vazmitel M., Michal M., Sbelekhova K.V. et al. Vascular changes in Merkel cell carcinoma based on a histopathological study of 92 cases // Amer. J. Dermatopathol. – 2008. – Vol.30. – P.106-111.
34. Skelton H.G., Smith K.J., Hitchcock C.L. et al. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol.37. – P.734-739.
35. Schmidt U., Muller U., Metz K.A. et al. Cytokeratin and neurofilament protein staining in Merkel cell carcinoma of the small cell type and small cell carcinoma of the lung // Amer. J. Dermatopathol. – 1998. – Vol.20. – P.346-351.
36. Herman C.M., Reed J.A., Shea C.R. et al. Use of anti-CK20 for detection of lymph node micrometastases in Merkel cell carcinoma // J. Cutan. Pathol. – 2000. – Vol.27. – P.559-560.
37. Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I. et al. Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung // Amer. J. Dermatopathol. – 2006. – Vol.28. – P.99-104.
38. Battifora H., Silva E.G. The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma // Cancer. – 1986. – Vol.58. – P.1040-1046.
39. Duprat J.P., Landman G., Salvajoli J.V. et al. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma // Clinics (Sao Paulo). – 2011. – Vol.66(10) . – P.1817-1823.
40. Assouline A., Tai P., Joseph K. et al. Merkel cell carcinoma of skin—current controversies and recommendations // Rare Tumors. – 2011. – Vol.4, №3(2) . – e23.
41. Yiengpruksawan A., Coit D.G., Thaler H.T. et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management // Arch. Surg. – 1991. – Vol.126. – P.1514-1519.
42. Shaw J.H., Rumball E. Merkel cell tumor: clinical behaviour and treatment // Brit. J. Surg. – 1991. – Vol.78. – P.138-142.
43. Gonzalez R.J., Padhya T.A., Cherpelis B.S. et al. The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma // Curr. Probl. Cancer. – 2010. – Vol.34. – P.77-96.
44. O'Connor W.J., Roenigk R.K., Brodland D.G. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients // Dermatol Surg. – 1997. – Vol.23. – P.929-933.
45. Pacella J., Asbby M., Ainslie J. et al. The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): experience at the Peter MacCallum Cancer Institute (Melbourne, Australia) / Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1988. – Vol.14. – P.1077-1084.
46. Alexander E. 3rd, Rossitch E. Jr., Small K. et al. Merkel cell carcinoma. Long term survival in a patient with proven brain metastasis and presumed choroid metastasis // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1989. – Vol.91. – P.317-320.
47. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D. et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management // Cancer. – 2007. – Vol.110. – P.1-12.

48. *Gillenwater A.M., Hessel A.C., Morrison W.H. et al.* Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2001. – Vol.127. – P.149-154.
49. *Lewis K.G., Weinstock M.A., Weaver A.L. et al.* Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma // *Arch. Dermatology.* – 2006. – Vol.142. – P.693-700.
50. *Mojica P., Smith D., Ellenborn J.D.* Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.1043-1051. National Comprehensive Cancer Network. Available form: www.nccn.org.
52. *Fenig E., Lurie H., Klein B. et al.* The treatment of advanced Merkel cell carcinoma. A multimodality chemotherapy and radiation therapy treatment approach // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol.19. – P.860-864.
53. *Poulsen M., Rischin D., Walpole E. et al.* High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96:07 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4371-4376.
54. *Poulsen M.G., Rischin D., Porter I. et al.* Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? // *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol.64. – P.114-119.
55. *Krejci K., Zadrazil J., Tichy T. et al.* Merkel cell skin carcinoma // *Klin. Onkol.* – 2010. – Vol.23. – P.210-217.
56. *Henness S., Vereecken P.* Management of Merkel tumours: an evidence-based review // *Curr. Opin. Oncol.* – 2008. – Vol.20. – P.280-286.