

УДК 616.5-006.6-079.4

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

В.В. Ермилов¹, В.Л. Загребин², В.Б. Барканов¹, В.В. Маркелов¹, Г.Ф. Микаилзаде¹

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

¹кафедра судебной медицины;

²кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

В статье проанализированы факторы риска, патогенез и его молекулярные особенности, морфология и клиническая картина карциномы Меркеля (КМ) – редкой агрессивной нейроэндокринной опухоли (НЭО) кожи с высокой частотой рецидивирования и местного метастазирования. Отражены современные методы диагностики и лечения КМ, включающие в себя хирургическое лечение, адъювантную терапию и иммунотерапию. Приведены клинические случаи КМ.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, нейроэндокринные опухоли, иммунотерапия.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-3-9

MORPHOLOGICAL FEATURES AND MODERN STRATEGIES OF TREATMENT OF MERKEL CELL CARCINOMA

V.V. Ermilov¹, V.L. Zagrebin², V.B. Barkanov¹, V.V. Markelov¹, G.F. Mikailzade¹

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,

¹Department of forensic medicine; ²Department of histology, embryology, cytology

The article provides an analysis of risk factors, pathogenesis and its molecular features, morphology and clinical picture of Merkel cell carcinoma (MCC) – a rare aggressive neuroendocrine tumor (NET) of the skin with a high frequency of recurrence and local metastasis. Modern methods of diagnosis and treatment, including surgical treatment. Clinical cases of CM are given.

Key words: Merkel cell carcinoma, neuroendocrine tumors, immunotherapy.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать и упорядочить информацию о морфологических особенностях и современных методах лечения карциномы Меркеля.

Карцинома Меркеля – редкое, агрессивное, кожное злокачественное новообразование.

Наиболее часто заболевают пожилые люди, которые относятся к быстро растущей популяции в развитых странах мира. На рис. показана прямая корреляция между возрастом и заболеваемостью КМ [1, 3, 6].

В России КМ чаще всего встречается у 70–80-летних жителей Кавказского региона (высокий УФ-индекс, однако в нашей стране данная патология не выделена в отдельную нозологическую единицу, показатели заболеваемости и смертности регистрируются под шифром С44 вместе с раком кожи [36].

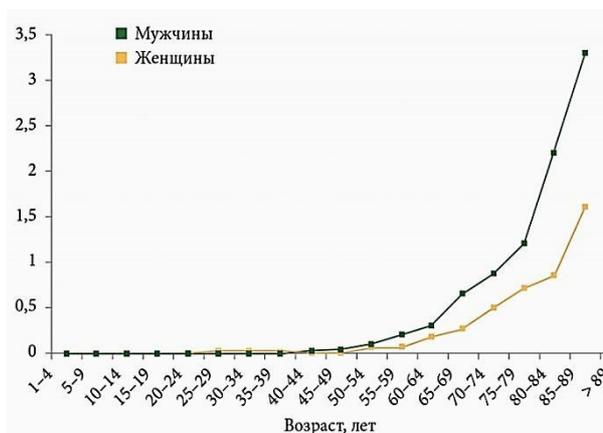


Рис. Заболеваемость карциномой Меркеля в зависимости от возраста

В США ежегодно регистрируется порядка 1500 новых случаев, в странах Европейского Союза –

2500. Мужчины (61 %) болеют чаще женщин (39 %). Пациенты европеоидной расы составляют 96–98 % [8, 32, 36]. В последние десятилетия наблюдается заметное увеличение заболеваемости, в период 1986–2001 гг. ежегодный прирост частоты КМ составил 8,1 % [26]. Повреждения ядерной и митохондриальной ДНК соматических клеток – основной фактор, определяющий развитие возрастной патологии, включая новообразования [4]. Было установлено, что в коже пожилых людей в большом количестве содержатся стареющие фибробласты. Накопление в тканях с возрастом резистентных к апоптозу стареющих клеток, возможно, является тем айсбергом, который аккумулирует множественные повреждения, приводящие, в конечном счете, к неоплазии [11].

Факторы риска. Одним из факторов риска КМ считается ультрафиолетовое облучение. В пользу этого факта служит преимущественная локализация опухоли на коже наиболее интенсивно инсолируемых областей: голова и шея – 45–51 %, в том числе лицо – 36 %, конечности – 34 % [1, 36]. УФ-лучи составляют лишь небольшую часть солнечных лучей, но они являются основной причиной повреждения кожи, вызванного солнцем [7, 44].

В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV) играет важную роль в онкогенезе КМ. Коллективом авторов была рассмотрена роль MCPyV в возникновении КМ и его возможное влияние на диагностику, прогноз и лечение. На основе анализа 60 статей, посвященных КМ, ассоциированной с MCPyV, и 7 статей, относящихся к общим процессам, связанным с КМ и MCPyV, был сделан вывод о том, что MCPyV влияет на многие аспекты патогенеза КМ [36]. Понимание особенностей этого вируса может помочь в разработке вариантов терапии и обновлении текущих протоколов диагностики КМ, ведь иммунная система хозяина влияет на способность MCPyV вызывать клеточную трансформацию, ведущую к КМ [10].

Есть данные, позволяющие достоверно утверждать об ассоциации КМ с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [16]. Представлен клинический случай, иллюстрирующий возможность ассоциации КМ с ВИЧ/СПИДом, 87-летней женщины, инфицированной ВИЧ 2-го типа, у которой в 2011 г. была обнаружена безболезненная папула на левой щеке. Данные гистологического исследования удаленного образования подтвердили КМ *in situ*, без регионарных или отдаленных метастазов. Выявлена вирусная нагрузка 2220 копий/мл и 224 CD4/мм³. После консервативного лечения в связи с низким статусом Карнофски, в течение следующего года произошло рецидивирование заболевания. Компьютерная томография (КТ) показала инфильтративное поражение лимфатических узлов в области шеи, а КТ органов брюшной полости – диффузные метастазы в печень [16].

Уровень иммуносупрессии может оказывать влияние на развитие КМ и его агрессивность. Таким образом, эффективность лечения ВИЧ/СПИДа, при наличии хорошего вирусологического и иммунологического ответа, имеет важнейшее значение для оптимизации контроля вирусных показателей и предотвращения рецидива или прогрессирования КМ, обеспечивая лучшие показатели выживаемости. Наконец, следует рассмотреть вопрос о применении комплексного подхода со стороны дерматологов, онкологов, иммунологов и патологов для полноты и улучшения клинической оценки с целью проведения точной диагностики, а также для выбора оптимальных вариантов лечения [16, 36].

У пациентов, получающих лечение метоксаленом и PUVA (Psoralen + UltraViolet A – УФА терапия + фотосенсибилизатор), вероятность развития КМ повышается в 100 раз [47]. Описано несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после нормализации иммунной системы [14]. Также в литературе описаны случаи спонтанной регрессии опухоли, которые чаще встречаются среди лиц женского пола [35, 44].

Известно, что КМ достоверно чаще встречается у иммунокомпрометированных больных. Хронический лимфолейкоз является наиболее часто ассоциированным с КМ заболеванием злокачественной природы. У пациентов с иммунодефицитом КМ часто развивается в молодом возрасте и протекает наиболее агрессивно [17, 33].

Патогенез (молекулярно-генетические аспекты). Согласно вирусной теории развития КМ, инфицирование полиомавирусами, обычно протекающее без манифестации болезни на фоне иммуносупрессии может индуцировать развитие опухоли [6, 10, 13]. На животных моделях возникновению опухоли обычно предшествует интеграция ДНК полиомавируса в геном клетки хозяина. В исследовании в 6 из 8 вирусопозитивных образцов КМ вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли [15]. Секвенирование извлеченной из генома опухолевых клеток вирусной ДНК позволило выявить мутацию, которая не встречается у вирионов «дикого» типа MCPyV. 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 КМ, инфицированных MCPyV, в большинстве случаев была обнаружена их моноклональность [13, 27].

Цитогенетический анализ выявил ряд хромосомных аномалий в опухолевых клетках КМ. В 40 % случаев структурные aberrации затрагивали 1p хромосому, часто наблюдалась потеря гетерозиготности 1p, что позволило предположить расположение генов-супрессоров опухоли в этом локусе [18, 29]. В клетках КМ были найдены УФ-специфические мутации генов p53 и Nagas, высокая экспрессия антиапоптозного белка bcl2.

Ключевое событие в патогенезе опухоли, предположительно, заключается в подавлении программируемой клеточной гибели вследствие деградации белка p53, вызываемой активацией PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути [12, 19].

Гистопатология. Клетка Меркеля имеет округлую форму, ее диаметр составляет около 10 мкм. Особенно много клеток Меркеля содержится в высокочувствительных участках кожи, как например, в эпидермисе ладоней человека (там их число колеблется от 200 до 400 клеток на мм², тогда как на основной поверхности кожи всего 20 на мм²) [29]. В случае малигнизации они могут формировать КМ. Клетки Меркеля соединяются с кератиноцитами с помощью десмосом, контактируют с расширенными нервными окончаниями в дерме и выполняют функцию механорецепторов [13, 20]. Имеется определенное сходство опухолевых клеток КМ и клеток Меркеля по иммунофенотипическим и ультраструктурным характеристикам (наличие плотных гранул, позитивное окрашивание на нейрофиламенты, цитокератин). В опухолевых клетках отсутствуют свойственные клеткам Меркеля нейропептиды: вазоактивный интестинальный пептид, метэнкефалин. Имеются морфологические описания КМ с плоскоклеточной, железистой, меланоцитарной дифференцировкой [4, 25, 30]. В связи с этим наибольшее признание получила точка зрения, согласно которой КМ развивается из полипотентных стволовых клеток дермы, приобретающих нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации [14, 21, 22]. Опухолевые клетки КМ небольших размеров, округлой или овальной формы, со скудной амфифильной цитоплазмой, нечеткими границами, округлым, гиперхромным ядром с множеством ядрышек. 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 [13, 24]. 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 трабекул, которые пронизывают дерму и достигают гиподермы. Выделяют три гистологических типа КМ: трабекулярный (10–30 %), промежуточный (50–80 %) и мелкоклеточный (10–20 %) [31, 41]. Морфологические признаки КМ включают также очаги некроза, особенно часто встречающиеся в крупных опухолях, периваскулярное и периневральное распространение опухолевых клеток [26]. 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 [27, 35].

Клиническая картина. В случаях подозрения на КМ рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр всех кожных покровов пациента, а также периферических лимфатических узлов [5]. 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 КМ в области гениталий, слизистой оболочки полости рта. В некоторых случаях локализация первичной опухоли остается неизвестной, а диагноз впервые устанавливается при обнаружении метастазов [18, 39]. Клинически КМ проявляется в виде одиночного (реже – множественных), быстро растущего, округлой 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 [30]. Иногда поверхность узелка изъязвляется (20 %), и опухоль легко кровоточит. У 66 % больных КМ представлен единственным образованием на коже. Вследствие длительного бессимптомного течения первичной опухоли первыми проявлениями КМ могут быть регионарная лимфаденопатия – у 27 % больных или отдаленные метастазы – у 7 % [36]. Характерной особенностью КМ 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 [34, 37]. 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 %) [15, 25, 39]. На основании клинической картины опухоли правильный диагноз устанавливается только в 1 % случаев [28, 32]. Более половины специалистов при первичном осмотре больного КМ ошибочно склоняются к доброкачественной природе образования (киста, акнеформные дерматозы, липома, дерматофиброма).

Авторами, которыми были проанализированы 195 клинических случаев рака из клеток Меркеля, были предложены диагностические критерии AEIOU: А (Asymptomatic) – бессимптомное течение болезни (88 %), Е (Expanding rapidly) – быстрый рост образования (у 63 % больных появление и рост опухоли в течение 3 месяцев), I (Immune suppression) – иммуносупрессия (8 %), О (Old) –

возраст старше 50 лет (90 %), U (UV-exposed site) – открытые участки кожи (81 %) [24]. При наличии трех из перечисленных признаков вероятность диагноза КМ составляет 89 %. К дополнительным критериям диагностики КМ следует отнести европеоидную расу (98 %), красный или розовый цвет опухоли (56 %), сопутствующий хронический лимфолейкоз (4 %) [21, 29].

Современные диагностические возможности онкологического поиска при КМ. Проведение иммуногистохимического исследования позволяет дифференцировать КМ с метастазами мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), В-клеточной лимфомой, меланомой, низкодифференцированным плоскоклеточным раком кожи. Цитокератин 20 (ЦК20) является внутриклеточным промежуточным филаментом, высокоспецифичным и чувствительным для КМ. Этот маркер имеют 89–100 % опухолей, при иммуноспецифическом окрашивании клеток он располагается в цитоплазме в виде округлых гранул вокруг ядра [4]. Тем не менее, около одной трети клеток МРЛ позитивно к цитокератину 20, этот маркер экспрессируется в 34 % случаев при других внелегочных мелкоклеточных карциномах. Маркер цитокератин 20 может быть использован для детекции микрометастазов опухолевых клеток КМ в лимфатических узлах [2]. Дифференциальная диагностика КМ наиболее трудна с МРЛ. Отличить от МРЛ помогает отсутствие в клетках КМ цитокератина 7 и тиреоидного транскрипционного фактора 1 (экспрессируется МРЛ в 83–100 %). Нейрофиламенты специфичны для КМ (63–100 %) и не встречаются при МРЛ [7]. Опухолевые клетки КМ не экспрессируют белок S-100, виментин и общий лейкоцитарный антиген CD45, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с меланомой и лимфомами кожи [3, 19].

Как правило, производится тонкоигольная аспирационная биопсия, как первичной опухоли, так и метастатических очагов с последующим цитологическим исследованием [23, 43].

Мазки высушиваются на воздухе, затем фиксируются в краске Лейшмана, докрашиваются смесью азура и эозина. В первую очередь, при малом увеличении микроскопа, это очень плотный клеточный инфильтрат, преимущественно из округлых недифференцированных клеток, расположенных солидно; а также на отдельных участках могут встречаться структуры, сходные с железистыми.

При типичной картине КМ цитоплазма отсутствует либо определяется в виде узкого ободка, однако встречаются варианты с более обильной цитоплазмой, где более отчетливо выявляется эпителиальная природа KP297 11 клеток. При необходимости можно использовать иммуноцитохимический метод исследования с набором антител для НЭО.

Выполняются развернутые клинический и биохимический анализы крови (включая определения

уровня ЛДГ), маркеры НЭО (хромогранин А и серотонин в сыворотке крови), исследование свертывающей системы крови, анализ мочи [32].

Современные методы лечения. Тактику лечения КМ должна определять мультидисциплинарная команда специалистов, состоящая из хирургов, радиотерапевтов, химиотерапевтов и патогистологов.

Основным вариантом лечения первичной опухоли в отсутствие отдаленного метастазирования является хирургический. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов необходимо выполнение лимфаденэктомии [32].

Приведены данные ретроспективно проанализированных отчетов семи пациентов с КМ из одного учреждения за период 2000–2018 гг. С анализом особенностей каждого отдельного пациента, особенностей опухолей, проведенных хирургических вмешательств, результатов морфологических исследований лимфатических узлов, эффективности оперативного вмешательства, радиационной терапии и прогноза [39, 43]. Все пациенты перенесли хирургическое иссечение с реконструкцией. Пяти пациентам была назначена лучевая терапия, двум пациентам назначена биопсия сторожевого лимфатического узла. В последующий период три пациента достигли состояния компенсации после проведенных манипуляций, двое умерли от других причин, у одного был случай рецидива. На основе проведенного исследования был сделан вывод о том, что полное хирургическое иссечение КМ с гистопатологическим клиренсом должно происходить с оценкой регионарных лимфатических узлов, сопровождаться адекватной реконструкцией и тщательным послеоперационным наблюдением [40].

Рекомендуемая доза послеоперационной лучевой терапии составляет 50–56 Гр с подведением дозы методом классического фракционирования. При наличии опухолевых клеток в краях резекции дозу целесообразно увеличить до значений 60–66 Гр. С профилактической целью при отсутствии пораженных лимфатических узлов показано лучевое воздействие на регионарный коллектор в дозе 46–50 Гр [10, 34].

Проводилось исследование эффективности иматиниба при распространенной КМ, но, из-за отсутствия положительной динамики от лечения, набор пациентов прекратился и испытание было остановлено [33]. Вероятно, отсутствие эффективности иматиниба было обусловлено некорректным набором пациентов в исследование. На примере гастроинтестинальных стромальных опухолей показано, что иматиниб эффективен при наличии в опухоли мутации в гене KIT, которая не была определена в рамках данного исследования [41].

Был представлен случай гиперкальциемии по причине саркоидоза во время лечения ингибитором anti-PD-L1 авелумабом по поводу КМ [41]. Реакция

на химиотерапию показала многообещающую продолжающуюся реакцию. Однако, возможно появление нежелательных явлений вследствие повышенной активации иммунной системы [43]. В литературе описаны единичные случаи успешного применения пазопаниба, мультитаргетного киназного ингибитора при КМ [33].

В лечении КМ также используются схемы с включением антрациклинов, антиметаболитов, циклофосфида, этопозиды и производных платины. Использование данных схем часто сопряжено с высокой токсичностью. Ремиссии непродолжительны, что не приводит к значительному увеличению выживаемости. Поэтому химиотерапия часто используется в качестве паллиативной терапии у пациентов с метастатической болезнью. Из-за высокой степени токсичности большинства препаратов назначение химиотерапии должно рассматриваться в каждом случае индивидуально [38].

При местно-распространенной или метастатической стадии КМ успешно применяется лучевая терапия, приводящая не только к уменьшению размеров новообразования, но и к улучшению самочувствия больных. Если выполнение хирургического иссечения опухоли не представляется возможным, рекомендуется подведение ионизирующего излучения дозой 60–66 Гр. С паллиативной целью лучевую терапию проводят разовой дозой 3 Гр 10–12 фракций.

Химиотерапия и молекулярно-таргетные препараты не показали высокой эффективности в терапии метастатической КМ. Известно, что опухоли с вирусной этиологией или с высокой мутационной нагрузкой являются иммуногенными. Усиление иммунной системы путем блокировки оси PD-1 / PD-L1 и оси Tim-3 может стимулировать Т-клетки для распознавания опухолевых антигенов. Как анти-PD-1, так и анти-PD-L1 агенты в настоящее время активно исследуются на поздних стадиях КМ. Пембролизумаб, ингибитор анти-PD-1, у 26 пациентов с недавно прогрессирующей КМ демонстрирует обнадеживающую частоту опухолевого ответа на лечение. В 62 % случаях у пациентов с вирус-положительными опухолями и в 44 % с вирус-отрицательными. Продолжительность опухолевого ответа на действие препарата варьировалась от 2,2 месяцев до 9,7 месяцев и продолжалась у 86 % пациентов [7].

Экспрессия PD-L1 чаще встречалась у вирус-позитивных опухолей, чем у вирус-негативных; однако ни экспрессия PD-L1, ни внутриопухолевая инфильтрация CD81 Т-лимфоцитов не коррелировали с реакцией на пембролизумаб [42]. Кроме того, исследование авелумаба, у 88 пациентов с метастатическим поражением КМ, которые ранее получали химиотерапию, подтвердило частоту опухолевого ответа 31,8 %. Среднее время опухолевого ответа составляло 6 недель, а средняя его продолжительность не была достигнута [43].

Химиолучевая терапия увеличивает презентацию неоантигена опухоли. Имеются сообщения об абсорбционных реакциях в опухолях за пределами области лучевой терапии, когда иммунотерапия используется в сочетании с лучевой терапией. Учитывая, что лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения локализованной КМ, существует значительный интерес к комбинированию иммунотерапии с лучевой терапией для использования потенциальных синергетических эффектов [44].

Другие современные стратегии, оказывающие влияние на иммунную систему при КМ, включают вакцинацию против КМ-специфических антигенов, ST-Ag или LT-Ag.8 (антигенов полиомавируса клеток Меркеля) [42]. Они показали некоторую эффективность в доклинических моделях. Адаптивная Т-клеточная терапия является новой областью исследований, которая включает удаление опухолеспецифических Т-клеток, стимуляцию и размножение этих клеток *in vitro* и реинфузию пациенту. Пациент с метастатической КМ, которого лечили этим подходом, достиг частичного ответа опухоли и выживаемости без прогрессирования в течение 17 месяцев [42, 45].

Карцинома Меркеля является низкодифференцированной опухолью, которая морфологически близка к МРЛ. Поэтому в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным процессом рекомендуется проведение химиотерапии: сочетание этопозиды с препаратами платины. В случае возможности проведения радикального лечения может выполняться полное регионарное удаление лимфатических узлов, либо облучение всего регионарного лимфоколлектора [50]. Комбинация этих методов при микрометастазах не имеет преимуществ по сравнению с каждым из них в отдельности [9, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карцинома Меркеля – редкое агрессивное злокачественное новообразование кожи. Одними из факторов риска данного заболевания являются ультрафиолетовое облучение и состояние иммуносупрессии. КМ включает две формы: вирус-положительное заболевание, возникающее после интеграции полиомавируса клеток Меркеля в геном хозяина и укорочения LT-Ag, и вирус-негативное, связанное с повреждением УФ и высокой мутационной нагрузкой. В клетках КМ были выявлены хромосомные аномалии, затрагивающие 1p хромосому и мутации генов p53. Возможно сочетание КМ с другими опухолями, в частности, с плоскоклеточной карциномой, базалиомой и меланомой.

В настоящее время имеются современные стратегии лечения, включающие хирургическое вмешательство и лучевую терапию, позволяющие

достичь высоких показателей локально-регионарного контроля. Однако развития отдаленных метастазов избежать не удается во многих случаях. В условиях метастазирования химиотерапия имеет ограниченную эффективность, но успехи в иммунотерапии, вероятно, окажут серьезное влияние на лечение и исходы КМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вишневецкая Я.В., Демидов Л.В., Делекторская В.В. / Vishnevskaja Ja.V., Demidov L.V., Delektorskaja V.V. Клинические рекомендации карцинома Меркеля / Klinicheskie rekomendacii karcinoma Merkelja [Clinical guidelines for Merkel's carcinoma] // Oncology. URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/karcinoma_merkelya_pr2018.pdf.
2. Орлова К.В. и др. / Orlova K.V. i dr. Карцинома Меркеля: современные возможности терапии / Karcinoma Merkelja: sovremennye vozmozhnosti terapii [Merkel's carcinoma: current treatment options] // Эффективная фармакотерапия / Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective pharmacotherapy]. – 2016. – № 39. – С. 88–93.
3. Пургина Б., Пантановиц Л., Зеэтала Р. / Purgina B., Pantanovic L., Zejetala R. Обзор карцином, возникающих в области головы и шеи у ВИЧ-положительных пациентов / Obzor karcinom, vznikajushih v oblasti golovy i shei u VICH-pozitivnyh pacientov [Overview of carcinomas occurring in the head and neck in HIV-positive patients]. *Pathol. Res. Int.* – 2011. – P. 1–12.
4. Albores-Saavedra J., Batich 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. 2027.
5. 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.
6. Amber K., McLeod P.M., Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma // *Dermatol. Surg.* – 2013. – № 39. – P. 232–238.
7. 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.
8. Bhatia S., Iyer J., Ibrani D., et al. Intratumoral delivery of interleukin-12 DNA via in vivo electroporation leads to regression of injected and noninjected tumors in Merkel cell carcinoma: Final results of a phase 2 study / The European Cancer Congress (ECCO), Vienna, Austria, September 25–29, 2015.
9. 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.
10. Chapuis A.G., Afanasiev O.K., Iyer J.G., et al. Regression of metastatic Merkel cell carcinoma following transfer of polyomavirus-specific T cells and therapies capable of reinducing HLA class-I // *Cancer Immunol. Res.* – 2014. – № 2. – P. 27–36.
11. Coutinho F., Horta M., Rocha E., Vasconcelos C., Araujo A., Merkel cell carcinoma and the challenge in its approach: a review based on a clinical context of immunosuppression // *Porto Biomedical. Journal.* – 2018. – № 3 (1). – P. 11.
12. Engels E.A., Frisch M., Goedert J.J., et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 497–498.
13. Engels E.A., et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection // *The Lancet.* – 2002. – T. 359, № 9305. – С. 497–498.
14. 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.
15. 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.
16. Fitzgerald T.L., Dennis S., Kachare S.D., Vohra N.A., Wong J.H., Zervos E.E. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States // *Am. Surg.* – 2015. – № 81. – P. 802–6.
17. Goessling W., McKee P.H., Mayer R.J. Merkel cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 588–598.
18. 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.
19. 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.
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. 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.
22. Hodgson N.C. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 89 (1). – P. 14.
23. Kaufman H., Russell J.S., Hamid O., et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: Results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – № 34.
24. Kayashima K., Ono T., Johno M., et al. Spontaneous regression in Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin // *Arch. Dermatol.* – 1991. – Vol. 127. – P. 550–553.
25. Kohler S., Kerl H. Neural tumors // WHO Classification of tumours. – 2006. – № 6. – P. 272.
26. Kroll M.H., Toker C. Trabecular carcinoma of the skin // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1982. – Vol. 106. – P. 404–408.
27. Lee Y.W., Bae Y.C., Nam S.B., Bae S.H., Kim H.S. Merkel cell carcinoma: A series of seven cases // *Archives of Plastic Surgery.* – 2019. – № 46 (5). – P. 441–448.
28. 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.
29. 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.
30. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen // *Arch. Mikrosk. Anat.* – 1875. – Vol. 11. – P. 636–652.
31. Meyer Pannwitz U., Kummerfeldt K., Boubaris P., et al. Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1997. – Vol. 382. – P. 349–58.

32. 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.
33. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., et al: PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 10.1056/NEJMoa1603702 [epub ahead of print on April 19, 2016].
34. Ricardo Lourenco Caramanti, Feres Eduardo Chaddad Neto, Lucas Crociati Meguins, Carlos Eduardo Rocha, Dionei Freitas de Moraes, Mário José Góes. Brain metastasis of Merkel cell carcinoma – A rare case report. – 2019. – № 10. – P. 172.
35. Samimi M., Gardair C., Nicol J.T., et al. Merkel cell polyomavirus in merkel cell carcinoma: Clinical and therapeutic perspectives // *Semin. Oncol.* – 2015. – № 42. – P. 347–358.
36. 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.
37. 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.
38. 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. – Vol. 105 (42), Oct 21. – P. 6272–6277.
39. 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.
40. 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.
41. Tun Min S., Nordman IIC, Tran H.A. Hypercalcaemia due to Sarcoidosis during Treatment with Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma // *Case Reports in Oncology.* – 2019. – № 12 (2), 01 May. – P. 639–643.
42. 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.
43. Vazmitel M., Michal M., Shelekhova 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.
44. Viscidi R.P., Rollison D.E., Sondak V.K. Agspecific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol. 18 (10). – P. 1737–1743.
45. Yanguas I., Goday J.J., GonzalezGuemes M., et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin // *Brit. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 137. – P. 296–298.
46. 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.

Контактная информация

Ермилов Виктор Владимирович – д. м. н., профессор кафедры судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: vladimirovich2001@hotmail.com