

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ / ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99>

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Научная статья

Пилькевич Н.Б.^{1,*}, Хабибуллин Р.Р.², Марковская В.А.³, Яворская О.В.⁴, Смирнова А.П.⁵

¹ORCID : 0000-0001-7260-4629;

^{1, 2, 3, 4, 5} Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

² Белгородское патологоанатомическое бюро, Белгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pilkevich[at]bsu.edu.ru)

Аннотация

В этой статье выполнен обзор современной научной литературы, посвященной проблеме этиопатогенеза, гистологическим и иммуногистохимическим особенностям карциномы Меркеля. За последние несколько десятилетий наблюдается быстрый рост заболеваемости карциномой Меркеля в разных регионах мира, что может быть объяснено старением населения, улучшением диагностических маркеров (цитокератина-20), увеличением воздействия ультрафиолетового излучения и иммуносупрессией. К факторам риска относится пожилой возраст старше 65-70 лет, в 98% случаев встречается у светлокожих людей, у людей с ослабленным иммунитетом риск развития карциномы Меркеля выше. В большинстве случаев у проживающих в Северном полушарии, преобладает вирусная этиология заболевания, а в районах с высокой солнечной инсоляцией, преобладает УФ-опосредованный канцерогенез. Обе причины имеют сходные клинические, гистопатологические и прогностические характеристики, способствуют иммуносупрессии или повреждению ДНК. Карцинома Меркеля быстро растет и рано метастазирует, является сложной опухолью для клинической диагностики, так как протекает бессимптомно и не имеет патогномичных клинических признаков.

Ключевые слова: карцинома, клетки Меркеля, полиомавирус клеток Меркеля, иммуногистохимия, этиопатогенез, ультрафиолетовое излучение.

MERKEL CELL CARCINOMA: ETIOPATHOGENESIS, HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL SPECIFICS

Research article

Pilkevich N.B.^{1,*}, Khabibullin R.R.², Markovskaya V.A.³, Yavorskaya O.V.⁴, Smirnova A.P.⁵

¹ORCID : 0000-0001-7260-4629;

^{1, 2, 3, 4, 5} Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

² Belgorod Pathological Bureau, Belgorod, Russian Federation

* Corresponding author (pilkevich[at]bsu.edu.ru)

Abstract

This article reviews the current scientific literature on the problem of etiopathogenesis, histological and immunohistochemical specifics of Merkel cell carcinoma. Over the last few decades there has been a rapid increase in the incidence of Merkel cell carcinoma in different regions of the world, which can be explained by the ageing of the population, improvement of diagnostic markers (cytokeratin-20), increased exposure to ultraviolet radiation and immunosuppression. Risk factors include older age over 65-70 years, 98% of cases occur in fair-skinned people, immunocompromised people have a higher risk of developing Merkel cell carcinoma. In most cases in people living in the Northern Hemisphere, the viral etiology of the disease predominates, and in areas with high solar insolation, UV-mediated carcinogenesis predominates. Both causes have similar clinical, histopathological and prognostic characteristics, contribute to immunosuppression or DNA damage. Merkel cell carcinoma grows rapidly and metastasizes early, it is a difficult tumour to diagnose clinically as it is asymptomatic and has no pathognomonic clinical signs.

Keywords: carcinoma, Merkel cells, Merkel cell polyomavirus, immunohistochemistry, etiopathogenesis, ultraviolet radiation.

Введение

Карцинома Меркеля (КМ), является редкой, высокоагрессивной нейроэндокринной карциномой кожи, имеющей эпителиальную и нейроэндокринную дифференцировку [1], на долю которой приходится менее 1% всех злокачественных новообразований кожи [2]. Характеризуется высоким уровнем смертности и занимает второе место среди злокачественных новообразований кожи, после меланомы [3].

Уровень заболеваемости КМ во всем мире составляет от 0,1 до 1,6 случая на 100 000 человек в год, за последние несколько десятилетий наблюдается быстрый рост заболеваемости в разных регионах мира [1]. Самая высокая заболеваемость КМ зарегистрирована в Австралии 2,5 на 100 000 населения [4], [5], [6], причем у мужчин 3,9, а у женщин 1,5 [7], в Новой Зеландии 0,88-0,96 [8], Соединенных Штатах 0,66-0,70-0,79 [9], [10]. В Соединенных Штатах Америки среди лиц в возрасте 85 лет и старше, заболеваемость составляет у мужчин 14,6 на 100 000 населения, а у женщин – 5,5 [9].

Впервые клинически и гистоморфологически карцинома Меркеля была описана в 1972 году Toket C. [6], как «трабекулярная карцинома кожи». В 1980 году De Wolf-Peeters C. и соавт. [11] предложили название «клеточная карцинома Меркеля», которое до настоящего времени остается общепринятым термином. В 2008 году Feng H. и его коллеги [12] обнаружили новые вирусные последовательности в тканях опухоли карциномы клеток Меркеля и впервые описали связь между новым полиомавирусом и КМ. Вирусная ДНК идентифицирована в 8 из 10 опухолей Меркеля, что расширило знания о патогенезе опухоли, а вирус назвали полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV) [13], [14].

Случаи субклинической инфекции MCPyV увеличиваются со старением населения. Почти 80% КМ в Соединенных Штатах и других странах северного полушария связано с повсеместным распространением MCPyV, в других географических регионах, таких как Австралия – 25% [15]. Семейство *Polyomaviridae*, к которому принадлежит MCPyV, состоит из небольших вирусов с двухцепочечной ДНК, насчитывающей около 5000 пар оснований. На сегодняшний день MCPyV является единственным онковирусом человека в семействе *Polyomaviridae* [14], он интегрирует свою ДНК в ДНК клеток-хозяев, что приводит к aberrантной экспрессии онкогенных генов [15], [16].

Наблюдаемый рост заболеваемости может быть объяснен старением населения, улучшением диагностических маркеров (цитокератина-20), увеличением воздействия ультрафиолетового излучения (УФ-излучения) и иммуносупрессией [17].

Целью нашего исследования был анализ и обобщение научных данных исследований в области этиопатогенеза, гистологических и иммуногистохимических особенностей карциномы Меркеля.

Методы и принципы исследования

В данном обзоре мы рассмотрели литературные источники, посвященные изучению карциномы Меркеля. Комплексный поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar за 2009-2023 гг. Ключевые слова для поиска включали: «карцинома» («carcinoma»), «клетки Меркеля» («Merkel cells»), «полиомавирус клеток Меркеля» («Merkel cell polyomavirus»), «иммуногистохимия» («immunohistochemistry»), «ультрафиолетовое излучение» («ultraviolet radiatio»).

Также был использован микроскопический метод, проведенный на базе ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро» при проведении собственных исследований. Материал фиксировали в течение 24 часов в 10% нейтральном забуференном формалине, затем он прошел гистологическую проводку в гистопроцессоре замкнутого типа Thermo Scientific Excelsior AS (последовательные дегидратация, обезжиривание и пропитка ткани парафином). С изготовленных парафиновых блоков с помощью полуавтоматического ротационного микротомы Thermo Scientific HM340e были изготовлены толщиной 4 мкм срезы. Окраску срезов проводили гематоксилин-эозином, антитела Chromogranin (клон LK2H10, страна производитель Cell Marque, США), Cytokeratin 20 (Ks20.8, Cell Marque, США), Cytokeratin cocktail (AE1/AE3, Cell Marque, США), Ki-67 (30-9, Ventana, США), Synaptophysin (MRQ-40, Cell Marque, США), TTF-1 (86763/1, Cell Marque, США). Для получения изображений использовали сканер Hamamatsu nanozoomer s60.

Основные результаты

Карцинома Меркеля (КМ) – редкая, высокоагрессивная, местно-инвазивная и высокометастатическая [18] нейроэндокринная карцинома кожи [1]. К факторам риска относится пожилой возраст старше 65-70 лет [9], [10], [13], [19], [20], рост заболеваемости коррелирует с возрастом [21], [22] и чаще наблюдается у пациентов после 85 лет [9]. На основании исследований, установлено, что в США КМ в 90% случаев наблюдалась у пациентов после 50 лет, в 76% – после 65 лет, а в 49% после 75 [9], [21].

Также частота встречаемости КМ в 90% случаев связана с высокими показателями УФ-излучения [23], [24], [25]. Кумулятивное воздействие которого увеличивается с возрастом [10], что подтверждается более высокой частотой КМ в регионах с более высоким уровнем УФ-излучения [20], [26]. В 98% случаев КМ встречается у светлокотых людей, причем заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин [9], [23], [27], [33], а KukkoH. и соавт. [34] в своем исследовании указывают на более высокую заболеваемость в Финляндии у женщин. С такими данными согласуются исследования во Франции [35], Японии [20] и Южной Кореи [13] (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика пациентов по возрасту и полу во включенных исследованиях

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.1>

Автор публикации	Источник	Средний возраст		Соотношение мужчин / женщин	Процент	
		лет	n		Мужчин	Женщин
Gauci ML. et al.	[2]	77	-	2,5/1	-	-
Jacobs D. et al.	[9]	77	3720	-	59,1	40,9
Choi JW. et al.	[13]	71	-	1/2,1	-	-
Siqueira	[14]	77,5	-	2,5/0,9	-	-

SOM. et al.						
Eichorn FC. et al.	[15]	74,1	17	-	-	-
Freeman MB. et al.	[19]	≥85	4586	-	-	-
Shinogi T. et al.	[20]	77,5	847	1/2,1	-	-
Dennis LK. et al.	[23]	75	17073	-	63	37
Harms KL. et al.	[27]	76	9387	-	62,1	37,9
Santoro F. et al.	[28]	74,5	228	-	54	46
Fitzgerald TL. et al.	[29]	74,9	5211	-	61,4	38,6
Liang E. et al.	[30]	75	87	-	56,3	43,7
Alves AS. et al.	[31]	78	210	-	76,2	23,8
Lewis CW. et al.	[32]	-	215	-	82	18
Iyer JG. et al.	[33]	76	8044	-	61	39
Kukko H. et al.	[34]	75,9	181	-	31	69
Fondain M. et al.	[35]	-	852	1/1,1	-	-
Venceslau MT. et al.	[49]	67	87	-	44,8	55,2
Caldarelli C.	[54]	66	25	-	-	-
McEvoy AM. et al.	[61]	69	618	-	37	
Xia YJ. et al.	[68]	76	3449	-	64,1	
Jaatinen J. et al.	[71]	79	136	-	28,7	71,3
Moon IJ. et al.	[74]	-	62	1/1,3	-	-

Также фактором риска является наличие у пациентов иммуносупрессии [36]. По данным ряда авторов, у 23,8% пациентов с КМ имеется в анамнезе хроническая иммуносупрессия, при гематологических злокачественных новообразованиях, таких как хронический лимфолейкоз, лимфома [37], ВИЧ-инфекция [38] и реципиентов трансплантации органов [39]. У пациентов с ослабленным иммунитетом риск развития КМ выше, так у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 13 раз, с трансплантацией органов в 25, а хроническим лимфолейкозом в 40 [1].

По данным Tello TL. и соавт. [40], в большинстве случаев у пациентов с КМ, проживающих в Северном полушарии, преобладает вирусная этиология заболевания, а в районах с высокой солнечной инсоляцией, преобладает УФ-опосредованный канцерогенез. Обе причины имеют сходные клинические, гистопатологические и прогностические характеристики [5], [41], способствуя иммуносупрессии или повреждению ДНК [2], [5].

Патогенез карциномы Меркеля связан с МСРyV или хроническим УФ-опосредованным канцерогенезом [5]. МСРyV обнаруживается в 60-80% случаев КМ, как интегрированный в геном и считается основным фактором риска КМ [24], [30], [42], [45].

Вирус-положительные КМ экспрессируют полиомавирусные онкопротеины, которые обладают высокой иммуногенностью и необходимы для продолжающегося роста опухоли, а вирус-негативные КМ имеют большое количество мутаций УФ-ДНК, которые кодируют опухолеспецифичные УФ-неоантигены [46], [47], [48]. Недавно была подтверждена решающая роль малого Т-онкопротеина МСРyV благодаря его способности инактивировать p53 и вклада в прогрессирование метастазов [24], [45].

Сероэпидемиологические исследования Kamminga S. и соавт. в Нидерландах, показали, что МСРyV обнаруживается у большинства людей в популяции и вызывает пожизненную персистирующую инфекцию у здоровых людей [45], тем самым указывая, что МСРyV является частью здоровой микробиоты кожи человека [49]. Путь передачи МСРyV не подтвержден, но предполагается слюна и / или контактный способ, а также фекально-оральный путь [47]. Mazziotto C. и соавт. [18], в 62,9% сыворотках крови без возрастных изменений обнаружили антитела к МСРyV. Из чего сделан вывод, что МСРyV циркулирует бессимптомно при относительно высокой распространенности у людей.

Есть косвенные доказательства, подтверждающие, что клеткой происхождения МСРyV-положительного КМ являются фибробласты кожи [50], про- или пре-В-лимфоциты или эпидермальные клетки-предшественники [46].

КМ клинически проявляется одиночным, безболезненным, быстрорастущим, кожным или подкожным эритематозным, телесным, фиолетовым узелком или бляшкой, чаще всего на открытых солнцу участках [4], [14], [51], [52], вышележащая кожа гладкая и блестящая, иногда проявляющаяся язвенными, угревидными или телеангиэктатическими признаками [53].

В основном карцинома Меркеля поражает область головы и шеи, на долю лица приходится 61%, а лоб 17% всех КМ на лице [54]. Наиболее часто наблюдается локализация в области головы и шеи, кроме пациентов младше 65 лет. Akaïke G. и соавт. [55] анализируя 9387 случаев КМ, установили, что в 43% случаев первичным очагом поражения были голова и шея, 24% верхние конечности и плечи, 15% нижние конечности и бедро, 11% туловище и 9% другие локализации. Опухоли века и периокулярной области составляют примерно 2,5% [52], конъюнктивы [56], лимфатических узлов малого таза [22]. Van Wyk AC. и соавт. сообщили о случае локализации карциномы Меркеля в анальном канале [57]. Возможна локализация в молочной железе [58], слизистой оболочке щек и нижней губы [59], подчелюстной железе [60], наружном ухе [31] (табл. 2).

Таблица 2 - Локализация карциномы Меркеля при постановке диагноза во включенных исследованиях

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.2>

Автор публикации	Источник	Голова и шея, %	Верхние конечности, %	Туловище, %	Нижние конечности, %	Верхние и нижние конечности, %	Другое, %	Половые органы, %	Ягодицы, %
Gauci ML. et al.	[2]	43,9				36,9-45	5-10	0,5	
Eichorn FC. et al.	[15]	100							
Freeman MB. et al.	[19]	47,6	26,2	10,7	15,5				
Shinogi T. et al.	[20]	63,0	12,6	5,2	15,1			0,6	3,5
Harms KL. et al.	[27]	42,6	23,6	10,9	15,3		7,5		
Santoro F. et al.	[28]	35		6		46			13
Liang E. et al.	[30]	56,3	21,8	2,3	13,8		4,6	1,1	
Lewis CW. et al.	[32]	27	21	9	18				5
Kukko H. et al.	[34]	53	15	12	12		4		
Ramachandra n P. et al.	[38]	43	24		15				
Llombart B. et al.	[51]	48,1	24,6						
Akaike G. et al.	[55]	43	24	11	15		9		
Xia YJ. et al.	[68]	43		9,8		40,4	6,8		
Jaatinen J. et al.	[71]	51,9		12,6		35,6			
Moon IJ. et al.	[74]	32,3	22,6	4,8	40,3				

КМ быстро растут и рано метастазируют [24], смертность может достигать 65% [61]. На основании анализа 9387 случаев КМ, Harms KL. и соавт. установили, что при первичном диагнозе у 65% пациентов выявляется локализованное заболевание [27], а региональные метастазы уже присутствуют примерно у 25-50% пациентов [5], [27] и у 10% обнаруживаются отдаленные метастазы [27].

Iyer JG. и соавт. [33] проанализировали 8044 случаев КМ и установили, что размер опухоли коррелирует с метастазированием в региональные лимфатические узлы, так, для опухолей диаметром 0,5 см составляет 14%, 1,7 см – 25%, более 6 см – 36%.

Метастазы могут локализоваться в коже, лимфатических узлах, легких, надпочечниках, поджелудочной железе, печени, головном мозге [62], костях [63], а также почках, подкожной клетчатке, мышцах, редкие места метастазирования включают молочные железы, желудочно-кишечный тракт, яички, сердце, забрюшинное пространство и брюшину [14].

Процент пациентов, у которых к концу 1, 2 и 5 лет развились отдаленные метастазы КМ, составил 49%, 80% и 99% соответственно, также она имеет высокую склонность к рецидивированию [32]. По мнению, Akaike T. и соавт. [64], примерно у 40% пациентов с КМ развивается рецидив заболевания, при этом у 20% развиваются отдаленные метастазы, как правило, в течение первых 2 лет после первоначального лечения.

По данным ряда авторов, отдаленные метастазы часто обнаруживали в отдаленных лимфатических узлах (41%), коже (25%), печени (23%), кости (21%), поджелудочной железе (8%) и легких (7%). Менее частые начальные отдаленные метастазы включали головной мозг (5%), брюшину/забрюшинное пространство (3%), кишечник (3%), надпочечники (2%), гонады (2%), селезенку (1%), почки (1%), сердце (<1%), чаще всего поражается правая сторона сердца, в частности правое предсердие [64] и ротовую полость (<1%) [24], [32].

Выживаемость через 5 лет составляет 51% при местном заболевании, 35% при узловом заболевании и 14% при отдаленном заболевании [47], [65], что подчеркивает агрессивный характер этой опухоли [66]. Сообщалось о лучшем прогнозе у женщин и в более молодом возрасте [67]. Xia YJ. и соавт. [68] считают, что риск рецидива наиболее высок в течение первых 2-3 лет после первоначального диагноза, примерно у 40-50% пациентов развиваются узловые метастазы (не только региональные) и около 33% отдаленных метастазов.

Liang E. и соавт. [30] на основании исследования сделали вывод, что двух- и пятилетняя общая выживаемость у пациентов с КМ составила 53,9% и 32,8% соответственно, а рецидив был у 31% пациентов (85,2% локализованных, 48,1% отдаленных и 33,3% обоих). McEvoy AM. и соавт. [61] сообщили, что у 618 пациентов, включенных в проспективное когортное исследование, частота рецидивов КМ за 5 лет наблюдалась в 40% случаев. В свою очередь, Lee Y. и соавт. [8] приводят данные, что общая и относительная 5-летняя выживаемость составляет 31% и 45% соответственно.

Из-за отсутствия специфических признаков и симптомов, диагностика КМ становится сложной задачей, поэтому в дополнение к стандартной гематоксилин-эозиновой гистопатологической оценке окрашивание специфическими иммуногистохимическими маркерами имеет важное значение в процессе диагностики [63], [69], [70]. При использовании только оптической микроскопии риск ошибочного диагноза около 66% [51]. Макроскопически КМ хорошо очерченная, некапсулированная, плотная и однородная опухоль [62]. По данным, Jaatinen J. и соавт. [71], опухолевые клетки проявляют обычные нейроэндокринноподобные признаки в 59% случаев, крупные в 25%, веретенообразные 14% и плеоморфные 2%, в 60% случаев наблюдался трабекулярный/органоидный характер роста, некроз был обнаружен в 83% опухолей.

Все нейроэндокринные опухоли КМ, мелкоклеточный рак легких и карциноидные опухоли имеют сходные гистопатологические признаки, характеризующиеся клетками малого и среднего размера с круглыми/овальными ядрами и скудной цитоплазмой, экспрессирующих нейроэндокринные и эпителиальные маркеры, синаптофизин, хромогранин-А, цитокератин 20 и нейрофиламенты [28], [51], [63] (рис. 1-6). Нейрофиламент является дополнительным чувствительным маркером, специфичным для КМ, по сравнению с большинством других нейроэндокринных карцином, и экспрессируется в 79,7% случаев [5].

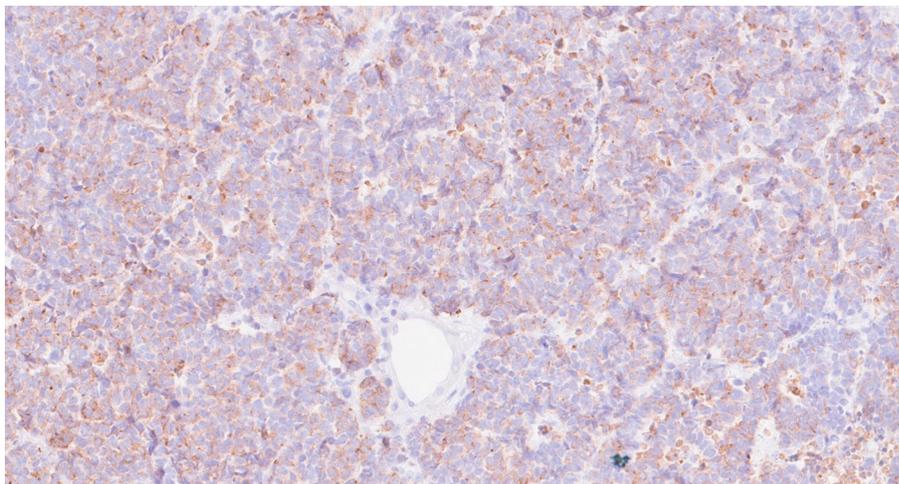


Рисунок 1 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.3>

Примечание: при иммуногистохимическом исследовании опухоль демонстрирует характерный иммунофенотип: наблюдается; диффузная цитоплазматическая экспрессия нейроэндокринного маркера хромогранина А (увеличение x200)

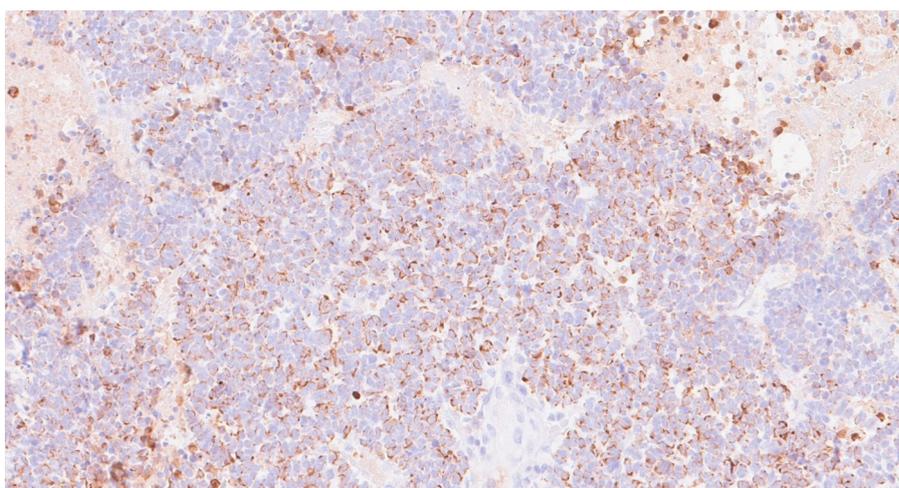


Рисунок 2 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.4>

Примечание: наблюдается диффузная цитоплазматическая парануклеарная пятнистая экспрессия цитокератина 20 (увеличение x200)

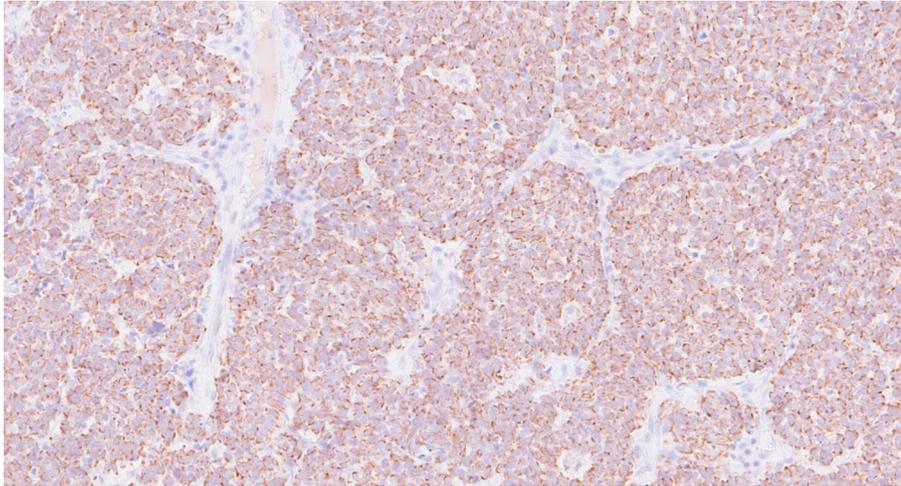


Рисунок 3 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.5>

Примечание: наблюдается диффузная цитоплазматическая парануклеарная пятнистая экспрессия цитокератина AE1/AE3 (увеличение x200)

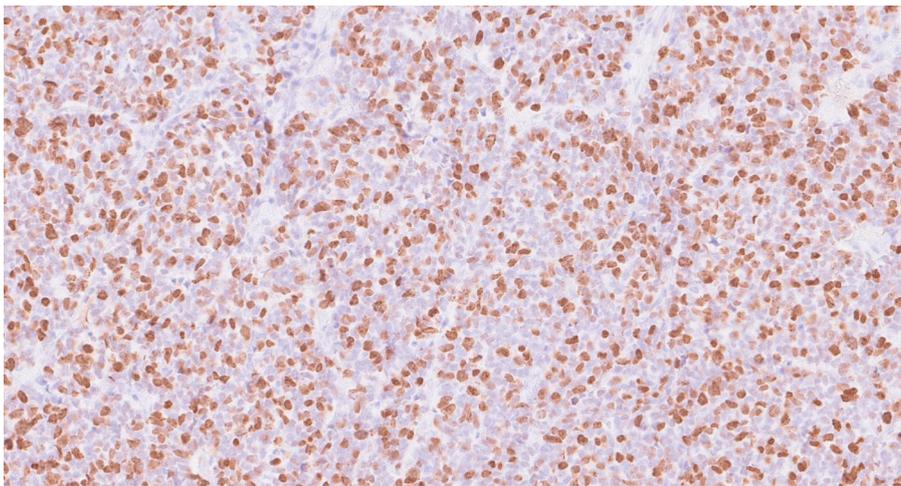


Рисунок 4 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.6>

Примечание: наблюдается высокий индекс Ki67 (~ 90%) (увеличение x200)

Рисунок 5 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.7>

Примечание: наблюдается диффузная цитоплазматическая экспрессия нейроэндокринного маркера синаптофизина (увеличение x200)

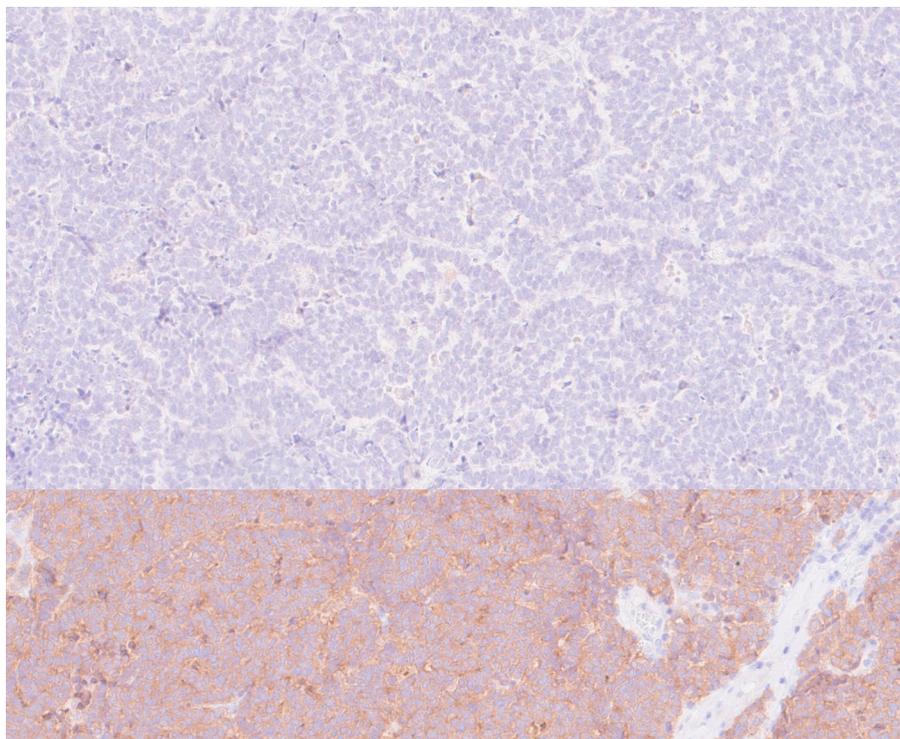


Рисунок 6 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.8>

Примечание: наблюдается негативная реакция на TTF-1 (увеличение x200)

В 1992 году доктор Moll R. и соавт. [72] признали, что экспрессия цитокератина 20 (ЦК20) является высокоспецифичной для КМ. Все случаи выявления ЦК20 были достоверно положительными, и авторы предположили, что этот маркер высокоспецифичен для КМ, также ЦК20 помогает отличить клетки Меркеля от клеток мелкоклеточного рака легких, так как обе опухоли имеют морфологическое сходство. Hagens KL. и соавт. [27] считают, что ЦК 20 маркирует 95% карцином Меркеля и точная диагностика становится более сложной при ~ 5% карцином Меркеля, в которых отсутствует окрашивание СК20.

Передний край КМ имеет инфильтративные или расширяющиеся границы, опухолевые клетки обычно сопровождаются воспалительным инфильтратом различной плотности лимфогистиоцитарного происхождения, также может присутствовать стромальный муцин. Опухолевые клетки КМ расположены в виде пластинок, тяжей, трабекул и демонстрируют характерную нейроэндокринную цитоморфологию со скудной цитоплазмой и однородными ядрами округлой или овальной формы с мелкозернистым («соль и перец») хроматином и незаметными маленькими ядрышками (рис. 7). Характерно много митотических фигур и телец апоптоза [62], [63], [73]. Высокое соотношение ядро-цитоплазма: цитоплазма придает синеватый или базалоидный вид при сканирующем увеличении [51], [63], [74], [75].

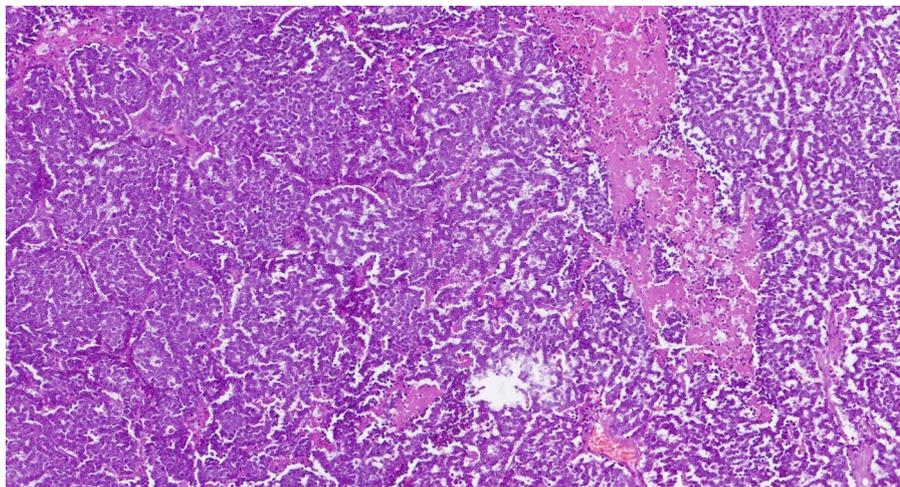


Рисунок 7 - Пациент: М, 1958 г. Новообразование кожи левой поясничной области
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.99.9>

Примечание: опухоль солидно-трабекулярного строения состоит из мелких клеток с крупными гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой, высокой митотической активностью и полями некроза (окраска гематоксилин-эозин, увеличение: x100)

Заключение

Карцинома Меркеля – редкий, высокоагрессивный рак кожи, с высоким уровнем смертности, является сложной опухолью для клинической диагностики, поскольку она, как правило, протекает бессимптомно и не имеет патогномичных клинических признаков и диагноз ставится с помощью биопсии и гистопатологического исследования.

Достижения в иммунологии и молекулярной генетике расширили понимание патофизиологии карциномы Меркеля. Из-за агрессивного поведения этой опухоли быстрая диагностика и определение стадии необходимы для лечения, поскольку длительное время ожидания связано с худшим клиническим исходом.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Spada F. Nationwide multidisciplinary consensus on the clinical management of Merkel cell carcinoma: a Delphi panel / F. Spada, P. Bossi, C. Caracò et al. // J Immunother Cancer. — 2022. — 10(6). — p. 004742. — DOI: 10.1136/jitc-2022-004742.
2. Gauci M.L. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022 / M.L. Gauci, C. Aristei, J.C. Becker et al. // Eur J Cancer. — 2022. — 171. — p. 203-231. — DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.043.
3. Fojnica A. An Updated Review of the Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Merkel Cell Carcinoma: Merkel Cell Carcinoma and Immunotherapy / A. Fojnica, K. Ljuca, S. Akhtar et al. // Cancers (Basel). — 2023. — 15(20). — p. 5084. — DOI: 10.3390/cancers15205084.
4. Mohsen S.T. Incidence, Mortality, and Survival of Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review of Population Based-Studies / S.T. Mohsen, E.L. Price, A.W. Chan et al. // Br J Dermatol. — 2023. — 24. — p. 404. — DOI: 10.1093/bjd/ljad404.
5. Becker J.C. Merkel cell carcinoma / J.C. Becker, A. Stang, J.A. DeCaprio et al. // Nat Rev Dis Primers. — 2017. — 3. — p. 17077. — DOI: 10.1038/nrdp.2017.77.
6. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin / C. Toker // Arch. Dermatol. — 1972. — 105(1). — p. 107-110.
7. Garbutcheon-Singh K.B. Trends in the incidence of Merkel cell carcinoma in Victoria, Australia, between 1986 and 2016 / K.B. Garbutcheon-Singh, D.J. Curchin, C.J. McCormack et al. // Australas J Dermatol. — 2020. — 61. — p. 34-38. — DOI: 10.1111/ajd.13131.
8. Lee Y. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in New Zealand: a population-based study between 2000 and 2015 with international comparison / Y. Lee, P. Chao, C. Coomarasamy et al. // Australas J Dermatol. — 2019. — 60. — p. 284-291. — DOI: 10.1111/ajd.13023.

9. Jacobs D. Assessment of age, period, and birth cohort effects and trends in merkel cell carcinoma incidence in the United States / D. Jacobs, H. Huang, K. Olino et al. // *JAMA Dermatology*. — 2020. — 06510. — p. 1-7. — DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.4102.
10. Vora P.S. Correlation of Ultraviolet Radiation Levels With the Incidence of Cutaneous Squamous Cell and Merkel Cell Carcinomas in Non-sunbelt Locales in the United States: 2010-2017 / P.S. Vora, S. Li, G. Oh et al. // *Cureus*. — 2023. — 15(6). — p. 40099. — DOI: 10.7759/cureus.40099.
11. De Wolf-Peeters C. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior / C. De Wolf-Peeters, K. Marien, J. Mebis et al. // *Cancer*. — 1980. — 46(8). — p. 1810-1816. — DOI: 10.1002/1097-0142(19801015)46:8<1810::aid-cncr2820460819>3.0.co;2-7.
12. Feng H. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma / H. Feng, M. Shuda, Y. Chang et al. // *Science*. — 2008. — 319(5866). — p. 1096-100. — DOI: 10.1126/science.1152586.
13. Choi J.W. Korean Society of Skin Cancer (KSSC). Epidemiology and survival analysis of Merkel cell carcinoma in South Korea: a nationwide, multicenter retrospective study / J.W. Choi, Y.H. Kim, J.H. Mun et al. // *Int J Dermatol*. — 2023. — 62(7). — p. 895-899. — DOI: 10.1111/ijd.16716.
14. Siqueira S.O.M. Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease / S.O.M. Siqueira, G. Campos-do-Carmo, A.L.S. Dos Santos et al. // *An Bras Dermatol*. — 2023. — 98(3). — p. 277-286. — DOI: 10.1016/j.abd.2022.09.003.
15. Eichorn F.C. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck / F.C. Eichorn, A. Dubey, K.A. Pathak // *Plast Surg (Oakv)*. — 2023. — 31(2). — p. 146-150. — DOI: 10.1177/22925503211031934.
16. Yang J.F. Characterization of molecular mechanisms driving Merkel cell polyomavirus oncogene transcription and tumorigenic potential / J.F. Yang, W. Liu, J. You // *PLoS Pathog*. — 2023. — 19(8). — p. 1011598. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1011598.
17. Mistry K. A systematic review on Merkel cell carcinoma epidemiology highlights the rising incidence, poor prognosis and data heterogeneity / K. Mistry, Z.C. Venables // *Br J Dermatol*. — 2023. — 434. — p. 1-5. — DOI: 10.1093/bjd/ljad434.
18. Mazziotta C. Serum Antibodies Against the Oncogenic Merkel Cell Polyomavirus Detected by an Innovative Immunological Assay With Mimotopes in Healthy Subjects / C. Mazziotta, C. Lanzillotti, E. Torreggiani et al. // *Front Immunol*. — 2021. — 12. — p. 676627. — DOI: 10.3389/fimmu.2021.676627.
19. Freeman M.B. Merkel cell carcinoma incidence, trends, and survival rates among adults aged ≥ 50 years from United States Cancer Statistics / M.B. Freeman, D.M. Holman, J. Qin et al. // *J Am Acad Dermatol*. — 2019. — 80(4). — p. 1154-1156. — DOI: 10.1016/j.jaad.2018.10.045.
20. Shinogi T. Merkel cell carcinoma: A systematic review of the demographic and clinical characteristics of 847 cases in Japan / T. Shinogi, K. Nagase, T. Inoue et al. // *J Dermatol*. — 2021. — 48(7). — p. 1027-1034. — DOI: 10.1111/1346-8138.15875.
21. Emge D.A. Updates on Merkel Cell Carcinoma / D.A. Emge, A.R. Cardones // *Dermatol Clin*. — 2019. — 37(4). — p. 489-503. — DOI: 10.1016/j.det.2019.06.002.
22. Thomakos N. Merkel cell carcinoma in pelvic lymph nodes after surgical staging for endometrial cancer: A case report and review of the literature / N. Thomakos, D. Zacharakis, N. Akrivos et al. // *Int J Surg Case Rep*. — 2012. — 3(7). — p. 340-2. — DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.03.027.
23. Dennis L.K. Comparison of Prognostic Factors for Merkel Cell Carcinoma, Mucosal Melanoma and Cutaneous Malignant Melanoma: Insights into Their Etiologies / L.K. Dennis, H.E. Brown, A.K. Arrington // *Curr Oncol*. — 2023. — 30(4). — p. 3974-3988. — DOI: 10.3390/curroncol30040301.
24. Schultz E. Merkel Cell Carcinoma / E. Schultz // *Laryngorhinootologie*. — 2023. — 102(8). — p. 572-577. — DOI: 10.1055/a-1949-3751.
25. Stang A. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment / A. Stang, J.C. Becker, P. Nghiem et al. // *Eur J Cancer*. — 2018. — 94. — p. 47-60. — DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.003.
26. Nakano E. Merkel cell carcinoma: a review of clinical management with focus on Asian patients / E. Nakano, D. Ogata, K. Namikawa et al. // *Jpn J Clin Oncol*. — 2023. — 53(8). — p. 673-679. — DOI: 10.1093/jjco/hyad059.
27. Harms K.L. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System / K.L. Harms, M.A. Healy, P. Nghiem et al. // *Ann Surg Oncol*. — 2016. — 23(11). — p. 3564-3571. — DOI: 10.1245/s10434-016-5266-4.
28. Santoro F. Clinical-Pathological Evaluation and Prognostic Analysis of 228 Merkel Cell Carcinomas Focusing on Tumor-Infiltrating Lymphocytes, MCPYV Infection and ALK Expression / F. Santoro, F. Maletta, R. Parente et al. // *Endocr Pathol*. — 2022. — 33(2). — p. 289-303. — DOI: 10.1007/s12022-022-09716-2.
29. Fitzgerald T.L. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States / T.L. Fitzgerald, S. Dennis, S.D. Kachare et al. // *Am Surg*. — 2015. — 81(8). — p. 802-6. — DOI: 10.1177/000313481508100819.
30. Liang E. Merkel Cell Carcinoma Analysis of Outcomes: A 30-Year Experience / E. Liang, J.V. Brower, S.R. Rice et al. // *PLoS One*. — 2015. — 10(6). — p. 0129476. — DOI: 10.1371/journal.pone.0129476.
31. Alves A.S. Merkel Cell Carcinoma of the External Ear: Population-Based Analysis and Survival Outcomes / A.S. Alves, M. Scampa, J. Martineau et al. // *Cancers (Basel)*. — 2022. — 14(22). — p. 5653. — DOI: 10.3390/cancers14225653.
32. Lewis C.W. Patterns of distant metastases in 215 Merkel cell carcinoma patients: Implications for prognosis and surveillance / C.W. Lewis, J. Qazi, D.S. Hippe et al. // *Cancer Med*. — 2020. — 9(4). — p. 1374-1382. — DOI: 10.1002/cam4.2781.

33. Iyer J.G. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma / J.G. Iyer, B.E. Storer, K.G. Paulson et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2014. — 70(4). — p. 637-643. — DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.031.
34. Kukko H. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases / H. Kukko, T. Böhling, V. Koljonen et al. // *Eur J Cancer.* — 2012. — 48(5). — p. 737-42. — DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.001.
35. Fondain M. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey / M. Fondain, O. Dereure, Z. Uhry et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2018. — 32(8). — p. 1292-1296. — DOI: 10.1111/jdv.14798.
36. Riviere P. Concomitant immunosuppression in Merkel cell carcinoma: a retrospective database study / P. Riviere, D. Brazel, Kh. Goshatasbi et al. // *JAAD INT.* — 2022. — 8. — p. 136-138. — DOI: 10.1016/j.jdin.2021.09.005.
37. Bichakjian C.K. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / C.K. Bichakjian, T. Olencki, S.Z. Aasi et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* — 2018. — 16(6). — p. 742-774. — DOI: 10.6004/jnccn.2018.0055.
38. Ramachandran P. An Unusual Presentation of Merkel Cell Carcinoma in a HIV Patient: A Case Report and Literature Review / P. Ramachandran, B. Erdinc, V. Gotlieb // *J Investig Med High Impact Case Rep.* — 2019. — 7. — p. 2324709619836695. — DOI: 10.1177/2324709619836695.
39. Isa R.S. Catastrophic Merkel Cell Carcinoma in a Liver Transplant Recipient / R.S. Isa, E. Clarke, H. Fanous et al. // *Cureus.* — 2023. — 15(9). — p. 45133. — DOI: 10.7759/cureus.45133.
40. Tello T.L. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy / T.L. Tello, K. Cogshall, S.S. Yom et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2018. — 78(3). — p. 445-454. — DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.004.
41. Passerini S. Detection of Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV) DNA and Transcripts in Merkel Cell Carcinoma (MCC) / S. Passerini, C. Prezioso, G. Babini et al. // *Pathogens.* — 2023. — 12(7). — p. 894. — DOI: 10.3390/pathogens12070894.
42. Brady M. Merkel Cell Carcinoma of the Skin / M. Brady, A.M. Spiker — FL: Treasure Island, 2023. — 20 p.
43. Wang R. Characterization of the Impact of Merkel Cell Polyomavirus-Induced Interferon Signaling on Viral Infection / R. Wang, J.F. Yang, T.E. Senay et al. // *J Virol.* — 2023. — 97(4). — p. 0190722. — DOI: 10.1128/jvi.01907-22.
44. Liu W. Merkel Cell Polyomavirus Infection and Detection / W. Liu, N.A. Krump, C.B. Buck et al. // *J Vis Exp.* — 2019. — 7. — p. 144. — DOI: 10.3791/58950.
45. Kamminga S. Seroprevalence of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors / S. Kamminga, E. Van der Meijden, M.C.W. Felkamp et al. // *PLoS One.* — 2018. — 13(10). — p. 0206273. — DOI: 10.1371/journal.pone.0206273.
46. Akaike T. Scientific and clinical developments in Merkel cell carcinoma: A polyomavirus-driven, often-lethal skin cancer / T. Akaike, P. Nghiem // *J Dermatol Sci.* — 2022. — 105(1). — p. 2-10. — DOI: 10.1016/j.jderm.2021.10.004.
47. Stachyra K. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies / K. Stachyra, M. Dudzisz-Śledź, E. Bylina et al. // *Int J Mol Sci.* — 2021. — 22(12). — p. 6305. — DOI: 10.3390/ijms22126305.
48. Dika E. Merkel cell carcinoma: an updated overview of clinico-pathological aspects, molecular genetics and therapy / E. Dika, C. Pellegrini, M. Lambertini et al. // *Eur J Dermatol.* — 2021. — 31(6). — p. 691-701. — DOI: 10.1684/ejd.2021.4170.
49. Venceslau M.T. Quantification of human polyomaviruses MCPyV and HPyV6 in malignant and non-malignant skin lesions / M.T. Venceslau, G.R.M.D. Costa, M.A.A.M. Guimarães et al. // *An Bras Dermatol.* — 2023. — 98(2). — p. 198-201. — DOI: 10.1016/j.abd.2022.02.006.
50. Siebels S. Merkel Cell Polyomavirus DNA Replication Induces Senescence in Human Dermal Fibroblasts in a Kap1/Trim28-Dependent Manner / S. Siebels, M. Czech-Sioli, M. Spohn et al. // *mBio.* — 2020. — 11(2). — p. 00142-20. — DOI: 10.1128/mBio.00142-20.
51. Llombart B. Merkel Cell Carcinoma: An Update of Key Imaging Techniques, Prognostic Factors, Treatment, and Follow-up / B. Llombart, S. Kindem, M. Chust // *Actas Dermosifiliogr.* — 2017. — 108(2). — p. 98-107. — DOI: 10.1016/j.ad.2016.07.02.
52. North V.S. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review / V.S. North, L.A. Habib, M.K. Yoon // *Surv Ophthalmol.* — 2019. — 64(5). — p. 659-667. — DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.03.002.
53. Foki E. Computed tomography accelerates staging in patients with Merkel cell carcinoma / E. Foki, A. Fochtmann-Frana, G. Haymerle et al. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* — 2018. — 275(12). — p. 3059-3066. — DOI: 10.1007/s00405-018-5150-x.
54. Caldarelli C. Merkel cell carcinoma of the forehead area: a literature review and case report / C. Caldarelli, U. Autorino, C. Iaquina et al. // *Oral Maxillofac Surg.* — 2019. — 23(3). — p. 365-373. — DOI: 10.1007/s10006-019-00793-y.
55. Akaike G. Imaging of Merkel Cell Carcinoma: What Imaging Experts Should Know / G. Akaike, T. Akaike, S.A. Fadl et al. // *Radiographics.* — 2019. — 39(7). — p. 2069-2084. — DOI: 10.1148/rg.2019190102.
56. Tran M.N. Conjunctival Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature / M.N. Tran, G. Ratnayake, D. Wong et al. // *Digit J Ophthalmol.* — 2022. — 28(3). — p. 64-68. — DOI: 10.5693/djo.02.2022.02.003.
57. Van Wyk A.C. Merkel cell carcinoma of the anorectum: a case report and review of the literature / A.C. Van Wyk, Z. Moolla, A.I. Motala et al. // *Clin J Gastroenterol.* — 2022. — 15(4). — p. 740-745. — DOI: 10.1007/s12328-022-01648-y.
58. Mehta N. Merkel cell carcinoma of the breast: A case report / N. Mehta, K. Dodelzon, P.S. Ginter et al. // *Clin Imaging.* — 2021. — 78. — p. 271-275. — DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.06.010.
59. Islam M.N. Merkel Cell Carcinoma of the Buccal Mucosa and Lower Lip / M.N. Islam, H. Chehal, M.H. Smith et al. // *Head Neck Pathol.* — 2018. — 12(2). — p. 279-285. — DOI: 10.1007/s12105-017-0859-1.

60. Lombardi D. Primary Merkel Cell Carcinoma of the Submandibular Gland: When CK20 Status Complicates the Diagnosis / D. Lombardi, R. Accorona, M. Ungari et al. // *Head Neck Pathol.* — 2015. — 9(2). — p. 309-14. — DOI: 10.1007/s12105-014-0573-1.
61. McEvoy A.M. Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis / A.M. McEvoy, K. Lachance, D.S. Hippe et al. // *JAMA Dermatol.* — 2022. — 158(4). — p. 382-389. — DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.6096.
62. Saqlain F. Diagnostic yield of staging brain magnetic resonance imaging is low in Merkel cell carcinoma: A single-institution cohort study / F. Saqlain, S.Z. Shalhout, K.S. Emerick et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2022. — 87(2). — p. 434-435. — DOI: 10.1016/j.jaad.2021.08.060.
63. Dellambra E. Merkel Cell Carcinoma / E. Dellambra, M.L. Carbone, F. Ricci et al. // *Biomedicines.* — 2021. — 9(7). — p. 718. — DOI: 10.3390/biomedicines9070718.
64. Akaike T. Management and Prognosis of Cardiac Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Case-Control Study and Literature Review / T. Akaike, K. Cahill, G. Akaike et al. // *Cancers (Basel).* — 2022. — 14(23). — p. 5914. — DOI: 10.3390/cancers14235914.
65. Steven N. Merkel Cell Carcinoma - Current Controversies and Future Directions / N. Steven, P. Lawton, M. Poulsen // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* — 2019. — 31(11). — p. 789-796. — DOI: 10.1016/j.clon.2019.08.012.
66. Tetzlaff M.T. Danger is only skin deep: aggressive epidermal carcinomas. An overview of the diagnosis, demographics, molecular-genetics, staging, prognostic biomarkers, and therapeutic advances in Merkel cell carcinoma / M.T. Tetzlaff, P.W. Harms // *Mod Pathol.* — 2020. — 33(1). — p. 42-55. — DOI: 10.1038/s41379-019-0394-6.
67. Tam M. Improved survival in women versus men with merkel cell carcinoma / M. Tam, M. Luu, C.A. Barker et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2021. — 84(2). — p. 321-329. — DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.034.
68. Xia Y.J. Frequency and prognosis of metastasis to liver, lung, bone and brain from Merkel cell carcinoma / Y.J. Xia, D.S. Cao, J. Zhao et al. // *Future Oncol.* — 2020. — 16(16). — p. 1101-1113. — DOI: 10.2217/fon-2020-0064.
69. Lango M. Surgical Management of Merkel Cell Carcinoma / M. Lango, Y. Shnyder // *Otolaryngol Clin North Am.* — 2021. — 54(2). — p. 357-368. — DOI: 10.1016/j.otc.2020.11.008.
70. Ricco G. Multimodal Strategy in Localized Merkel Cell Carcinoma: Where Are We and Where Are We Heading? / G. Ricco, E. Andrini, G. Siepe et al. // *Int J Mol Sci.* — 2021. — 22(19). — p. 10629. — DOI: 10.3390/ijms221910629.
71. Jaatinen J. ALK is frequently phosphorylated in Merkel cell carcinoma and associates with longer survival / J. Jaatinen, T. Veija, M. Salmikangas et al. // *PLoS One.* — 2021. — 6. — p. 1-13. — DOI: 10.1371/journal.pone.0252099.
72. Moll R. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies / R. Moll, A. Löwe, J. Laufer et al. // *The American Journal of Pathology.* — 1992. — 140(2). — p. 427-447.
73. Fan K. Merkel cell carcinoma-derived exosome-shuttle miR-375 induces fibroblast polarization by inhibition of RBPJ and p53 / K. Fan, I. Spassova, J. Gravemeyer et al. // *Oncogene.* — 2021. — 40(5). — p. 980-996. — DOI: 10.1038/s41388-020-01576-6.
74. Moon I.J. Clinicopathological characteristics and prognosis of Merkel cell carcinoma: a single-center retrospective study in Korea / I.J. Moon, H. Na, H.S. Cho et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* — 2023. — 149(12). — p. 10065-10074. — DOI: 10.1007/s00432-023-04932-7.
75. Coggshall K. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging / K. Coggshall, T.L. Tello, J.P. North et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2018. — 78(3). — p. 433-442. — DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.001.