



Лекция

Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля. Лекция с кратким обзором 19 случаев и демонстрацией двух клинических наблюдений

Гуревич Л.Е.¹ • Гришина Е.Е.¹

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. морфологического отделения отдела онкологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: larisgur@mail.ru

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела онкологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

В лекции приведены эпидемиологические, клинико-морфологические и генетические сведения о редкой агрессивной нейроэндокринной карциноме кожи из клеток Меркеля (КМ), описаны алгоритмы дифференциальной диагностики этих опухолей и подходы к их терапии; акцентируется внимание на основных нерешенных проблемах: поздней и ошибочной диагностике, необходимости поиска новых диагностических маркеров и мишеней для разработки более эффективных методов лечения. Дан краткий клинико-морфологический анализ 19 собственных наблюдений КМ – у 10 мужчин и 9 женщин в возрасте от 40 до 85 лет (57,9% пациентов были в возрасте более 60 лет, 31,6% – от 50 до 60 лет, 10,5% – до 50 лет). В 42,1% случаев опухоли локализовались в области головы, в 15,8% – конечностей и еще в 15,8% – туловища и мягких тканей, в остальных случаях первичная локализация опухоли не была установлена. Только в 4 наблюдениях диагноз КМ был установлен сразу, в других случаях первоначальный диагноз был ошибочным. Диагноз КМ был установлен после анализа клинической документации, гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала и подтвержден после иммуногистохимического исследования. Все опухоли экспрессировали синаптофизин, хромогранин А, CD56, во всех случаях, кроме 1, определялся цитokerатин 20 по dot-like типу, в 66,7% – рецепторы к соматостатину 2А типа, в 100% – в ядрах клеток сурвивин, в 88,9% – p53, в 57,1% – CD117. В качестве иллюстрации приводятся 2 клинических наблюдения КМ. Первое наблюдение описывает историю болезни 82-летнего мужчины, долго проживавшего на территории повышенной инсоляции. На верхнем веке левого глаза развивалась опухоль ярко-красного цвета, в течение 2 месяцев она достигла гигантских размеров (5 см) и кровоточила. Несмотря на радикальное иссечение опухоли у больного через 2 месяца развился локальный рецидив и метастазы

в регионарных лимфатических узлах, после чего пациенту была выполнена повторная операция – экзентерация левой орбиты и лимфодиссекция пораженных лимфатических узлов. Во втором наблюдении у пациента 63 лет через 10 лет после пересадки почки на передней поверхности шеи развилась смешанная опухоль кожи, представленная КМ и порокарциномой с признаками плоскоклеточной и себацейной дифференцировки. Приведенные наблюдения демонстрируют быстрый рост, агрессивный потенциал КМ и такие факторы риска их возникновения, как многолетняя повышенная инсоляция и длительная лекарственная иммуносупрессия после трансплантации органа. **Заключение.** Редкость и недостаточная изученность КМ, быстрый рост опухоли, поздняя диагностика, агрессивный биологический потенциал и отсутствие единых стандартов лечения не позволяют излечивать большинство пациентов с этой патологией. Решение проблемы состоит в поиске тех клеточных мишеней, против которых будут направлены новые эффективные таргетные препараты, предназначенные для лечения этих агрессивных опухолей. Необходимо также обобщение результатов многоцентровых исследований данной патологии.

Ключевые слова: опухоли кожи, нейроэндокринная карцинома Меркеля, клиническое течение, диагностика, иммунофенотип, рецидивы

Для цитирования: Гуревич ЛЕ, Гришина ЕЕ. Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля. Лекция с кратким обзором 19 случаев и демонстрацией двух клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):125–39. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-014.

Поступила 16.01.2020; доработана 02.03.2020; принята к публикации 06.03.2020; опубликована онлайн 27.03.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Карцинома кожи из клеток Меркеля, или карцинома Меркеля (КМ) – редкие опухоли, истинную частоту которых в популяции сложно оценить. В США в 2009 г. заболеваемость КМ составила 0,6 случая на 100 тыс. населения, в Швеции в 2012 г. – 0,3, в Квинсленде (Австралия) за период 2006–2010 гг. – 1,6 на 100 тыс. в год. [1]. По данным, опубликованным в 2015 г. в рекомендациях экспертов Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum – EDF), Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermatooncology – EADO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), коэффициент заболеваемости КМ составлял 2–4 случая на 1 млн населения в Европе и США и до 8 – в Австралии [2]. Карциномы Меркеля встречаются в 50–100 раз реже, чем меланомы, хотя в последние 20 лет число морфологически подтвержденных случаев этой опухоли кожи выросло в 3 и более раз.

В 1972 г. С. Tokes привел 5 клинических наблюдений опухолей, которым он дал название «трабекулярная карцинома» кожи [3]. В 1978 г. С. Tang и С. Tokes с помощью электронно-микроскопического исследования обнаружили в цитоплазме клеток этих опухолей нейросекреторные гранулы и предположили, что они могут происходить из клеток Меркеля кожи [4]. Немецкий анатом и гистопатолог Фридрих Зигмунд Меркель в 1875 г. впервые описал в коже сенсорные клетки, которые располагаются в непосредственной близости от нервных окончаний и обладают функциями механорецепторов [5]. В норме клетки Меркеля экспрессируют ряд специфических для нервной ткани маркеров, определяющих их нейроэндокринную дифференцировку: нейронспецифическую энолазу, синаптофизин, молекулы нейротрансмиттера, хромогранин А. Пресинаптический полюс находится в базальных отделах этих клеток, где располагаются электронно-плотные нейросекреторные гранулы с нейропептидами (вазоактивным интестинальным полипептидом, метэнкефалином, субстанцией Р, бомбезином). С. de Wolff-Peters и соавт. на основании сходства клеток КМ с нормальными клетками Меркеля кожи предложили назвать эту опухоль карциномой Меркеля [6]. Однако в настоящее время все чаще высказывается мнение, что КМ возникают из полипотентных, мало дифференцированных клеток кожи, которые в процессе злокачественной трансформации приобретают нейроэндокринную

дифференцировку [7]. Весомым аргументом в пользу этой точки зрения служит тот факт, что опухолевые клетки КМ не вырабатывают ряд нейропептидов и биологически активных веществ, которые в норме свойственны клеткам Меркеля.

Этиология и патогенез

Несмотря на редкость патологии, в литературе можно найти информативные обзоры, касающиеся ее разных аспектов [1, 8–11]. Анализ 3870 случаев КМ из базы SEER Национального института онкологии США (National Cancer Institute – NCI), выявленных с 1973 по 2006 г., показал, что мужчины болели чаще (2380 случаев, 61,5%), чем женщины (1490 случаев, 38,5%), большинство пациентов (95–98%) были белокожими в возрасте 60–85 лет (средний возраст 76 лет) [12]. Более 70% пациентов с КМ были старше 70, более 12% – моложе 60 и только около 5% – моложе 50 лет [1, 2, 12, 13]. Наличие пигментации кожи, по-видимому, защищает от КМ, поскольку у людей с черной кожей, а также азиатского и латиноамериканского происхождения риск возникновения этих опухолей значительно ниже по сравнению с белокожими.

Важным этапом в понимании развития КМ было открытие, сделанное в 2008 г. Н. Feng и соавт., доказавшими вирусный генез этих новообразований [14]. В 85% из исследованных образцов КМ они обнаружили новый вид полиомавируса, получившего название «полиомавирус клеток Меркеля» (MCPyV). Это небольшой вирус с кольцевой двухцепочечной ДНК. Вирусный геном разделен на три основные области: некодирующую регуляторную область (NCRR) и транскрипционные регуляторные элементы, область раннего кодирования и область позднего кодирования. Ранняя область кодирует большой антиген Т (LT), малый антиген Т (sT), антиген 57kT и белок, называемый альтернативной открытой рамкой считывания LT (ALTO); поздняя область кодирует капсидные белки VP1, VP2 и VP3 [15–17]. Мутация, затрагивающая область Т-антигена вируса, приводит к необратимой интеграции вирусной ДНК с геномом клетки хозяина и способствует образованию КМ.

F.S. Morais и соавт. [17] провели систематический обзор 97 публикаций, посвященных КМ, из базы данных PubMed с 2008 по 2014 г., и выделили 46 работ, в которых исследовалась частота ассоциации этих опухолей с вирусом MCPyV. По разным данным, MCPyV-положительными были от 18 до 100% КМ. По мнению авторов, в тех исследованиях, где число вирусопозитивных КМ было



низким (18–40%), на результаты могли повлиять методы сбора материала и присутствие в выборках образцов, собранных с интервалом в 10 лет и более. В остальных публикациях доля МСРyV-положительных опухолей была высокой (80–100%), что в первую очередь связано с использованием при иммуногистохимическом исследовании новых мышинных моноклональных антител Ab3 против МСРyV LT (большой Т-антиген), по сравнению с теми результатами, которые ранее были получены при использовании традиционных моноклональных антител CM2B4. Более того, при использовании расширенного спектра МСРyV-праймеров для полимеразной цепной реакции положительные результаты были получены во всех 100% исследованных образцов. P.J. Cimino и соавт. предложили модель двух разных путей онкогенеза КМ: полиомавирусзависимый и полиомавируснезависимый [18]. Этой же точки зрения придерживаются и другие авторы [13, 15]. Еще одним, третьим типом первичных КМ кожи, по мнению М.Р. Pulitzer и соавт. [10, 19], являются смешанные варианты КМ.

Развитие КМ связано с присутствием МСРyV и с хроническим воздействием ультрафиолетового излучения, которое может вызывать множественные мутации ДНК. В северном полушарии большинство случаев КМ имеют вирусную этиологию, но в областях с длительным воздействием ультрафиолетового излучения именно этот фактор становится доминирующим [1]. Известны 14 видов полиомавирусов, они могут встречаться и в коже здоровых людей, вызывая различные латентные инфекции, протекающие без манифестации болезни, но на фоне иммуносупрессии и/или ослабленного иммунитета некоторые из них могут стимулировать развитие целого спектра заболеваний [20].

Морфологические особенности

Карцинома Меркеля проявляется в виде быстро растущего, выступающего (экзофитного), плотного, обычно безболезненного узла красного, розового или фиолетового цвета. Растущие опухоли могут изъязвляться и кровоточить при повреждении. Размеры опухолей варьируют в широких пределах – от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (в среднем 2 см), хотя описаны опухоли размером 10 см и более. Типичная локализация КМ – области повышенной инсоляции: более 50% случаев – лицо, где особенно часто поражаются веки, а также голова и шея, в 40% – конечности, в 10% – туловище. В редких случаях (до 5%) первичные КМ могут возникать

из клеток слюнных желез, слизистых оболочек области гениталий (вульва, влагалище), полости носа, губ, пищевода, желудка [10–12, 19, 21]. V.E. Gould и соавт. описали три основных морфологических варианта КМ: трабекулярный, мелко-клеточный и промежуточный (с наиболее агрессивным биологическим потенциалом), которые встречаются в 10, 10 и 80% случаев соответственно [22]. Известен еще один морфологический подтип КМ – смешанные опухоли, где основной компонент (КМ) сочетается с плоскоклеточным (до 15% случаев) или базальноклеточным раком кожи [10, 19, 23]. Большинство КМ – низкодифференцированные опухоли, обычно состоящие из мономорфных мелких округлых или овальных клеток со скудной цитоплазмой, везикулярными ядрами и мелкодисперсным хроматином (по типу «соль / перец»), с мелкими или неразличимыми ядрышками. Для большинства этих опухолей характерно наличие многочисленных митозов, некрозов, инвазии сосудов и нервов. Независимо от морфологического подтипа КМ опухоли обычно локализируются в дерме в виде одного или нескольких узлов, которые могут глубоко инвазировать подкожную жировую клетчатку.

Диагностика

Основные проблемы диагностики КМ связаны с недостаточной осведомленностью специалистов разных уровней об этих редких опухолях, малоинформативным материалом биопсий, поспешностью при интерпретации биопсий опухолей кожи без использования современных методов диагностики (в частности, иммуногистохимического исследования), с недостаточным обследованием пациентов и отсутствием полноценных клинических данных у большинства из них. На основании только имеющихся клинических данных диагноз КМ устанавливают редко, а это ведет к роковой потере времени и быстрому прогрессированию опухоли. Почти в половине случаев на материале диагностических биопсий, особенно взятых поверхностно, патолог даже не может предположить КМ. Согласно уже сказанному выше, образования кожи при КМ представляют собой бессимптомные узелки красно-фиолетового цвета, которые могут быть неверно истолкованы как доброкачественные поражения. В результате их удаляют без онкологической настороженности или принимают за другие злокачественные образования кожи или метастазы опухолей других органов (особенно если в анамнезе у пациентов уже были онкологические заболевания).

В 2008 г. группа ученых из Вашингтонского университета, проанализировав большое число КМ, сформулировали 5 критериев для их диагностики, названные AEIOU, где “A” (asymptomatic) – бессимптомное течение болезни (у 88% пациентов); “E” (expanding rapidly) – быстрый рост (появление и рост опухоли в течение 3 месяцев) (у 63% пациентов); “I” (immunosuppression) – иммуносупрессия (у 8%); “O” (old) – возраст более 50 лет (у 90%); “U” (UV-exposed site) – открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи (у 81%) [24]. Еще выделены дополнительные критерии диагностики КМ: красный или розовый цвет опухоли (у 56% больных), сопутствующий хронический лимфолейкоз. Не все случаи КМ соответствуют всем перечисленным критериям, тем не менее у 89% пациентов имеются 3 из них, у 52% – 4, а у 7% обнаруживают все 5 признаков. Благодаря постоянно растущей осведомленности специалистов о КМ этот диагноз в последнее время устанавливается все чаще, в том числе и на ранних стадиях заболевания. Однако окончательный диагноз КМ ставится на основе морфологического и иммуногистохимического исследований, которые являются обязательным золотым стандартом и позволяют не только правильно поставить диагноз, но и отнести КМ к определенному морфологическому подтипу, группе риска и определить степень ее злокачественности.

КМ имеют свой особый, специфический иммунофенотип, который отличает их от нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином других локализаций. Для иммунофенотипа КМ характерна экспрессия цитокератинов широкого спектра, цитокератинов 8/18 и 19. Но самым важным маркером при диагностике этих опухолей считается цитокератин 20 (ЦК20). В 95% случаев он выявляется в виде парануклеарного точечного (так называемого dot-like типа) и/или цитоплазматического окрашивания, при этом такой dot-like тип экспрессии ЦК20 встречается только в КМ. Кроме того, экспрессия этого цитокератина в большинстве типов нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином вообще не встречается. Клетки КМ, как и других нейроэндокринных новообразований, экспрессируют маркеры нейроэндокринной дифференцировки – синаптофизин, хромогранин А и CD56. К отличительным особенностям иммунофенотипа большинства (80%) КМ относят также их МСРyV-положительный статус. Большинство КМ являются не только МСРyV-положительными, но и ЦК20-положительными опухолями (80% случаев), остальные составляют

группу МСРyV-отрицательных и смешанных опухолей [19]. S. Kuwamoto и соавт. исследовали статус МСРyV в КМ, среди которых были 4 сложные (комбинированные) опухоли, представленные одновременно КМ и плоскоклеточным раком. МСРyV-положительный статус был обнаружен в 77% КМ, и среди них не было ни одной комбинированной опухоли [16]. Среди МСРyV-негативных КМ чаще наблюдается экспрессия p53 и c-kit (CD117) и чаще встречаются сложные (комбинированные) варианты этих опухолей [25]. По данным M.P. Pulitzer и соавт., все сложные КМ были не только p53, но и p63-положительными, и во всех из них были выявлены мутации в генах *RB1* и *p53* [19]. Многие исследователи приходят к выводу, что ключевыми событиями в патогенезе КМ становятся подавление программируемой клеточной гибели вследствие мутации и инактивации гена-супрессора *p53* и мутация гена *RB1* [1, 13, 18, 26, 27]. В 1997 г. J.H. Leonard и N. Hayward обнаружили в большинстве КМ утрату гетерозиготности 13q14 в области локуса *RB1* [28].

Особенно сложной задачей представляется диагностика метастазов КМ без известного первичного очага, чаще всего в лимфатических узлах, так называемых нодальных КМ, поскольку их всегда приходится дифференцировать с метастазами других новообразований [9, 10, 19, 23, 29]. Z. Pan и соавт. сравнивали клинические и морфологические особенности 22 «нодальных» КМ (КМ в лимфатических узлах) с 763 описанными в литературе первичными опухолями и показали, что и те, и другие имели сходные клинические проявления, морфологические особенности и иммунофенотип [23]. В большинстве случаев в этих опухолях была выявлена экспрессия ЦК20, синаптофизина и хромогранина А. Однако «нодальные» КМ чаще имели более низкий статус МСРyV, чем первичные опухоли (31 и 76% соответственно). У большинства пациентов с КМ определение МСРyV в сыворотке можно использовать в качестве важного диагностического теста при верификации этих опухолей.

Дифференциальная диагностика КМ с другими опухолями обычно включает базальноклеточный рак, меланому, метастазы нейроэндокринных карцином и нейроэндокринных опухолей, саркому Юинга, Т- и В-клеточную лимфому кожи, карциному слюнных желез, плоскоклеточный рак [10, 19]. Для базальноклеточного рака, в отличие от КМ, характерно наличие периферических палисадных структур, эта опухоль развивается в базальных отделах эпидермиса, а не в дерме, и является ЦК20- и МСРyV-негативной. При



диагнозе меланомы кожи обращают внимание на наличие в опухоли пигмента, а обоснованием для диагноза служит экспрессия в клетках опухоли комплекса меланомных маркеров – S100, HMB-45, мелана А, PNL-2, тирозиназы, SOX10 при отрицательной реакции с ЦК20 и вирусом МСРyV. Диагноз метастаза нейроэндокринной карциномы в коже обязательно должен быть обоснован тщательным изучением всех клинических данных и иммунофенотипа опухолевых клеток: в отсутствие экспрессии ЦК20 и вируса МСРyV экспрессия транскрипционного фактора TTF-1 характерна для 85% нейроэндокринных карцином легкого и 100% случаев медуллярного рака щитовидной железы, экспрессия CDX-2 – для подавляющего числа нейроэндокринных опухолей кишечного происхождения. Саркома Юинга, как и КМ, относится к мелкоклеточной опухоли, для которой характерна выраженная мембранная экспрессия CD99 и ядерная экспрессия FLI-1 в отсутствие экспрессии ЦК20 и МСРyV. Кроме этого, в большинстве кожных сарком Юинга наблюдается генная перестройка EWS, t (11; 22), которую можно выявить с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции (RT-PCR). Периферические лимфомы кожи по морфологическому строению могут имитировать КМ, их клетки экспрессируют лимфомные маркеры, такие как PAX-5, TdT, CD43 и/или CD45, но экспрессия ЦК20 и МСРyV также отсутствует. Карциномы сальных желез обычно не экспрессируют ЦК20 и МСРyV; плоскоклеточный рак кожи, особенно его высокодифференцированные варианты, обычно имеет очень характерную морфологию, а опухолевые клетки экспрессируют маркеры плоскоклеточной дифференцировки (цитokerатины высоких молекулярных весов, ЦК5/6, p63) и негативны к МСРyV. Наибольшие проблемы возникают при диагностике редких вариантов ЦК20-негативных КМ, а также при гетерогенной или очаговой экспрессии в этих опухолях цитокератина 7 и TTF-1 [30, 31]. Очень важные диагностические маркеры, позволяющие дифференцировать КМ и мелкоклеточные варианты нейроэндокринной карциномы, в том числе их метастазы в коже или в других органах, – определение МСРyV-позитивности в опухолевых клетках, а также отсутствие в них ядерной экспрессии INSM1 – маркера, который положителен в большинстве нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином других локализаций. Полагают, что оптимальный современный алгоритм для иммуногистохимической

диагностики КМ должен обязательно включать INSM1, ЦК20 и МСРyV. Отсутствие экспрессии INSM1 в КМ делает данный маркер даже более чувствительным для диагностики этих нейроэндокринных карцином, чем синаптофизин и хромогранин А [32]. Вместе с тем надо понимать: как и в случае большинства редких и недостаточно изученных опухолей, наши знания о КМ постоянно пополняются, и следует ожидать, что в ближайшее время будут выделены новые подтипы этой опухоли, которая может оказаться не настолько редким событием, как мы думаем.

Факторы риска и оценка выживаемости пациентов

Риск развития КМ возрастает на фоне иммуносупрессии и при иммунодефицитных состояниях. К критериям, влияющим на прогноз КМ, относятся иммунодефицит, хроническая лимфоцитарная лейкемия/лимфома, ВИЧ и иммуносупрессия, связанная с трансплантацией органов и лечением противоопухолевыми препаратами [19]. У людей с ослабленным иммунитетом возраст начала КМ ниже, а смертность выше. По данным J. Wu и соавт., у пациентов после пересадки органов опухоли кожи возникают в 4–5 раз чаще, а по данным A. Tuzuner и соавт. – в 100 раз чаще, чем в общей популяции, что связано с длительным применением лекарственной иммуносупрессии [33, 34]. У реципиентов трансплантированных органов из всех типов рака кожи наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, затем базальноклеточный. КМ у таких пациентов развивается чаще, чем в общей популяции, и имеет более агрессивное клиническое течение. Риск возникновения КМ у реципиентов органов после трансплантации увеличивается в 66–182 раза по сравнению с общей популяцией [35]. В настоящее время в литературе описано 79 случаев КМ, возникших у пациентов с трансплантированными органами в среднем через 5–12 лет после пересадки [35–39]. Самое большое число КМ у реципиентов трансплантированных органов опубликовали С.А. Clarke и соавт. [37]. Они показали: у таких пациентов риск развития КМ в 23,8 раза выше, чем в общей популяции, особенно высок он у пожилых реципиентов и возрастает с увеличением промежутка времени, прошедшего после трансплантации.

От 50 до 76% КМ диагностируются как локализованные кожные заболевания, а продолжительность жизни пациентов часто не оценивается, так как большинство из них – очень пожилые люди с множеством сопутствующих заболеваний.

Местные или отдаленные рецидивы обычно возникают в течение первых 2–3 лет после установления первоначального диагноза. У пациентов, у которых КМ не рецидивировала в течение 3 лет, риск рецидива существенно снижается. У 10% пациентов КМ диагностируется только после удаления увеличенных лимфатических узлов, и часто при этом не удается выявить первичную опухоль кожи. Некоторые КМ, даже при наличии метастазов, могут спонтанно регрессировать [1, 8].

В базе данных пациентов, получавших лечение в клиниках университета Висконсина (США) с 1984 по 2014 г., было зарегистрировано 87 пациентов с диагнозом КМ; средний срок наблюдения составил 17 месяцев (0–210 месяцев), а общая 2- и 5-летняя выживаемость была 53,9 и 32,8% соответственно. Рецидивы были отмечены у 31% пациентов, а отдаленные метастазы – у 33% [26]. Рецидивы при КМ не всегда связаны с радикальностью удаления опухоли и могут возникать при «чистых» краях резекции (более 2,5 см). Метастазы КМ в регионарных лимфатических узлах обычно развиваются уже на ранних этапах их роста, а при прогрессировании заболевания эти опухоли дают метастазы в печень, кости, легкие, головной мозг и в отдаленные лимфатические узлы.

Благоприятными факторами прогноза при КМ ряд авторов считает следующие: трабекулярный тип строения, вирусопозитивный статус опухоли (MCPyV⁺), внутриопухолевую инфильтрацию CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитами, цитоплазматическую экспрессию сурвивина; неблагоприятными факторами – позднюю стадию заболевания с наличием отдаленных метастазов, метастазы в регионарных лимфатических узлах, локализацию опухоли в области нижних конечностей, размеры опухоли более 2 см, возраст пациентов более 60 лет, отсутствие в схеме лечения лучевой терапии, позитивные края резекции, вируснегативный статус опухоли (MCPyV⁻), более 10 митозов в поле зрения при большом увеличении микроскопа, высокий индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki67 более 30%), мелкоклеточный вариант строения опухоли, наличие в опухоли инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, экспрессию в клетках опухоли адгезивных молекул CD44, ядерную экспрессию сурвивина [29, 40, 41]. К.Е. Fleming и соавт. выделили следующие 6 факторов неблагоприятного прогноза КМ: пожилой возраст пациента, поздняя клиническая стадия заболевания (III/IV), большой размер опухоли, смешанная морфология опухоли, минимально выраженная

лимфоидная инфильтрация опухоли, экспрессия в опухоли p63 (которая выявляется в 49,4% случаев) [42]. По данным J.H. Lai и соавт. [25] и H. Higaki-Mori и соавт. [13], для MCPyV-положительных КМ прогноз лучше (в одном случае наблюдалась спонтанная регрессия опухоли), чем в MCPyV-негативных опухолях, в них чаще наблюдалась экспрессия RB1 и реже – экспрессия p53. В частности, в исследовании H. Sihto и соавт. [43] общая 5-летняя выживаемость пациентов с MCPyV-положительными КМ была втрое, а в работе S. Bhatia и соавт. [44] – вчетверо выше, чем у пациентов с MCPyV-негативными опухолями. Однако в этом вопросе до сих пор нет единства мнений, и, по данным других авторов, общая выживаемость пациентов не зависела от MCPyV-статуса КМ [18]. Практическое значение в качестве фактора плохого прогноза может иметь коэкспрессия в КМ протеина p53 и c-kit, и, напротив, в качестве фактора благоприятного прогноза для MCPyV-положительных опухолей – экспрессия белка RB1 в отсутствие экспрессии p53 [25].

Подходы к терапии

Сравнительная редкость КМ и диагностика большинства случаев на поздних стадиях заболевания – основная причина того, что стандарты лечения еще не достаточно разработаны, а ведение пациентов с этими опухолями представляет огромную проблему для клиницистов. Однако очень агрессивный характер роста этих опухолей определяет необходимость, не теряя времени, применять оптимальные схемы терапии. В случае резектабельного заболевания хирургическая резекция – самый радикальный способ лечения, но для большинства пациентов единственным вариантом остается терапевтическое лечение. Радикально удалить опухоли во многих случаях не удается, к тому же, как правило, у пациентов уже имеются скрытые (не выявленные) метастазы и микрометастазы. При лечении КМ широко используют лучевую терапию, к которой эти опухоли очень чувствительны, а также применяют химиотерапию, особенно при наличии отдаленных метастазов. Для улучшения качества жизни и результатов лечения пациентов с КМ наиболее часто применяют карбоплатин, цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфамид, доксорубин (или эпирубинин), винкристин в сочетании с преднизолоном. Относительно места адъювантной терапии или комбинации радиохимиотерапии консенсуса до сих пор нет, не до конца разработаны и стандартные протоколы лечения КМ [8, 45].



Успехи в лечении КМ в ближайшие годы будут связаны с разработкой новых системных терапевтических стратегий. Одна из них – таргетная противораковая терапия – успешно применяется при лечении других типов злокачественных опухолей. При изучении панели белков, которые уже успешно используются в качестве клеточных мишеней для таргетной терапии, в клетках КМ обнаружили экспрессию c-kit, Vmi-1, Mcl-1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R2, PDGF- α и PDGF- β [8]. В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания ингибиторов тирозинкиназы, имеющих важное значение в разработке разных схем химиотерапии КМ. Так, экспрессия PDGFRA наблюдалась в 95% КМ, а экспрессия c-kit – в 15–90% [46–50]. На основании экспрессии c-kit (KIT, CD117) в КМ в качестве таргетного препарата исследовали ингибитор тирозинкиназы иматиниба мезилат, но клиническое исследование II фазы было преждевременно прекращено, поскольку этот препарат оказался неэффективным: частичный ответ был получен только у 1 из 23 пациентов, а у большинства было отмечено быстрое прогрессирование заболевания [51]. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что сурвивин, регуляторный белок, играющий двойную роль в качестве ингибитора апоптоза и стимулятора клеточной пролиферации, является еще одним из многообещающих кандидатов для разработки новой целевой таргетной терапии в целях лечения пациентов с КМ [52]. Поскольку экспрессия сурвивина контролируется LT, доменом связывания pRb, этот протеин необходим для выживания клеток МСРyV-позитивных опухолей, а значит, может служить хорошей терапевтической мишенью при их лечении [45, 52, 53]. В эксперименте было показано, что ингибция сурвивина у мышей приводила к регрессии опухоли [54], кроме того, были получены хорошие результаты при использовании miR203 для подавления активности сурвивина в случае МСV-отрицательных штаммов КМ [53].

Целевой мишенью при лечении вирусопозитивных вариантов КМ может служить и МСРyV [52]. Так, на модели экспериментальной КМ у мышей был получен хороший эффект вакцинации против МСРyV [55]. Экспрессия антиапоптотического протоонкогена Bcl-2 была выявлена примерно в 80% случаев КМ, но его роль в прогрессировании этого заболевания пока не ясна и его использование для целей терапии еще требует дополнительных исследований [56].

В.В. Делекторская и соавт. показали, что в 70,3% КМ выявляется выраженная экспрессия

рецепторов к соматостатину 2А типа (2-3+) и в 15% – рецепторов к соматостатину 5-го типа [57]. По данным К.В. Orlova и соавт., в группе пациентов с КМ без экспрессии рецепторов к соматостатину 2А типа (которые оценивались 0-1+) медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 8,18 месяца, а в группе с выраженной экспрессией этих рецепторов (2-3+) – 33,4 месяца [58]. Эти результаты говорят о том, что рецепторы к соматостатину на клетках КМ могут быть использованы в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии с помощью аналогов соматостатина. Однако имеются и противоречащие этому выводу данные. В ряде исследований при применении аналогов к соматостатину для лечения КМ были получены неудовлетворительные результаты – с точки зрения как ответа на терапию, так и увеличения медианы выживаемости без прогрессирования [59, 60].

Иммуногенность КМ обусловлена наличием МСРyV либо высокой мутационной нагрузкой. Клеточный иммунитет, опосредованный CD8-позитивными Т-клетками, которые нацелены на LT- и ST-производные эпитопы вируса, характерен для большинства пациентов с МСРyV-позитивными КМ. Но существенная внутриопухолевая инфильтрация CD8⁺ Т-клетками наблюдается только менее чем в 20% КМ. В исследовании К.Г. Paulson и соавт. [27] прогностически значимыми были клиническая стадия и инфильтрация опухоли CD8-позитивными лимфоцитами. Однако J. von der Grün и соавт. [61] не удалось выявить существенной корреляции между инфильтрацией опухоли CD8-позитивными лимфоцитами, экспрессией в опухоли PD-L1 и вирусной нагрузкой. Авторы объясняют это тем, что иммунный ответ может зависеть от механизмов, отличных от вирусной инфекции, например, от мутаций, вызванных ультрафиолетовым излучением. Напротив, стромальная инфильтрация CD8-лимфоцитами в сочетании с лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль (tumor infiltrating lymphocytes – TILs), по их данным, коррелировали со статусом PD-L1 и МСРyV в опухоли. Отсутствие Т-клеточной инфильтрации может отражать ингибцию клеточного иммунного ответа посредством запрограммированной передачи сигналов белка PD1 и PD1 лиганда 1 (PDL1) или наличие дефектов в лейкоцитарном антигене (HLA) класса I [1].

Весьма перспективным направлением в лечении КМ, которое сейчас активно разрабатывается, считается иммунотерапия. До недавнего времени стандартом лечения при прогрессирующих КМ была химиотерапия.

Первая линия химиотерапии на основе платины в сочетании с этопозидом показала общий уровень ответа (ORR) 31–55% с более короткой выживаемостью без прогрессирования заболевания, чем те препараты, которые недавно были зарегистрированы для иммунотерапии против PD-1/PD-L1 [62]. В одном из первых исследований, посвященных проблеме использования анти-PD1-антитела (пембролизумаба) у пациентов с прогрессирующей стадией КМ, частота ответа составила 56% с уровнем выживаемости без прогрессирования 6 месяцев в 67% случаев, по сравнению с 24% у пациентов, у которых применяли химиотерапию [63]. Эти многообещающие результаты привели к включению пембролизумаба в протоколы системной терапии диссеминированных опухолей в руководстве NCCN 2017 г. по лечению КМ [64]. В другом более обширном исследовании изучали эффективность применения еще одного анти-PD1-антитела, авелумаба, в качестве терапии второй линии у пациентов с КМ, прогрессировавших после применения химиотерапии, и были получены пока предварительные, но вполне обнадеживающие результаты [1, 65]. L. Desch и R. Kunstfeld предложили создать международный регистр КМ, который позволит собирать достаточно большое количество пациентов с этой патологией и проводить многоцентровые клинические испытания для изучения разных схем и вариантов ее лечения [66].

Обобщая все сказанное, становится очевидно, что для диагностики КМ и лечения пациентов с этими опухолями необходим мультидисциплинарный подход и совместные усилия разных специалистов: дерматологов, онкологов различных профилей, патологов, хирургов, радиологов, химиотерапевтов. У части пациентов КМ возникает на фоне иммунодефицита, что может сочетаться с другими опухолями, возникшими у них в разные периоды (синхронные и метасинхронные опухоли). Это существенно осложняет диагностику и ведение таких пациентов, определяет необходимость разработки для них сложных индивидуальных схем терапии.

Собственные клинические наблюдения

Приводим краткий анализ клиничко-морфологических данных пациентов, которым в патолого-анатомическом отделении ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского был поставлен морфологический диагноз карциномы Меркеля (таблица). В большинстве случаев диагноз был установлен при консультации готового материала, поэтому клинических данных для глубокого анализа было

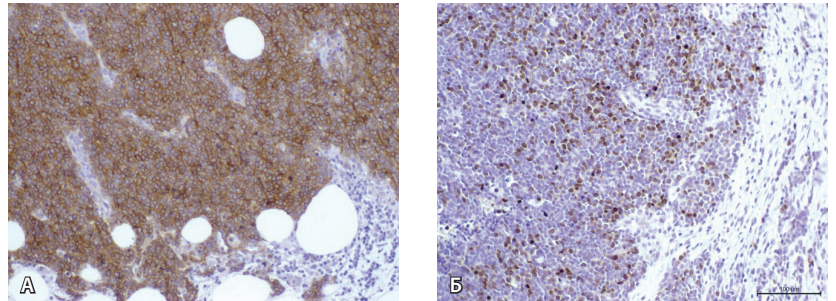


Рис. 1. А – интенсивная мембранная и цитоплазматическая экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа в карциноме Меркеля, ×250. Б – экспрессия сурвивина в ядрах клеток карциномы Меркеля, ×250 (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

не достаточно. Из таблицы видно, что в 8 (42,1%) случаях опухоли локализовались в области головы, в 3 (15,8%) – в области конечностей, в 3 (15,8%) – в области туловища и мягких тканей ягодиц, что близко к тому распределению, которое приводится в большинстве публикаций. Еще в 4 случаях первичная локализация опухоли не была установлена. Только в 4 (21,05%) наблюдениях клинический и морфологический диагноз КМ был установлен сразу, в остальных случаях первоначальный диагноз был ошибочным. В большинстве случаев метастазы КМ локализовались в лимфатических узлах, наиболее часто в паховых. В 2 случаях были зафиксированы локальные рецидивы, в 8 – данные отсутствовали. В нашей



Рис. 2. А – опухоль верхнего века левого глаза. Б – макропрепарат удаленной опухоли. В – внешний вид пациента после удаления глаза. Г – рецидив опухоли через 2 месяца после первой операции (фото из личного архива Е.Е. Гришиной)



Пациенты с подтвержденным морфологическим диагнозом «карцинома Меркеля» (собственные данные)

№ п/п	Случай / пол / возраст	Локализация	Начальный клинический диагноз	Размер опухоли	Метастазы	Ki67
1.	А. / м / 82	Верхнее веко левого глаза	Карцинома Меркеля? Лимфома?	4,5 см	Рецидив местный, регионарные ЛУ	65
2.	А. / м / 58	Правая голень	НЭК	нд	Локальные рецидивы (2)	80
3.	Б. / м / 57	Правая голень	Карцинома Меркеля	нд	Паховые ЛУ	75
4.	Г. / ж / 64	Волосистая часть головы	НЭК	нд	Паховые (максимальный размер 9 см), забрюшинные, подмышечные ЛУ	48,5
5.	Г. / ж / 66	Мизинец левой руки	Карцинома Меркеля	нд	ЛУ подмышечные слева	55
6.	Е. / м / 56	Правое предплечье	Невринома	3×2 см	нд	33,5
7.	Ж. / ж / 74	Нижнее веко	Базалиома кожи века	0,8 см	нд	54,5
8.	К. / м / 56	Правая подлопаточная область	Липома правой подлопаточной области	нд	нд	50
9.	К. / ж / 65	Левая подглазничная область	Базалиома? Ангиосаркома?	нд	нд	53,5
10.	К. / ж / 58	нд	Метастазы НЭК НПЛ	нд	4 ЛУ малого таза	78
11.	Л. / м / 63	Передняя поверхность шеи	Карцинома Меркеля + ПКР	2,5×1,8×1,0 см	Левая подлопаточная область	75
12.	М. / м / 73	нд	Лимфаденит? Лимфогранулематоз?	нд	Паховые ЛУ справа	81,5
13.	М. / ж / 57	Волосистая часть головы	Базалиома	нд	СЖ	нд
14.	М. / ж / 61	нд	Мелкоклеточная НЭК	нд	Паховые ЛУ справа	32,5
15.	П. / м / 40	Кожа и мягкие ткани ягодицы	Лимфома	нд	нд	75
16.	П. / ж / 78	Верхняя челюсть	Фиброма верхней челюсти	нд	нд	85
17.	П. / м / 85	Кожа правой ягодицы	Меланома	нд	Паховые ЛУ слева	46,5
18.	Р. / ж / 50	нд	Метастаз НЭК НПЛ	нд	Паховые ЛУ	34
19.	Р. / м / 80	Правое крыло носа	Пиогенная гранулема кожи правого крыла носа	1,0×0,8 см	?	65

Ж – женщина, ЛУ – лимфатический узел, м – мужчина, нд – нет данных, НПЛ – неизвестная первичная локализация, НЭК – нейроэндокринная карцинома, ПКР – плоскоклеточный рак, СЖ – слюнная железа

выборке была примерно равная пропорция пациентов обоего пола (10 мужчин и 9 женщин), возраст пациентов варьировал от 40 до 85 лет, преобладали пациенты старше 60 лет (57,9%), в возрасте 50–60 лет были 6 (31,6%) и только 2 (10,5%) – до 50 лет. Во всех наблюдениях диагноз был подтвержден после иммуногистохимического исследования: клетки опухолей экспрессировали нейроэндокринные маркеры – синаптофизин, хромогранин А, CD56 во всех случаях, кроме 1, ЦК20 был положителен, по dot-like типу, индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 в разных опухолях варьировал в очень широких

пределах. Рецепторы к соматостатину 2А типа экспрессировали 66,7% (6/9) опухолей (рис. 1А), что мало отличается от результатов, полученных В.В. Делекторской и соавт. [57], ядерная экспрессия сурвивина наблюдалась во всех исследованных случаях (11/11) (рис. 1Б), p53 – в 88,9% (8/9), а CD117 – в 57,1% (4/7) случаев.

Ниже мы приводим более подробное описание 2 клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Больной А. 82 лет (случай № 1 в таблице, выделен цветом) обратился в клинику с жалобами на опухоль

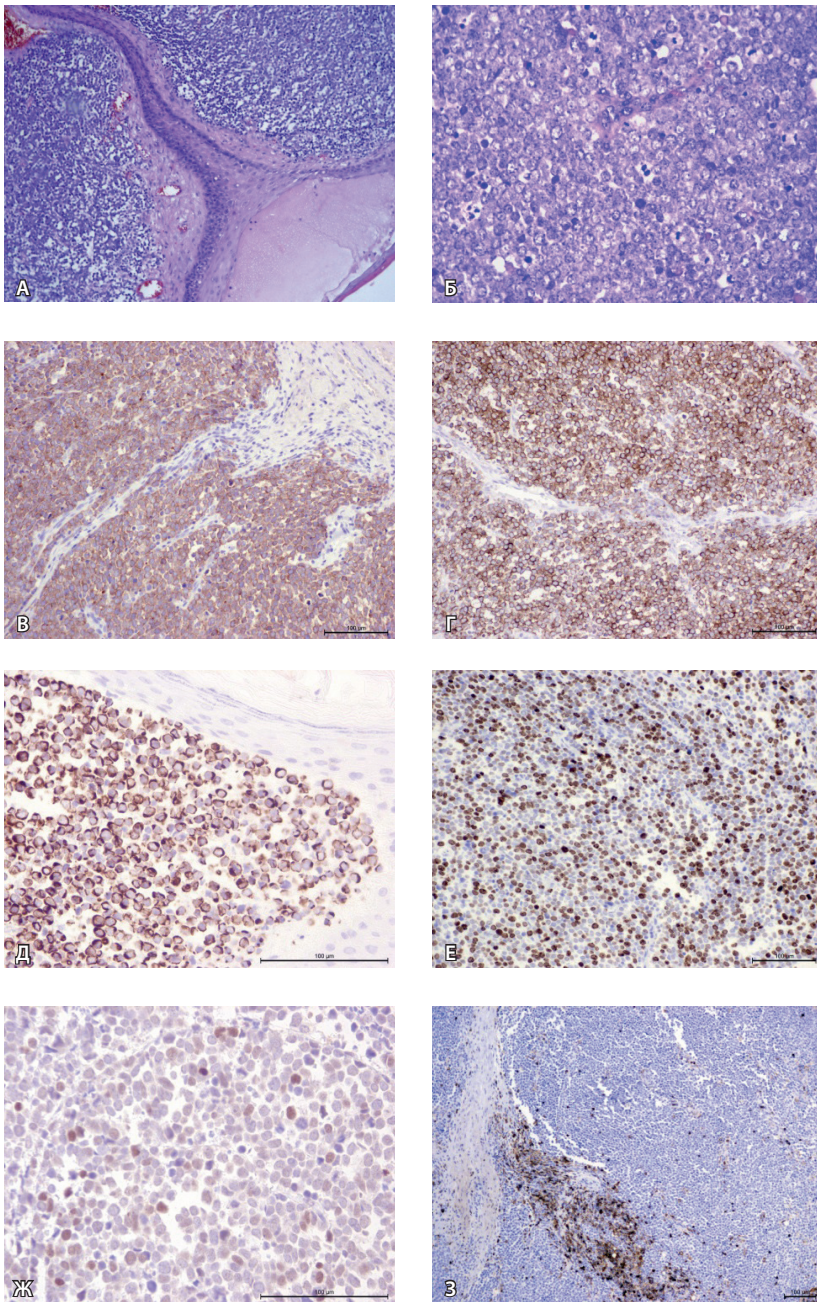


Рис. 3. **А** – рост карциномы Меркеля в дерме без прорастания эпидермиса (× 125). **Б** – большое количество фигур митозов (× 400). **В** – экспрессия в клетках опухоли синаптофизина. **Г** – экспрессия хромогранина А (× 250). **Д** – dote-like экспрессия цитокератина 20 (× 400). **Е** – экспрессия Ki67 в ядрах опухолевых клеток (× 250). **Ж** – экспрессия протеина p53 в ядрах опухолевых клеток (× 400). **З** – обильный лимфоидный инфильтрат в строме вокруг опухолевых комплексов и слабая лимфоидная инфильтрация в опухоли; реакция с общим лимфоцитарным антигеном (× 125) (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

верхнего века левого глаза. Опухоль выросла в течение 2 месяцев, быстро увеличилась в размерах, мешала обзору, периодически кровоточила. При осмотре обращала на себя внимание опухоль верхнего века левого глаза,

ярко-красного цвета, с плотно-бугристой поверхностью, эластичной консистенции, больших размеров (5×4×3 см) (рис. 2А, Б); опухоль распространялась на всю толщу века, инфильтрируя кожу, хрящ и конъюнктиву века, вызывая полный птоз верхнего века (рис. 2А). При прикосновении поверхность опухоли со стороны пальпебральной конъюнктивы кровоточила. Возможно, такой быстрый рост опухоли стимулировался тем, что пациент использовал примочки с горячей водой. Верхнее веко левого глаза вместе с опухолью было полностью иссечено единым блоком с захватом наружной и внутренней спаек век до тарзоорбитальной спайки, после чего была выполнена пластика и образовавшийся дефект замещен кожно-мышечным лоскутом с виска (рис. 2В). Обследование различных органов и систем не выявило никакой патологии. Региональные лимфатические узлы не были увеличены, не пальпировались. При компьютерной томографии орбит с контрастированием распространения опухоли в полость левой орбиты не наблюдалось.

Из анамнеза жизни пациента известно, что он был военнослужащим, служил в Семипалатинске. После выхода в отставку до недавнего времени жил в Казахстане и длительно подвергался солнечной инсоляции. При появлении опухоли века самостоятельно прибегал к тепловым процедурам, используя примочки с кипятком.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выявили карциному Меркеля. Опухоль построению была низкодифференцированной и представляла собой мелкоклеточный вариант КМ. Опухоль состояла из крупных округлых солидных комплексов, окруженных тонкими септами фиброзной ткани; была образована из мономорфных мелких клеток с узкой цитоплазмой, округлыми ядрами с мелкодисперсным хроматином и без видимых ядрышек (рис. 3А); росла в дерме, в отдельных участках локально инвазировала подлежащую жировую клетчатку. В ткани опухоли были видны многочисленные фигуры митозов (рис. 3Б): 80–100 в 10 РПЗ (при увеличении объектива × 400). При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали синаптофизин (рис. 3В), хромогранин А (рис. 3Г), цитокератины широкого спектра (клон AE1/AE3), а также ЦК20 по dote-like типу (рис. 3Д), средний индекс пролиферации Ki67 (клон MIB-1, ДАКО) был равен 65% (рис. 3Е), в ядрах части клеток наблюдалась экспрессия p53 (рис. 3Ж) и сурвивина. Лимфоидная инфильтрация опухоли была слабо выраженной (это было выявлено по экспрессии общего лейкоцитарного антигена, клон CD45) (рис. 3З), отсутствовала экспрессия рецепторов к соматостатину 2А и 5-го типа. С учетом всего комплекса характерных особенностей – локализация опухоли на лице (на верхнем веке), ярко-красный цвет, быстрый

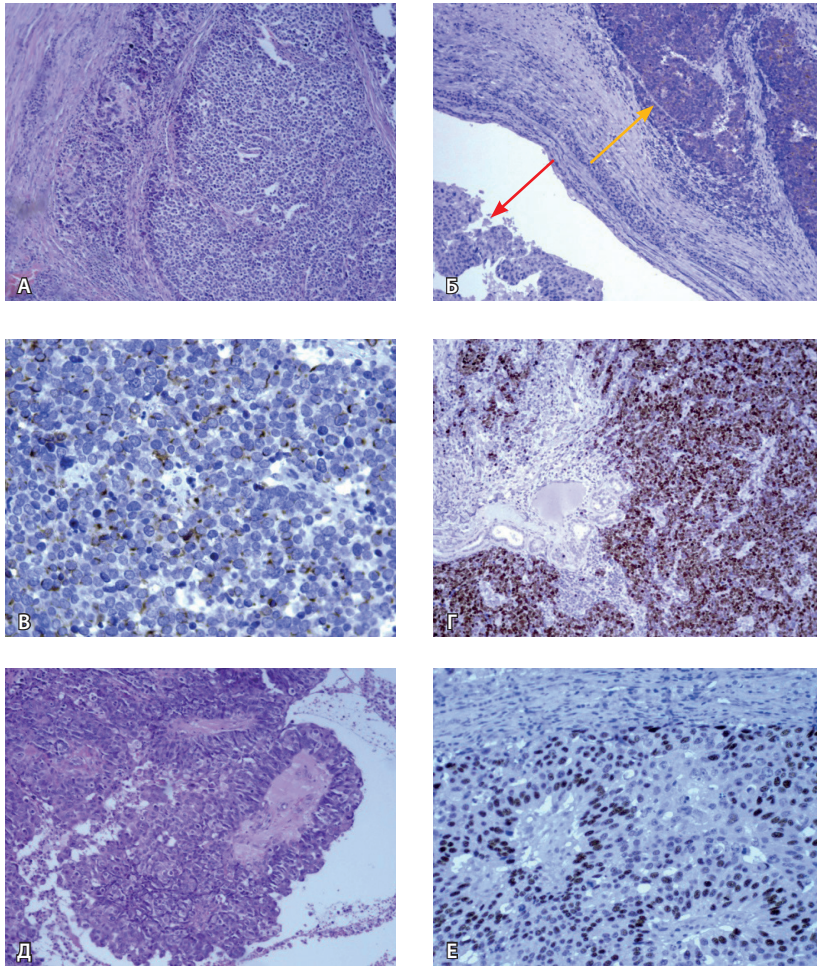


Рис. 4. **А** – карцинома Меркеля, мелкоклеточный вариант строения (×125). **Б** – опухоль из двух компонентов: карцинома Меркеля (верхний правый угол, желтая стрелка) и порокарцинома (нижний левый угол, красная стрелка), разделенные тонкой прослойкой дермы, экспрессия синаптофизина в карциноме Меркеля и отсутствие – в клетках порокарциномы (×40). **В** – dot-like экспрессия цитокератина 20 в клетках карциномы Меркеля (×400). **Г** – экспрессия Ki67 в большинстве клеток карциномы Меркеля (×250). **Д** – папиллярные структуры порокарциномы кожи (×125). **Е** – экспрессия p63 в клетках порокарциномы (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

рост и ее иммунофенотип – заключительный диагноз звучал так: «Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля (карцинома Меркеля)».

Через 2 месяца после удаления опухоли возник рецидив в области наружного края послеоперационного рубца. Рецидивная опухоль была ярко-красного цвета, около 3 мм в диаметре. Несмотря на разъяснительные беседы, пациент продолжал использовать тепловые примочки. Опухоль быстро увеличивалась в размерах и через 2 недели достигла 1 см (рис. 2Г). Пальпировался увеличенный предушный лимфатический узел и были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Больному была выполнена экзентерация левой орбиты и лимфодиссекция пораженных лимфатических

узлов. Пациент от дальнейшего лечения отказался, витальный прогноз для него плохой.

В этом клиническом наблюдении КМ развилась по классическому сценарию и ее можно легко оценить по критериям AEIOU [24]: А+ (бессимптомное течение), Е+ (быстрый рост), I-? (иммуносупрессия, вероятно, есть, но отсутствуют соответствующие данные), О+ (возраст более 50 лет), U+ (открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи), то есть имелись 4 из 5 критериев, что, по данным литературы, характерно для 52% пациентов с КМ. У нашего пациента имелся и дополнительный критерий КМ: красный цвет опухоли. В его анамнезе присутствуют также факторы повышенного риска развития КМ: светлая кожа, и он долго жил в местности с повышенной инсоляцией.

В качестве комментария заметим: в статье С.И. Коровина и соавт. [67] представлено интересное и в чем-то подобное описанному нами наблюдение, которое хотелось бы привести в кратком изложении. Пациентка 65 лет обратилась с жалобами на рецидив опухоли на коже левой щеки, которую ей удалили несколько месяцев назад с иссечением образования и пластикой дефекта. Был поставлен диагноз КМ, специального лечения не проводилось. Через несколько месяцев возник рецидив, пациентке было выполнено иссечение рецидивной опухоли, еще через 2 месяца она обратилась с повторным рецидивом, после чего ей был назначен курс лучевой терапии на опухоль в суммарной дозе 40 Гр, в результате лечения была отмечена редукция образования на 80%. Однако примерно через 4 месяца при проведении компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза у пациентки был выявлен локальный рецидив и отдаленные метастазы во внутренние органы. После этого больная получила курс паллиативной химиотерапии по схеме VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид), на фоне проводимого лечения было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания.

Эти два наблюдения еще раз убедительно свидетельствуют об очень агрессивном характере КМ; большинство из этих опухолей хотя и отвечают на лечение, но эффект может быть только кратковременным.

Клиническое наблюдение 2

Приводим описание одного из двух ранее нами опубликованных наблюдений [68] возникновения нескольких опухолей у пациентов с трансплантированными органами. Через 10 лет после пересадки почки, в течение которых пациент Л. 63 лет (случай № 11 в таблице, выделен цветом) получал иммуносупрессивную терапию, на коже передней поверхности шеи развилась грибовидная опухоль диаметром 3 см. Опухоль имела сложное строение и состояла из двух морфологически и гистогенетически различных



новообразований, тесно прилежащих друг к другу и разделенных узкой прослойкой дермы. Одна из опухолей по строению и иммунофенотипу соответствовала КМ, с солидным типом роста, она была образована из мелких гнезд небольших, мономорфных, округлых клеток с мелкодисперсным ядерным хроматином и узким ободком цитоплазмы, с многочисленными митозами и очагами некроза (рис. 4А, Б). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали CD56, хромогранин А и синаптофизин (рис. 4Б), а также ЦК20 по dot-like типу (рис. 4В), индекс пролиферации Ki67 был равен 75% (рис. 4Г). Отсутствовала экспрессия рецепторов к соматостатину 2А и 5-го типа и p53. В соответствии с гистологическим строением и иммунофенотипом опухоли она была расценена как нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля.

Вторая опухоль исходила из стенки кистозной полости, предположительно трихолеммальной кисты или расширенной поры, инвазировала окружающую дерму, формируя солидные и папиллярные структуры из крупных полиморфных клеток с пузырьковидными ядрами, заметными ядрышками и слабо эозинофильной цитоплазмой. Часть клеток содержала в цитоплазме крупные оптически пустые вакуоли (признаки себацеллярной дифференцировки) (рис. 4Д). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали p63 (рис. 4Е), цитокератины широкого спектра (клон AE1/AE3), неравномерно, не во всех клетках опухоли – цитокератины 5/6, 7 и 14 и не экспрессировали ЦК20, нейроэндокринные маркеры – синаптофизин (рис. 4Б), хромогранин А и CD56.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77.
2. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Stratigos A, Garbe C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396–403. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.131.
3. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107–10.
4. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978;42(5):2311–21. doi: 10.1002/1097-0142(197811)42:5<2311::aid-cn-cr2820420531>3.0.co;2-l.
5. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch Mikrosk Anat* 11: 636–52.
6. De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*. 1980;46(8):1810–6. doi: 10.1002/1097-0142(198010)46:8<1810::aid-cn-cr2820460819>3.0.co;2-7.
7. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*. 2012;2012:680410. doi: 10.1155/2012/680410.
8. Erovic I, Erovic BM. Merkel cell carcinoma: the past, the present, and the future. *J Skin Cancer*. 2013;2013:929364. doi: 10.1155/2013/929364.
9. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J Skin Cancer*. 2012;2012:983421. doi: 10.1155/2012/983421.

В соответствии с гистологическим строением и иммунофенотипом опухоли она была расценена как порокарцинома кожи с признаками плоскоклеточной и себацеллярной дифференцировки.

Очевидно, что это наблюдение хорошо иллюстрирует повышенный риск развития опухолей кожи вообще и КМ в частности у пациентов, перенесших трансплантацию органов. У нашего пациента опухоль развилась в наиболее типичной для КМ локализации (голова/шея) через 10 лет после трансплантации, что укладывается в тот временной интервал, который, по данным литературы, проходит от момента пересадки органов до возникновения у некоторых пациентов опухолей, и в первую очередь опухолей кожи. К сожалению, мы не имели возможности определить МСРyV-статус у этого пациента, но, согласно данным литературы, обычно сложные КМ имеют вируснегативный статус, что служит также фактором менее благоприятного прогноза.

Заключение

Редкость и недостаточная изученность КМ, их быстрый рост, поздняя диагностика, агрессивный биологический потенциал и отсутствие единых стандартов лечения не позволяют сегодня излечить большинство пациентов с этой патологией. Решение проблемы состоит в поиске тех клеточных мишеней, которые позволят разработать новые эффективные таргетные препараты для лечения этих агрессивных опухолей. Необходимо также обобщение результатов многоцентровых исследований данной патологии. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



10. Pulitzer M. Merkel Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):399–408. doi: 10.1016/j.path.2017.01.013.
11. Хайрутдинов ВР. Рак из клеток Меркеля. *Практическая онкология.* 2012;13(2):107–13. [Khayrutdinov VR. [Merkel cell carcinoma]. *Practical Oncology.* 2012;13(2):107–13. Russian.]
12. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37(1):20–7. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x.
13. Higaki-Mori H, Kuwamoto S, Iwasaki T, Kato M, Murakami I, Nagata K, Sano H, Horie Y, Yoshida Y, Yamamoto O, Adachi K, Nanba E, Hayashi K. Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43(12):2282–91. doi: 10.1016/j.humpath.2012.04.002.
14. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096–100. doi: 10.1126/science.1152586.
15. Liu W, MacDonald M, You J. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Virol.* 2016;20:20–7. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
16. Kuwamoto S, Higaki H, Kanai K, Iwasaki T, Sano H, Nagata K, Kato K, Kato M, Murakami I, Horie Y, Yamamoto O, Hayashi K. Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42(5):632–40. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.011.
17. Morais FS, Bonilha CS, Carraro E. Involvement of Merkel cell polyomavirus in the etiology and pathogenesis of Merkel cell carcinoma: A systematic review. *Cancer Res J. Special Issue: Lifestyle and Cancer Risk.* 2014;2(6–1):1–10. doi: 10.11648/j.crj.s.2014020601.11.
18. Cimino PJ, Robirds DH, Tripp SR, Pfeifer JD, Abel HJ, Duncavage EJ. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27(8):1073–87. doi: 10.1038/modpathol.2013.235.
19. Pulitzer MP, Brannon AR, Berger MF, Louis P, Scott SN, Jungbluth AA, Coit DG, Brownell I, Busam KJ. Cutaneous squamous and neuroendocrine carcinoma: genetically and immunohistochemically different from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1023–32. doi: 10.1038/modpathol.2015.60.
20. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160276. doi: 10.1098/rstb.2016.0276.
21. Capella C, Marando A, Longhi E, Bernasconi B, Finzi G, Parravicini C, Sessa F, La Rosa S. Primary gastric Merkel cell carcinoma harboring DNA polyomavirus: first description of an unusual high-grade neuroendocrine carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(6):1310–4. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.019.
22. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest.* 1985;52(4):334–53.
23. Pan Z, Chen YY, Wu X, Trisal V, Wilczynski SP, Weiss LM, Chu PG, Wu H. Merkel cell carcinoma of lymph node with unknown primary has a significantly lower association with Merkel cell polyomavirus than its cutaneous counterpart. *Mod Pathol.* 2014;27(9):1182–92. doi: 10.1038/modpathol.2013.250.
24. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375–81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020.
25. Lai JH, Fleming KE, Ly TY, Pasternak S, Godlewski M, Doucette S, Walsh NM. Pure versus combined Merkel cell carcinomas: immunohistochemical evaluation of cellular proteins (p53, Bcl-2, and c-kit) reveals significant overexpression of p53 in combined tumors. *Hum Pathol.* 2015;46(9):1290–6. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.008.
26. Liang E, Brower JV, Rice SR, Buehler DG, Saha S, Kimple RJ. Merkel cell carcinoma analysis of outcomes: A 30-year experience. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129476. doi: 10.1371/journal.pone.0129476.
27. Paulson KG, Lemos BD, Feng B, Jaimes N, Peñas PF, Bi X, Maher E, Cohen L, Leonard JH, Granter SR, Chin L, Nghiem P. Array-CGH reveals recurrent genomic changes in Merkel cell carcinoma including amplification of L-Myc. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1547–55. doi: 10.1038/jid.2008.365.
28. Leonard JH, Hayard N. Loss of heterozygosity of chromosome 13 in Merkel cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;20(1):93–7. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199709)20:1<93::aid-gcc14>3.0.co;2-g.
29. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Weaver AL, Roenigk RK, Brewer JD, Otley CC. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):433–40. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.035.
30. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Patel RM, Fullen DR, Omata K, Dlugosz AA, Tomlins SA, Billings SD. Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol.* 2016;29(3):240–8. doi: 10.1038/modpathol.2015.154.
31. Kontis E, Vezakis A, Pantiora E, Stasinopoulou S, Polydorou A, Voros D, Fragulidis GP. Merkel cell carcinoma of unknown primary site; case presentation and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2015;4(4):434–7. doi: 10.1016/j.amsu.2015.10.013.
32. Lilo MT, Chen Y, LeBlanc RE. INSM1 Is More Sensitive and Interpretable than Conventional Immunohistochemical Stains Used to Diagnose Merkel Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1541–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001136.
33. Wu J, Wang X, Lin C, Yu S, Cai L, Gao Z. Carcinosarcoma of native renal pelvis in recipient after a renal transplant: a case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:407. doi: 10.1186/1477-7819-12-407.
34. Tuzuner A, Çakir F, Akyol C, Çelebi ZK, Ceylaner S, Ceylaner G, Sengül S, Keven K. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma of the allograft after renal transplantation: report of two cases. *Transplant Proc.* 2013;45(3):958–60. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.054.
35. Kanitakis J, Euvrard S, Chouvet B, Butnaru AC, Claudy A. Merkel cell carcinoma in organ-transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. *J Cutan Pathol.* 2006;33(10):686–94. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00529.x.
36. Koljonen V, Sahi H, Böhling T, Mäkilä H. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):442–7. doi: 10.2340/00015555-2284.
37. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlisch KS, Finch JL, Hernandez BY, Fraumeni JF Jr, Madeleine MM, Engels EA. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):dju382. doi: 10.1093/jnci/dju382.
38. Garrett GL, Zargham H, Schulman JM, Jafarian F, Yu SS, Arron ST. Merkel cell carcinoma in organ transplant recipients: Case reports and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2015;1(6):S29–32. doi: 10.1016/j.jdc.2015.09.017.
39. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology.* 2013;80(6):302–9. doi: 10.1159/000350757.
40. Kim J, McNiff JM. Nuclear expression of survivin portends a poor prognosis in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21(6):764–9. doi: 10.1038/modpathol.2008.61.
41. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, Jakub JW, Roenigk RK, Brewer JD, Weaver AL, Otley CC. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):425–32. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036.
42. Fleming KE, Ly TY, Pasternak S, Godlewski M, Doucette S, Walsh NM. Support for p63 expression as an adverse prognostic marker in Merkel cell carcinoma: report on a Canadian cohort. *Hum Pathol.* 2014;45(5):952–60. doi: 10.1016/j.humpath.2013.12.008.
43. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Merkel cell polyomavirus



- infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4806–13. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3363.
44. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenwald JE, Nghiem P. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042. doi: 10.1093/jnci/djw042.
45. Tseng J, Dhungel B, Mills JK, Diggs BS, Weerasinghe R, Fortino J, Vetto JT. Merkel cell carcinoma: what makes a difference? *Am J Surg.* 2015;209(2):342–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.013.46.
46. Andea AA, Patel R, Ponnazhagan S, Kumar S, DeVilliers P, Jhala D, Eltoum IE, Siegal GP. Merkel cell carcinoma: correlation of KIT expression with survival and evaluation of KIT gene mutational status. *Hum Pathol.* 2010;41(10):1405–12. doi: 10.1016/j.humpath.2010.02.010.
47. Erovic BM, Al Habeeb A, Harris L, Goldstein DP, Ghazarian D, Irish JC. Significant overexpression of the Merkel cell polyomavirus (MCPyV) large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Head Neck.* 2013;35(2):184–9. doi: 10.1002/hed.22942.
48. Krasagakis K, Fragiadaki I, Metaxari M, Krüger-Krasagakis S, Tzanakakis GN, Stathopoulos EN, Eberle J, Tavernarakis N, Tosca AD. KIT receptor activation by autocrine and paracrine stem cell factor stimulates growth of merkel cell carcinoma in vitro. *J Cell Physiol.* 2011;226(4):1099–109. doi: 10.1002/jcp.22431.
49. Swick BL, Srikantha R, Messingham KN. Specific analysis of KIT and PDGFR-alpha expression and mutational status in Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2013;40(7):623–30. doi: 10.1111/cup.12160.
50. Waltari M, Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Association of Merkel cell polyomavirus infection with tumor p53, KIT, stem cell factor, PDGFR-alpha and survival in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2011;129(3):619–28. doi: 10.1002/ijc.25720.
51. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Haas NS, Merl SA, DeConti RC, Thompson JA, Witter MT, Flaherty LE, Sondak VK. A phase II trial of imatinib mesylate in merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): A Southwest Oncology Group study (S0331). *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):495–9. doi: 10.1097/COC.0b013e3181b9cf04.
52. Arora R, Shuda M, Guastafierro A, Feng H, Toptan T, Tolstov Y, Normolle D, Vollmer LL, Vogt A, Dömling A, Brodsky JL, Chang Y, Moore PS. Survivin is a therapeutic target in Merkel cell carcinoma. *Sci Transl Med.* 2012;4(133):133ra56. doi: 10.1126/scitranslmed.3003713.
53. Xie H, Lee L, Caramuta S, Höög A, Browaldh N, Björnham V, Larsson C, Lui WO. MicroRNA expression patterns related to merkel cell polyomavirus infection in human merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):507–17. doi: 10.1038/jid.2013.355.
54. Dresang LR, Guastafierro A, Arora R, Normolle D, Chang Y, Moore PS. Response of Merkel cell polyomavirus-positive merkel cell carcinoma xenografts to a survivin inhibitor. *PLoS One.* 2013;8(11):e80543. doi: 10.1371/journal.pone.0080543.
55. Gomez B, He L, Tsai YC, Wu TC, Viscidi RP, Hung CF. Creation of a Merkel cell polyomavirus small T antigen-expressing murine tumor model and a DNA vaccine targeting small T antigen. *Cell Biosci.* 2013;3(1):29. doi: 10.1186/2045-3701-3-29.
56. Sahi H, Koljonen V, Kavola H, Haglund C, Tukiainen E, Sihto H, Böhling T. Bcl-2 expression indicates better prognosis of Merkel cell carcinoma regardless of the presence of Merkel cell polyomavirus. *Virchows Arch.* 2012;461(5):553–9. doi: 10.1007/s00428-012-1310-3.
57. Делекторская ВВ, Орлова КВ, Демидов ЛВ. Рецепторы соматостатина 2- и 5-го подтипов в карциноме из клеток Меркеля: иммуногистохимическое исследование. Технологии живых систем. 2015;(2):56–62. [Delektorskaya VV, Orlova KV, Demidov LV. [Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in Merkel cell carcinoma: immunohistochemical study]. Technologies of Living Systems. 2015;(2):56–62. Russian.]
58. Orlova KV, Delektorskaya VV, Vishnevskaya YV, Kondratieva TT, Orel NF, Markovich AA, Demidov LV, Subramanian S. Somatostatin receptor type 2 expression in Merkel cell carcinoma as a prognostic factor. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32(6):e236–7. doi: 10.1111/jdv.14769.
59. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* 1996;77(2):402–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<402::AID-CNCR25>3.0.CO;2-4.
60. Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):382–4. doi: 10.4103/0973-1482.73352.
61. von der Grün J, Winkelmann R, Meissner M, Wieland U, Silling S, Martin D, Fokas E, Rödel C, Rödel F, Balermppas P. Merkel cell polyoma viral load and intratumoral CD8+ lymphocyte infiltration predict overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:20. doi: 10.3389/fonc.2019.00020.
62. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2035–43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0439.
63. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542–52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702.
64. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, Bowen GM, Contreas CM, Daniels GA, Decker R, Farma JM, Fisher K, Gastman B, Ghosh K, Grekin RC, Grossman K, Ho AL, Lewis KD, Loss M, Lydiatt DD, Messina J, Nehal KS, Nghiem P, Puzanov I, Schmults CD, Shaha AR, Thomas V, Xu YG, Zic JA, Hoffmann KG, Engh AM. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(6):742–74. doi: 10.6004/jnccn.2018.0055.
65. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–85. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
66. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer.* 2013;2013:327150. doi: 10.1155/2013/327150.
67. Коровин СИ, Колесниченко ВА, Кукушкина МН, Паливец АЮ, Остафийчук ВВ. Карцинома Меркеля: клиника, диагностика и лечение. Клінічна Онкологія. 2014;13(1):1–6. [Интернет]. Доступно на: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2014/04/341.pdf>. [Korovin SI, Kolesnichenko VA, Kukushkina MN, Palivets AYU, Ostafiychuk VV. [Merkel cell carcinoma: symptoms, diagnostics and treatment]. Clinical Oncology. 2014;13(1):1–6. [Internet]. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2014/04/341.pdf>. Russian.]
68. Казанцева ИА, Гуревич ЛЕ, Бобров МА. Редкие клинические наблюдения «комбинированных» карцином кожи у реципиентов аллотрансплантата трупной почки. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):367–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373. [Kazantseva IA, Gurevich LE, Bobrov MA. [Rare clinical cases of “combined” skin carcinomas in cadaver renal allograft recipients]. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(4):367–73. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373.]



Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a lecture with a brief overview of 19 cases and demonstration of two clinical observations

L.E. Gurevich¹ • E.E. Grishina¹

The lecture deals with epidemiology, clinical morphological and genetic characteristics of a rare aggressive neuroendocrine carcinoma of the skin, or Merkel cell carcinoma (MC). We describe the algorithms for the differential diagnosis of these tumors and their treatment approaches, and focus on the main unresolved issues, such as delayed and erroneous diagnosis, the search for new diagnostic markers and targets for the development of more effective treatment methods. We provide a brief clinical and morphological analysis of 19 own observations of MC in 10 men and 9 women aged 40 to 85 years (57.9% of the patients were above 60 years, 31.6% from 50 to 60 years, and 10.5%, below 50 years). In 42.1% of the cases, the tumors were located in the head, in 15.8% in the limbs, and in 15.8% in the trunk and soft tissues; in the rest of the cases the primary tumor location was not identified. Only in 4 cases MC was diagnosed immediately; in all other cases, the initial diagnoses had been wrong. The diagnosis of MC was established after the analysis of medical files, histological and immunohistochemical biopsy studies and was confirmed by immunohistochemistry. All the tumors were expressing synaptophysin, chromogranin A, CD56; in all cases except one, cytokeratin 20 of the dot-like type, type 2A somatostatin receptors in 66.7%, nuclear survivin in 100%, p53 in 88.9%, CD117 in 57.1%. To illustrate the topic, we present 2 clinical observations of MC. The first case was an 82-year old man who had been living for a long time in the territory with increased sun radiation. A bright red tumor developed on his left upper eyelid, becoming gigantic (5 cm in diameter) within 2 months and bleeding. Despite the radical excision of the tumor, at 2 months after the surgery he developed local recurrence and

metastases in regional lymph nodes. Thereafter, he underwent the orbital exenteration and lymphodissection of the affected lymph nodes. The second observation was a 63-year old man. At 10 years after he had had his renal transplant, he developed a mixed skin tumor on the anterior neck surface. The tumor was represented by MC and porocarcinoma with signs of squamous and sebaceous differentiation. These observations demonstrate MC rapid growth, its aggressive potential and such risk factors as prolonged high isolation and long-term drug immunosuppression after organ transplantation. **Conclusion:** At present, the rarity and low understanding of MC, its rapid growth, late diagnosis, aggressive biological potential and the lack of uniform treatment standards do not allow for cure in most such patients. The solution to the problem lies in the search for the cellular targets that would allow for the development of new effective targeted treatments for these aggressive tumors. In addition, integration of any results obtained in multicenter studies of the disease is essential.

Key words: skin tumors, Merkel cell carcinoma, clinical course, diagnosis, immunophenotype, relapse

For citation: Gurevich LE, Grishina EE. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a lecture with a brief overview of 19 cases and demonstration of two clinical observations. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(2):125–39. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-014.

Received 16 January 2020; revised 2 March 2020; accepted 6 March 2020; published online 27 March 2020

Larisa E. Gurevich – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Oncology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: larisgur@mail.ru

Elena E. Grishina – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Oncology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation