

РАК МЕРКЕЛЯ. ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Н.В. Васильев, А.А. Жеравин, Ю.И. Тюкалов

ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

Ключевые слова: карцинома Меркеля, факторы прогноза, гистологический субтип, дифференциальная диагностика, иммуногистохимическое исследование

Карцинома Меркеля — редкая и крайне агрессивная опухоль кожи, отличающаяся гистологическим многообразием, обуславливающим трудности морфологической диагностики. Оценка прогноза карциномы Меркеля является одной из приоритетных задач. Факторами прогноза выступают гистологические, иммуногистохимические, клинические характеристики опухоли.

Рак Меркеля — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой и один из наиболее агрессивных раков, возникающих в данном органе [1, 3, 4, 16, 29]. Стоит сказать, что смертность при раке Меркеля и меланоме составляет 33 и 15% соответственно [18]. Из существующих синонимов опухоли на сегодняшний день бытуют кожная мелкоклеточная недифференцированная карцинома, меркеломы. Из них первичная нейроэндокринная карцинома кожи — наиболее распространенная [15, 16, 18, 27].

Впервые данную опухоль описал Token в 1972 г. как вариант рака потовой железы, присвоив ей название «трабекулярная карцинома кожи» [27, 29]. В 1980 г. De Wolf-Peeters и соавторы предложили свою гипотезу гистогенеза и соответствующее нозологическое наименование — рак Меркеля [22]. Клетка Меркеля, впервые описанная немецким гистологом Ф.З. Меркелем в 1875 г. как специализированная клетка-орган, является элементом диффузной нейроэндокринной системы, располагается в базальном слое эпидермиса, в волосяных фолликулах, в слизистой оболочке полости рта, является механорецептором 1-го типа и обеспечивает осязательную функцию [15, 29]. Гистогенез рака Меркеля до сих пор не ясен [16]. Предположение о происхождении опухоли из клетки Меркеля, основанное на гистологическом, ультраструктурном и иммуногистохимическом сходстве, не нашло своего подтверждения [16, 27]. Существует точка зрения

о происхождении рака Меркеля из примитивной плюрипотентной эпидермальной клетки [27].

Встречаемость рака Меркеля в 100 раз реже меланомы [15]. Начиная с 1972 г. в мире описано около 2000 случаев этой опухоли [22]. Рак Меркеля может возникать в диапазоне от 7 до 104 лет, но чаще всего встречается в 7–8-м десятилетиях жизни, с пиком заболеваемости, приходящимся на возрастной период 65–69 лет [6, 16, 22, 29]. Лишь около 5% случаев зарегистрировано в возрасте до 50 лет [6, 19]. Весьма редки наблюдения рака Меркеля у детей. Частота возникновения среди мужчин и женщин приблизительно соотносится как 2:1 [16, 22]. От 3 до 19% карцином Меркеля проявляются метастатическим поражением, без обнаружения первичной опухоли [6].

В абсолютном большинстве случаев рак Меркеля возникает в коже [6]. Вне кожи встречаемость рака Меркеля составляет 0,78% [3]. По некоторым данным, первичное поражение кожных покровов достигает 97,6% [3]. При этом опухоль преимущественно локализуется на открытых для загара участках кожного покрова [6, 19]. Возникновение рака Меркеля в области головы и шеи составляет около 70%, при этом излюбленной локализацией является периорбитальная зона с распространением на кожу век — до 20% от всех случаев рака Меркеля, возникших в области головы и шеи [13, 16, 22, 24, 27]. В меньшей степени поражается кожа конечностей (10%), туловища (10%), ягодиц [1, 13, 16, 22, 27, 29]. Нередки случаи поражения слизистой оболочки полости рта, влагалища, вульвы и ее анатомических структур — большой половой губы, малых вестибулярных слизистых желез, бартолиниевой железы [3, 16, 29]. Представлены в литературе наблюдения первичного возникновения рака

Адрес для корреспонденции

Васильев Н.В.

E-mail: nv-vasilev@mail.ru

Меркеля в околоушной слюнной железе, пищеводе, мужских половых органах — в мошонке, половом члене, парауретральных железах [3, 7].

Макроскопически опухоль выглядит как подочно располагающееся образование в виде небольшого узла, уплотнения или возвышающейся куполообразной площадки розово-красного или красно-пурпурного цвета [6, 16, 19, 22]. Кожа над образованием, как правило, интактна, часто с наличием телеангиоэктазий, иногда с диспластическими изменениями [3, 6, 22]. Наличие изъязвления кожи над опухолью — явление достаточно редкое [6, 29]. Диаметр опухолевого образования может составлять от 0,2 до 20 см, однако в типичных случаях он равен 2 см и менее (81%) [6, 9, 22, 27]. Примечательно, что опухоль, располагающаяся в области головы и шеи, обычно меньше в размерах, чем при других локализациях [6]. На разрезе ткань опухоли серо-белого цвета, плотно-эластичной консистенции [16, 27]. Опухолевое образование обычно солитарное, хотя в части случаев может быть и множественным [11].

Патогенез рака Меркеля не ясен [29]. Однако такие факторы, как наличие полиомавируса, терапия ультрафиолетовым облучением, ряд патологических состояний, связанных с иммуносупрессией (СПИД, лимфома, трансплантация органов), ассоциированы с данной опухолью [3, 6, 7, 19, 29].

Рак Меркеля отличает скудость клинических проявлений, а зачастую и их отсутствие (88%) [22]. Англоязычный акроним AEIOU, сформированный начальными буквами пяти терминов, достаточно полно характеризует клинический «портрет» опухоли и включает в себе следующие характеристики: A (Asymptomatic) — бессимптомное течение, E (Expanding) — увеличение размеров опухолевого образования менее чем за 3 мес, I (Immunosuppression) — ослабление иммунитета, O (Older) — возраст больного более 50 лет, U (Ultraviolet) — подверженность ультрафиолетовому облучению пораженного опухолью участка кожи [29]. У 89% больных раком Меркеля из пяти перечисленных характеристик присутствуют три и более [27, 29].

Необходимостью объективной клинической оценки опухолевого процесса продиктовано подразделение его на клинические стадии. Впервые систему стадирования для рака Меркеля предложили Yiengpruksawan и соавторы (1991 г.) [27]. На сегодняшний день при клиническом стадировании опухоли используется схема MSKCC (Memorial-Sloan Kettering Cancer Center), опирающаяся на величину опухолевого узла и наличие/отсутствие метастазов: 1-я стадия — локализованная болезнь (опухоль менее 2 см в диаметре); 2-я стадия — локализованная болезнь (опухоль более 2 см в диаметре); 3-я стадия — наличие регионарных метастазов; 4-я стадия — наличие отдаленных метастазов [29].

Рецидивы опухоли, наблюдающиеся, по разным данным, от 25 до 44% случаев, возникают в течение первых 2 лет, при этом среднее время для развития рецидива составляет 9 мес [11, 15, 27]. Метастатический потенциал опухоли также высок: регионарное метастазирование наблюдается не менее чем в 25% случаев; отдаленные метастазы возникают почти в половине наблюдений (40–50%), а по некоторым данным, достигают 75% [11, 15]. Перечень органов-мишеней для метастатического поражения широк. Чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах (27–60%), в коже (9–30%), легких (10–23%), головном мозге (18%), костях (10–15%), печени (13%) [2, 22]. Описаны случаи метастазирования рака Меркеля в органы желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочная железа), в сердце, плевру, околоушную слюнную железу, яичко, предстательную железу, мочевой пузырь [2, 6]. При раке Меркеля отмечается высокая смертность. По разным данным, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляют 88, 72 и 55% соответственно [3].

Нередко развитие при раке Меркеля феномена полной спонтанной регрессии. Об этом свидетельствуют многие работы [27]. Данное явление предполагает как регрессию первичной опухоли, так и метастазов в лимфатические узлы. Феномен полной спонтанной регрессии проявляется исчезновением клинических доказательств наличия опухоли без осуществления какого-либо лечения, способного повлиять на опухоль [27]. Данный факт подтверждается морфологическим исследованием, констатирующим тотальную резорбцию опухолевой ткани и замещение ее пенистыми клетками. Зачастую данный процесс возникает внезапно и развивается в короткие сроки (1–3 мес), с трансформацией опухолевого узла в небольшое по величине пятно.

Обычно опухоль располагается в сетчатом слое дермы (до 70% случаев), реже — в сосочковом слое, в эпидермо-дермальной зоне, придатках кожи [16, 27, 29]. Интраэпидермальная локализация опухоли наблюдается всего в 10% наблюдений, в этом случае клетки опухоли имеют педжетоидный вид [6, 11, 15, 29].

Рак Меркеля подразделяется на три гистологических субтипа — промежуточный, мелкоклеточный, трабекулярный [29]. Некоторые исследователи выделяют четвертый субтип — смешанный [27]. Следует сказать, что цитотипические свойства опухолевой клетки во многом зависят от гистологического субтипа опухоли.

Наиболее типичный, с точки зрения морфологического строения, и наиболее часто встречаемый — промежуточный субтип ($\geq 50\%$) [6, 29]. Обычно исходит из эпителия придатков, по сравнению с другими субтипами при нем чаще наблюдается поражение эпидермиса [15]. Промежуточный субтип построен относительно мономорфными клетками,

как правило, округлой формы, малых размеров, со скудной цитоплазмой [29]. Ядра клеток однотипные, округло-овальной формы, с равномерно и густо распределенным грубодиспергированным или реже мелкозернистым хроматином, с плохо визуализируемым ядрышком [11, 29]. Ядра имеют четкую кариолемму, их величина приблизительно равна трем диаметрам малого лимфоцита (14–20 мкм) [3, 16, 27]. Опухолевые клетки образуют тесно сближенные крупные узелки, формирующие солидные поля с наличием трабекулярных структур по периферии [16, 27]. Зачастую наблюдаются фокальные некрозы опухолевой ткани [15].

Мелкоклеточный субтип рака Меркеля наиболее редкий из всех, построен мелкими клетками округлой формы со скудной цитоплазмой, с овальными гиперхромными однотипными ядрами, с отчетливым ядрышком, с иррегулярной кариолеммой [6, 27, 29]. Клетки формируют скопления, солидные поля, часто с «эффектом сдавления» клеток (*crush-syndrom*) [29].

Трабекулярный субтип образован округлыми и полигональными клетками малых размеров с обильной цитоплазмой, с центрально расположенным везикулярным ядром округлой формы, с неотчетливым ядрышком [29]. Клетки формируют органоидные, трабекулярные, тонкие лентовидные структуры, разделенные между собой тяжами стромы [6, 16, 27]. Опухолевые структуры зачастую прилежат к придаткам кожи [15].

Высокая митотическая активность является характерной микроскопической чертой рака Меркеля. Митотический индекс (количество митотических фигур в одном поле зрения гистологического среза опухолевой ткани при большом увеличении объектива микроскопа), составляющий более пяти единиц, по данным Bichakjian и соавторов (2007 г.), определяется в большинстве (80%) случаев [6]. Подобные результаты демонстрирует исследование Silva и соавторов (1984 г.), в котором наблюдения подразделялись на три категории в зависимости от значения митотического индекса (МИ): 1-я категория, составляющая 76% наблюдений, соответствовала МИ=4–9; 2-я категория (18% наблюдений) – МИ> 10, и в наблюдениях, вошедших в 3-ю категорию, МИ<3 (менее 5% от всех наблюдений) [27]. Кроме того, характерны для гистологической картины рака Меркеля спонтанные некрозы (48–60%), сосудистая инвазия (31–60%), перинеуральная инвазия (48%), десмоплазия окружающей дермы [6, 19, 29]. К непостоянным признакам микроскопического строения опухоли следует отнести лимфоидную интра- и перитуморальную инфильтрацию, псевдорозетки, одноклеточные некрозы, а также феномен Аззопарди [9, 20, 22, 27, 29]. Феномен Аззопарди, проявляющийся утолщением и интенсивным базофильным окра-

шиванием стенки сосудов опухоли, обусловленный инфильтрацией стенки ядерным материалом вследствие массивного распада опухолевых клеток, часто наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, что важно учитывать в дифференциальной диагностике [23, 27]. Изредка встречаются опухолевые клетки гигантских размеров с морфологией, аналогичной типичной клетке опухоли, но с наличием иррегулярной кариолеммы, и иногда с конволютивными ядрами [27].

В опухоли могут присутствовать явления дивергентной дифференцировки – сочетание типичной гистологической картины рака Меркеля с участками плоскоклеточной, меланоцитарной, лейомиоматозной ткани, с железистыми структурами, с формированием желез эккринного типа [27, 29]. При этом возможно наличие двух и более компонентов дивергентной дифференцировки одновременно – так, описан случай рака Меркеля с присутствием плоскоклеточной, железистой и меланоцитарной ткани [16].

Нередко сосуществование рака Меркеля с другим опухолевым процессом [22, 29]. Так, среди вторых опухолей фигурируют плоскоклеточный рак (*in situ*, инвазивный), меланома, базалиома, болезнь Боуэна, опухоли потовых желез, фибросаркома, хроническая лимфоидная лейкемия [22, 25, 27, 28]. В литературе представлены наблюдения синхронного-метахронного рака Меркеля и рака яичника, рака Меркеля и рака молочной железы [15].

При электронно-микроскопическом исследовании опухолевой клетки отмечается дольчатое ядро, тесное прилегание клеточной мембраны к ядру [6, 27]. Цитоплазма клетки скудная, с наличием плотных стержневых нейроэндокринных гранул диаметром 20–80 нм, располагающихся у цитолеммы, а также агрегатов промежуточных филаментов, находящихся вблизи ядерной мембраны [1, 22, 27]. В цитоплазме определяются пальцевидные вытяжения [6].

Среди генетических нарушений при раке Меркеля наиболее часто наблюдаются дистальная делеция 1p35–36 и утрата 13q14.3 [6, 16, 27]. Примерно в 40% случаев встречаются aberrации в коротком плече хромосомы 1(1p) [16, 27].

Как было сказано выше, диагностика рака Меркеля сложна [22, 29]. Отсутствие патогномоничных микроскопических характеристик создает объективные трудности для гистологической верификации опухоли, что диктует необходимость использования в диагностическом процессе иммуногистохимического метода. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют следующие антитела – Cytokeratin AE1/AE3, Pan-Cytokeratin, Cytokeratin 20, EMA, Chromogranin, Synaptophysin, NSE. Наиболее специфичным из эпителиальных маркеров является Cytokeratin 20, при этом его экспрессия отличается весьма харак-

терным признаком — цитоплазматическим dot-like окрашиванием опухолевых клеток.

Дифференциально-диагностический ряд сформирован в большинстве своем мелкокруглоклеточными опухолями. При дифференциальной диагностике рака Меркеля с мелкоклеточным раком легкого необходимо включение в иммуногистохимическую панель TTF-1, Cytokeratin 7; с лимфомой — CD45(CLA). При разграничении рака Меркеля и саркомы Юинга/PNET обязательно использование маркера CD99. Решающая роль для исключения меланомы отводится маркерам S100, Melan A, Tyrosinase.

Стандартным методом лечения при раке Меркеля является хирургический, при котором выполняется широкое иссечение опухоли с отступом от края опухолевого образования 2–3 см здоровой ткани [29]. При величине опухолевого узла более 2 см хирургический метод дополняется лучевой терапией [29].

Рак Меркеля отличает неблагоприятный исход. Это обстоятельство предопределяет востребованность в изучении превентивной оценки перспективы развития болезни, а также поиск характеристик и признаков, обладающих высокой информативностью, надежностью и способных максимально объективно оценивать прогноз онкозаболевания.

Клинические факторы. К неблагоприятным факторам относятся мужской пол больного, возраст более 60 лет, локализация опухоли в области головы и шеи, в области нижней конечности [22, 27, 29].

По данным Agon и соавторов (2011 г.), генито-уринарная локализация опухоли прогностически хуже, чем при карциноме, располагающейся в туловище [3].

Неблагоприятными клиническими факторами являются величина опухолевого образования (≥ 2 см), изъязвление опухоли [1, 15, 22, 26].

При обнаружении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла риск развития рецидива и отдаленного метастазирования опухоли в 19 раз выше [15, 22, 29].

Отягчающим прогност обстоятельством являются назначение в лечебных целях ультрафиолетового облучения, проведение иммуносупрессивной терапии больному, обусловленное трансплантацией органов [22, 27, 29]. В подобной ситуации имеет место более агрессивное течение заболевания с высокой (до 68%) частотой развития регионарных метастазов и высокой (до 56%) смертностью [22, 29].

Гистологические факторы. Структурный тип опухолевого роста — инфильтративный (диффузный) и узелковый типы. Оценка данного признака осуществляется на тотальном срезе опухоли при малом увеличении объектива микроскопа. Инфильтративный (диффузный) тип — не отграниченная опухоль, построенная рядами, трабекулами, тя-

жами и одиночно лежащими клетками. В случае сочетания узелкового и инфильтративного типов структурный тип опухоли квалифицируется как инфильтративный. Инфильтративный (диффузный) тип опухолевого роста является неблагоприятным фактором [1, 25]. Узелковый тип опухолевого роста — относительно хорошо отграниченная опухоль, построенная одним узелком и более. Узелковый тип опухоли — благоприятный фактор [1, 25].

Лимфоцитарная перитуморальная и/или интратуморальная инфильтрация. При перитуморальной инфильтрации лимфоидные элементы располагаются между опухолевым узлом и окружающей стромой, при интратуморальной лимфоциты диффузно инфильтрируют собственно опухолевую ткань [25]. Данный признак оценивается полуколичественным способом и в зависимости от своего значения подразделяется на три категории: отрицательный — отсутствие инфильтрации или наличие единичных лимфоцитов; невыраженный — имеет место фокальная интратуморальная инфильтрация или расположение лимфоцитов только на границе глубокого края опухолевого узла и подлежащей стромы; выраженный — диффузная интратуморальная инфильтрация или наличие перитуморальной инфильтрации по всему периметру опухолевого узла и окружающей стромы [25]. Данные исследований относительно этого признака разноречивы [15, 29]. По мнению Lombart и соавторов (2005 г.), Andea и соавторов (2008 г.), факт отсутствия лимфоидной инфильтрации позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе [1, 17]. Противоположной точки придерживаются Koljonen и соавторы (2006 г.), Rao и соавторы (2010 г.) [15, 25]. Результаты их исследований говорят о неблагоприятном исходе заболевания при выраженном значении критерия — наличии густого лимфоидного инфильтрата.

Наличие тучноклеточной перитуморальной и/или интратуморальной инфильтрации также является неблагоприятным фактором [5].

Толщина опухоли. Оценка данного признака осуществляется на тотальном срезе опухоли при малом увеличении объектива микроскопа, путем измерения расстояния (в мм) от зернистого слоя участка эпидермиса в проекции опухоли до самого глубокого края опухолевого узла [25]. Признак считается неблагоприятным, если толщина опухоли составляет более 10 мм [1, 25]. Толщина опухоли как прогностический фактор более значима, чем диаметр опухоли [25].

Лимфогемососудистая инвазия. Оценка признака возможна как: а) отсутствие инвазии; б) наличие инвазии; в) распространенная инвазия (обнаружение более 2 опухолевых эмболов) [1]. Наличие лимфогемососудистой инвазии является неблагоприятным фактором [16, 27, 29].

Митотический индекс (МИ). При определении данного критерия необходим выбор участка опухолевой ткани с наибольшей митотической активностью, производимый при среднем увеличении, в одном поле зрения которого при большом увеличении объектива микроскопа (площадь поля зрения = 0,174 мм) регистрируется количество митотических фигур. При значении МИ ≥ 10 данный критерий является неблагоприятным фактором [16, 25, 27, 29].

Гистологический субтип опухоли. Мелкоклеточный субтип прогностически неблагоприятен [24, 27]. Согласно Koljonen и соавторам (2006 г.), при промежуточном субтипе опухоли отмечается более агрессивное клиническое течение, нежели при трабекулярном [15, 16].

Инвазия опухоли в глубже лежащие ткани (жировая клетчатка, скелетные мышцы) является негативным фактором прогноза [1, 12, 21, 26, 29].

Наличие дивергентной дифференцировки в микроструктуре опухоли (эккринной, плоскоклеточной и т. д.) свидетельствует в пользу меньшей агрессивности течения заболевания [15].

Благоприятным фактором является наличие дистрофических изменений эластической ткани, формирующей перитуморальную строму в окружающей опухольный узел дерме, которые соответствуют картине солнечного эластоза и проявляются огрублением и утолщением волокнистых структур [1].

Иммуногистохимические факторы. Ядерная экспрессия опухольными клетками маркера Survivin отражает неблагоприятный исход заболевания — Kim и соавторы (2008 г.) отмечают высокую (до 50%) вероятность возникновения метастазов и смертность до 38% в течение 3 лет [14]. При цитоплазматической же экспрессии Survivin наблюдается высокая выживаемость [14].

Экспрессия p63 более чем в 10% опухолевых клеток является неблагоприятным фактором [29].

Положительная экспрессия маркера CD44 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [16, 29].

Прогностическое значение реакции опухолевых клеток с нейроэндокринным маркером Synaptophysin зависит от количества экспрессируемых опухолевых клеток: низкая ($\leq 10\%$ клеток) экспрессия ассоциирована с хорошим прогнозом; высокая ($> 10\%$) экспрессия связана с неблагоприятным прогнозом [10, 19].

При значении пролиферативного индекса (Ki-67) клеток опухоли выше 50% имеет место высокая частота возникновения рецидивов и метастазирования [19, 25, 29].

Положительные результаты дальнейших исследований, направленных на выявление и изучение дееспособности и прогностической ценности клинических, морфологических и иных характеристик данного новообразования, безусловно, будут важны. Это позволит не только обобщить и систематизи-

ровать уже разработанные факторы прогноза, но и сформулировать новые прогностические системы и модели, способные более эффективно решать вопросы прогноза опухолевого заболевания и в конечном итоге оптимизировать процесс лечения больных раком Меркеля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andea A.A., Coit D.G., Amin B., Busam K.J. Merkel Cell Carcinoma. Histologic Features and Prognosis. *Cancer*. 2008, v. 113, p. 2549-2558.
2. Anderson S.E., Beer K.T., Banic A., Steinbach L.S., Martin M., Friedrich E.E., Stauffer E., Vock P., Greiner R.H. MRI of Merkel Cell Carcinoma: Histologic Correlation and Review of the Literature. *American Journal of Radiology*. 2005, v. 185, p. 1441-1448.
3. Aron M., Zhou M. Merkel Cell Carcinoma of the Genitourinary Tract. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011, v. 135, p. 1067-1071.
4. Barkdull G.C., Healy J.F., Weisman R.A. Intracranial spread of Merkel cell carcinoma through intact skull. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2004, v. 113 (9), p. 683-687.
5. Beer T.W., Murray K. Mast cells have prognostic value in Merkel cell carcinoma. *Am. J. Dermatopathol.* 2008, v. 30 (1), p. 27-30.
6. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M., Wong S.L. Merkel Cell Carcinoma: Critical Review With Guidelines for Multidisciplinary Management. *Cancer*. 2007, v. 110, p. 1-12.
7. Cheuk W., Kwan M.Y., Suster S., Chan J.K.C. Immunostaining for Thyroid Transcription Factor 1 and Cytokeratin 20 Aids the Distinction of Small Cell Carcinoma From Merkel Cell Carcinoma, But Not Pulmonary From Extrapulmonary Small Cell Carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001, v. 125, p. 228-231.
8. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. 2009, 941 p.
9. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B. Jr., Ioffreda M., Miller J., Miller O.F. (Eds.). Atlas and Synopsis of Lever's. Histopathology of the skin. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2007, 470 p.
10. Fernandez-Figueras M.T., Puig L., Musulen E., Gilaberte M., Lerma E., Serrano S., Ferrandiz C., Ariza A. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2007, v. 20, p. 90-101.
11. Grant-Kels J.M. Color atlas of dermatopathology. Informa Healthcare USA, Inc. 2007, 439 p.
12. Heath M.L., Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma: If No Breslow, Then What? 2007. Wiley-Liss, Inc. *Journal of Surgical Oncology*. DOI 10.1002/jso.
13. Iavazzo C., Terzi M., Arapantoni-Dadioti P., Dertimas V., Vorgias G. Vulvar Merkel Carcinoma: A Case Report. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Medicine*. 2011, 2 p.
14. Kim J., McNiff J.M. Nuclear expression of survivin portends a poor prognosis in Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008, v. 21 (6), p. 764-769.
15. Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006, v. 4 (7), p. 1-11.
16. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon. 2006, 357 p.
17. Llobart B., Monteagudo C., López-Guerrero J.A., Carda C., Jorda E., Sanmartín O., Almenar S., Molina I., Martín J.M., Llobart-Bosch A. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005, v. 46 (6), p. 622-634.

18. Lotfinejad S.H., Afshar A.R. Merkel Cell Carcinoma. A case report and literature review. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. 2005, v. 15, p. 3, 91-94.
19. Majewska H., Biernat W. Merkel Cell Carcinoma Pathological and molecular aspects of diagnosis and clinical features. Pol. J. Pathol. 2010, v. 3, p. 117-123.
20. Morgan M.B., Hamill J.R. Jr., Spencer J.M. Atlas of Mohs and Frozen Section Cutaneous Pathology. Springer Science Business Media, LLC. 2009, 231 p.
21. Mott R.T., Smoller B.R., Morgan M.B. Merkel cell carcinoma. A clinicopathologic study with prognostic implications. J. Cutan. Pathol. 2004, v. 31, p. 217-223.
22. Nouri K. (Eds.). Skin Cancer. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008, 709 p.
23. Pritt B.S., Cooper K. The Azzopardi Phenomenon. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003, v. 127, p. 1231.
24. Raghavan D., Brecher M.L., Johnson D.H., Meropol N.J., Moots P.L., Rose P.G. (Eds.). Textbook of Uncommon Cancer Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd. 2006, 857 p.
25. Rao P., Balzer B.L., Lemos B.D., Liegeois N.J. et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Merkel Cell Carcinoma of the Skin. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, v. 134, p. 341-344.
26. Sandel H.D., Day T., Richardson M.S., Scarlett M., Gutman K.A. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? Laryngoscope. 2006, v. 116 (5), p. 791-795.
27. Smith P.D., Patterson J.W. Merkel Cell Carcinoma (Neuroendocrine Carcinoma of the Skin). Am. J. Clin. Pathol. 2001, v. 115 (Suppl 1), p. S68-S78.
28. Vieites B., Suárez-Peñaranda J.M., Delgado V., Vázquez-Veiga H., Varela J., Forteza J. Merkel Cell Carcinoma Associated with In situ and Invasive Squamous Cell Carcinoma. Acta Dermato-Venereologica. 2009, v. 89, p. 184-186.
29. Wong H.H., Wang J. Merkel Cell Carcinoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, v. 134, p. 1711-1716.

Статья поступила 12.01.2016 г., принята к печати 15.01.2016 г.
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

MERKEL CARCINOMA. CLINICAL BEHAVIOR AND PROGNOSTIC FACTORS

Vasiliev N.V., Zheravin A.A., Tiukalov U.I.

Tomsk Cancer Research Center

Key words: Merkelcarcinoma, prognosticfactors, histologicsubtype, differential diagnosis, immunohistochemistry

Merkel-cell carcinoma is a rare and highly aggressive skin cancer. It is characterized by a variety of histological subtypes and features that cause difficulties in morphological diagnosis. Estimation of Merkel-cell carcinoma prognosis is one of the priorities. Histological, immunohistochemical and clinical characteristics of the tumor are prognostic factors in Merkel-cell carcinoma.