

Rak neuroendokryny skóry (Merkla) – aktualne poglądy na patogenezę oraz metody leczenia

Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma): current views on pathogenesis and treatment

Beata Sosada, Ligia Brzezińska-Wcisło

Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przegl Dermatol 2011, 98, 429–434

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
rak z komórek Merkla, MCC,
poliomawirus, MCV.

KEY WORDS:
Merkel cell carcinoma, MCC,
polyomavirus, MCV.

Rak z komórek Merkla to rzadki neuroendokryny nowotwór skóry o agresywnym przebiegu, najczęściej zlokalizowany w skórze szczególnie narażonej na promieniowanie słoneczne – na głowie i szyi. Obserwuje się szybki wzrost zachorowalności na ten nowotwór, a jego patogenеза jest nadal nieznana. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, badania histopatologicznego oraz odczynów immunohistochemicznych. Odkrycie poliomawirusa związanego z komórkami Merkla oraz jego związek z rakiem z komórek Merkla może w istotny sposób przyczynić się do zrozumienia patogenезы tego nowotworu oraz wprowadzenia nowych metod terapeutycznych. Podstawą terapii nowotworu zaawansowanego miejscowo jest leczenie chirurgiczne z uzupełniającą radioterapią.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Beata Sosada
Klinika Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20-24
40-027 Katowice
e-mail: beatasosada@wp.pl

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, aggressive neuroendocrine skin cancer localized mostly on exposed, sun-damaged skin – on the head and neck. Although rapidly increasing incidence of MCC is observed, the pathogenesis of the tumour is unclear. Diagnosis is based on clinical and histopathological examination together with immunohistochemistry. Discovery of the Merkel cell polyomavirus and its association with Merkel cell carcinoma may significantly contribute to understanding of MCC pathogenesis and development of new methods of therapy. Surgery with adjuvant radiotherapy is the essential treatment of the localized disease.

WPROWADZENIE

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma* – MCC) to rzadki, neuroendokryny nowotwór skóry o różnorodnym obrazie klinicznym i bardzo agresywnym przebiegu, z dużą tendencją do nawrotów

miejscowych, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Po raz pierwszy MCC został opisany w 1972 roku przez Tokera jako nowotwór zawierający w komórkach ziarnistości neurosekrecyjne [1]. W badaniach obejmujących 12% populacji Stanów Zjednoczonych (program

Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER) wykazano, że zachorowalność na MCC wynosiła 0,24 na 100 000 osób rocznie, a od 1986 do 2001 roku wzrosła aż 3-krotnie [2, 3] i tendencja wzrostowa nadal się utrzymuje [4]. Zwiększenie częstości występowania MCC wiąże się z czynnikami środowiskowymi, głównie promieniowaniem ultrafioletowym typu A i B, oraz immunosupresją. Coraz szerzej stosowana diagnostyka immunohistochemiczna z pewnością również wpływa na zwiększającą się liczbę rozpoznawanych nowotworów neuroendokrynnych skóry. Pomimo wzrostu zachorowalności oraz prowadzenia coraz liczniejszych badań, patogenesa tego nowotworu nadal jest nieznaną. Ostatnie odkrycie wirusa *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV) może pomóc w zrozumieniu tak agresywnego przebiegu MCC [5]. Rak ten jest zasadniczo nowotworem, który występuje u ludzi w podeszłym wieku, a średni wiek jego występowania wynosi 69 lat [6–10].

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny MCC może być różnorodny. Najczęściej nowotwór występuje w postaci czerwono-siwej lub różowego guzka o spoistej konsystencji i gładkiej powierzchni, o średnicy mniejszej niż 2 cm, szybko powiększającego swoje rozmiary – w ciągu tygodni lub miesięcy. W późniejszych etapach choroby na powierzchni guza może się pojawiać owrzodzenie. W otoczeniu ogniska pierwotnego mogą występować teleangiektazje. Opisane zmiany często lokalizują się na skórze uszkodzonej działaniem promieniowania słonecznego. Najczęściej występujące cechy kliniczne charakteryzujące MCC określono akronimem AEIOU: A (ang. *asymptomatic*) – niebolesny, E (ang. *expanding rapidly*) – szybko się powiększający, poniżej 3 miesięcy, I (ang. *immunosuppression*) – immunosupresja, O (ang. *older than 50*) – u osób powyżej 50. roku życia, U (ang. *UV exposed sites*) – skóra narażona na promieniowanie ultrafioletowe. W największym dotychczas badaniu dotyczącym 195 pacjentów ze zdiagnozowanym MCC Heath i wsp. wykazali, że średnia wieku w tej grupie osób wynosiła 69 lat, prawie wszyscy badani byli rasy białej, a częstość występowania była nieco większa u mężczyzn (58,5%) [2]. W badaniu tym 89% pacjentów spełniało 3 lub więcej kryteriów AEIOU. Najczęstszą lokalizacją zmian były głowa i szyja (53%), rzadziej kończyny (35%), tułów oraz w mniej niż w 10% przypadków błony śluzowe jamy ustnej i narządów płciowych [2]. W obrębie głowy MCC najczęściej zajmuje powieki i okolice podoczołowe.

Rak z komórek Merkla szerzy się poprzez naczyńa chłonne i krwionośne, może dawać wznowy

miejscowe oraz przerzuty odległe. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, często stwierdzanych już w momencie rozpoznania, zależy od wielkości guza pierwotnego. Gdy wielkość guza przekracza 2 cm, przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych występują w 83% przypadków, natomiast gdy zmiana pierwotna jest większa, występuje tendencja do rozsiewu poprzez naczynia chłonne skóry oraz powstawania guzków satelitarnych. Przerzuty odległe obserwuje się w około 35% przypadków, a ich najczęstszą lokalizacją są skóra, wątroba, kości i mózg. W przeciwieństwie do innych nowotworów neuroendokrynnych, zaburzenia endokrynologiczne rzadko stanowią część objawów tej choroby [11]. W piśmiennictwie są doniesienia o spontanicznej regresji guza pierwotnego.

Opracowano trójstopniowy podział zaawansowania klinicznego MCC:

- I stopień – choroba zlokalizowana miejscowo (IA – zmiana ≤ 2 cm, IB – zmiana > 2 cm),
- II stopień – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych,
- III stopień – obecność przerzutów odległych.

Z doniesień w piśmiennictwie wynika, że 70–80% przypadków w momencie rozpoznania jest w I stadium zaawansowania, kolejno 10–30% w stadium II i 1–4% w stadium III.

ETIOPATOGENEZA

Komórki Merkla zostały po raz pierwszy opisane w 1875 roku przez Friedricha Merkla jako duże, jasne, owalne komórki występujące w warstwie podstawnej naskórka, mieszkach włosowych oraz błonie śluzowej. Komórki te wywodzą się z neuroektodermy, spełniają funkcje mechanoreceptorów typu I i są uważane za część rozproszonego układu neuroendokrynny [12]. Powstają one prawdopodobnie w następstwie asymetrycznego podziału komórkowego keratynocytów warstwy podstawnej naskórka, chociaż ich pochodzenie jest ciągle nieznaną. Morfologicznie komórki Merkla mają palczaste wypustki cytoplazmatyczne oraz złogi ziarnistości neuroendokrynnych w cytoplazmie [4]. Cechy komórek Merkla, tj. ziarnistości neuroendokrynne, włókna nerwowe oraz ekspresja CK20, obecne są również w komórkach rakowych i dlatego uważa się, że punktem wyjścia MCC są właśnie komórki Merkla.

Etiologia MCC jest nadal niewyjaśniona, mimo publikowanych ostatnio wyników wielu badań. Wykazano, że nowotworzenie wiąże się z zahamowaniem apoptozy zarówno na drodze wewnętrznej, jak i zewnętrznej, a bardzo szybki wzrost MCC łączy się z zaburzeniami w obrębie różnych receptorów czynników wzrostu. W MCC opisano

liczne mutacje chromosomalne, z których najczęstszą okazała się delecja ramienia krótkiego na chromosomie 1 (1p36). Aberracje strukturalne były obecne w ponad 40% przypadków. Delecje ramienia krótkiego na chromosomie 1 opisywano również w przypadkach czerniaka złośliwego oraz *neuroblastoma* [13]. Przypuszcza się, że gen supresorowy raka jest zlokalizowany właśnie na 1p i dlatego jego brak odgrywa rolę w patogenezie MCC. Pomimo opisanych już licznych anomalii cytogenetycznych oraz mutacji czynników regulujących wzrost i apoptozę, dokładna patogeneza MCC jest nadal nieznaną.

Odkryty przez Fenga i wsp. w 2008 roku *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV lub MCV) obecny w 8 na 10 guzów MCC [5] stał się celem licznych badań prowadzonych w celu wyjaśnienia patogenezy MCC. Poliomawirusy to dwuniciowe wirusy DNA, które można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa obejmuje wirusy powiązane z małpim wirusem SV40 (ang. *simian virus 40*), drugą stanowią wirusy przypominające myszy poliomawirus (ang. *murine polyoma virus* – MuPyV) i podobne ssacze wirusy (w tym MCPyV), a trzecia to ptasie poliomawirusy. W rodzinie *Polyomaviridae* znane są 4 wirusy mające bezpośredni związek z nowotworzeniem: *Polyomavirus hominis 1* (BKV), JCV, KIV oraz WUV. Według ostatnich badań do grupy ludzkich wirusów należy również zaliczyć MCV, który często stanowi przyczynę infekcji dróg oddechowych i jest obecny w wydzielinie oskrzeli, co sugeruje kropelkową drogę jego przenoszenia [14, 15]. W badaniu populacyjnym wykazano, że wirusem MCV może być zainfekowana 15% ludności [16].

Z badań *in vitro* wynika, że proces nowotworzenia MCC zależy od MCV. Poliomawirusy kodują onkoproteiny, tzw. duże antygeny T (ang. *large T* – LT), powodujące powstawanie nowotworów na modelach zwierzęcych [17]. Większość badań dotyczy LT małpiego wirusa SV40, wpływającego na cykl życiowy komórek gospodarza przez interakcję z genem supresorowym p53 oraz genem supresorowym *retinoblastoma* (Rb). Uważa się, że pobudzenie przez wirus cyklu komórkowego przy udziale LT, który skraca się pod wpływem mutacji genetycznej, odgrywa wiodącą rolę w działaniu onkogennym poliomawirusów. Replikacja wirusa przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie wczesne geny kodują duże i małe antygeny T, które – wiążąc się z białkami gospodarza – wpływają na komórki w fazie S, co ułatwia replikację wirusa. W drugim etapie geny późne kodują elementy otoczki wirusa i blokują lizę komórki gospodarza [18]. Wirus może wnikać w różne miejsca genomu, jednak zawsze utrzymuje tę samą pozycję we wszystkich komórkach nowotworowych oraz w przerzutach. Stanowi to dowód na zapoczątkowanie transformacji nowotworowej

komórek w następstwie integracji wirusa z genomem gospodarza. Czynniki ryzyka, tj. promieniowanie ultrafioletowe oraz promieniowanie jonizujące, mogą mieć wpływ na powstawanie mutacji genu kodującego antygen T [17]. Znaczna część mutacji w tym genie jest podobna do mutacji obserwowanych w komórkach uszkodzonych promieniowaniem ultrafioletowym. Podobieństwo to może również sugerować konieczność jednoczesnego działania dwóch czynników – promieniowania ultrafioletowego oraz MCV, niezbędnych do rozwoju MCC. W grupie pacjentów leczonych z powodu łuszczyca promieniowaniem ultrafioletowym typu A lub metodą fotochemioterapii klasycznej z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. *psoralen ultraviolet A* – PUVA) obserwowano również wzrost wskaźnika zachorowalności w porównaniu z populacją ogólną. Obserwacje te wymagają jednak dalszych badań.

Zależność między MCC a współistnieniem infekcji MCV tłumaczy zwiększenie częstości zachorowania na MCC u pacjentów z obniżoną odpornością, szczególnie komórkową. Zależność ta może być podobna do tej występującej między mięsakiem Kaposiego a zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki (HHV-8). Najliczniejszą grupą chorych poddawanych immunosupresji są osoby po przeszczepieniach narządowych. W piśmiennictwie jednak nie ma również doniesień na temat występowania przypadków MCC po leczeniu immunosupresyjnym stosowanym z innych przyczyn. Przykładem może być 68-letnia kobieta leczona przewlekłe azatiopryną oraz prednizolonem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów [19]. Lekami immunosupresyjnymi o udowodnionym wpływie na występowanie MCC są m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Wykazano też większy wpływ długości terapii niż dawki leku na rozwój MCC [19, 20]. Dotychczas w piśmiennictwie opisano około 600 przypadków MCC, z których 67 obserwowano u chorych po przeszczepach narządowych [21–23]. Pomimo że występowanie MCC jest rzadkie, częstość zachorowania na ten nowotwór potroiła się w ostatnich 20 latach – z 500 na 1500 przypadków rocznie [24, 25]. Potencjalna przyczyna infekcyjna MCC daje nadzieję na opracowanie profilaktyki tego złośliwego nowotworu i leczenia z zastosowaniem szerepienek.

DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA ORAZ IMMUNOHISTOCHEMICZNA

Komórki MCC rozwijają się w skórze właściwej, zajmując często także tkankę podskórną. Naskórek natomiast zwykle pozostaje niezmienny, jednak

sporadycznie można dostrzec śródnaskórkowy wzrost pagetoidalny. W obrazie mikroskopowym przeważają małe, nisko zróżnicowane, bazofilne komórki (ang. *small blue cell cancer*) kształtu okrągłego lub owalnego. Jądro komórkowe z rozproszoną chromatyną, tzw. jądro pęcherzykowate, zawiera zwykle dwa lub trzy niezbyt wyraźne jąderka. Widoczne są liczne figury podziału mitotycznego, rzadziej ciała apoptotyczne i ogniska martwicy. W zaawansowanych postaciach obserwuje się naciekanie naczyń krwionośnych i chłonnych. Drobne komórki najczęściej mają postać luźnych pasm lub gniazd (odmiana pośrednia), mogą występować również w postaci rozproszonej (odmiana drobnokomórkowa) lub w postaci delikatnych pasm układających się w sposób beleczkowaty lub pseudogruczołowy, obecnych głównie na obwodzie zmiany (odmiana beleczkowata) [26]. Rozpoznanie morfologiczne MCC wymaga przede wszystkim wykonania badań immunohistochemicznych. Raka z komórek Merkla wyróżnia ekspresja cytokeratyny 20 (CK20), która okazała się dość specyficzna dla tego nowotworu, dając charakterystyczny wzór grudek okołojądrowych. Stwierdza się również dodatnie reakcje z markerami neuroendokrynnymi, głównie enolazą swoistą dla nowotworów (NSE), chromograniną A oraz synaptofizyną, białkiem neurofilamentowym (NFE) i antygenem Leu-7. W różnicowaniu MCC z rakiem drobnokomórkowym płuc pomocne są CK20 oraz czynnik transkrypcyjny tarczycy 1 (TTF-1), występujący w tym drugim nowotworze. Z kolei ujemne reakcje z białkiem S-100 i HMB-45 oraz antygenem pan-leukocytarnym (LCA, CD45) pozwalają odróżnić MCC odpowiednio od czerniaka i chłoniaka [26, 27]. Ocena za pomocą mikroskopu elektronowego pozwala stwierdzić ziarnistości neurosekrecyjne, których nie można uznać za cechę swoistą, gdyż obserwowano je również w rakach gruczołów potowych oraz rakach podstawnokomórkowych. Za histopatologiczne czynniki ryzyka uznaje się ponad 10 mitoz w polu widzenia oraz reakcje z markerami p63 i CD44 [10].

RÓŻNICOWANIE

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić czerniaka bezbarwnikowego, niezróżnicowanego raka płaskonabłonkowego oraz ziarniniaka naczyniowego. Histopatologicznie natomiast komórki raka neuroendokrynnego przypominają komórki podstawne, są jednak bardziej owalne lub okrągłe, zwykle nie łączą się ze sobą i nie są powiązane z keratynocytami. Komórki MCC należy różnicować z innymi rozrostami drobnokomórkowymi, takimi jak chłoniaki, przerzuty *neuroblastoma*, rak owsianokomórkowy oskrzela lub narządowy rak neuroendokrynnny, oraz z rozrostami z komórek bazaloidalnych (rak podstawnokomórkowy, nowotwory przydatków skóry). Dokładne informacje kliniczne oraz badania immunohistochemiczne, szczególnie oznaczanie swoistego CK20, są przydatne do ustalenia prawidłowego rozpoznania (tab. I).

LECZENIE I ROKOWANIE

Rak z komórek Merkla jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu. Mimo radykalnego leczenia chirurgicznego oraz uzupełniającej radioterapii, będącej obecnie standardem leczenia MCC, dochodzi do jego nawrotu bądź rozsiewu. Opisany powyżej trójstopniowy podział zaawansowania klinicznego MCC okazał się pomocny w rokowaniu oraz ujednoczeniu metod leczenia. Najprościej ujmując, chorzy na MCC w I i II stopniu leczenia są radykalnie, natomiast w stopniu III stosuje się leczenie paliatywne. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badanie fizykalne, badanie ultrasonograficzne zmiany nowotworowej i regionalnego spływu chłonki, badanie metodą tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej (w celu wykluczenia przerzutów odległych) oraz biopsję. W zależności od obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań wskazana może okazać się również limfoscintygrafia, śródoperacyjna biopsja węzła wartow-

Tabela I. Diagnostyka immunohistochemiczna różnicująca MCC od innych rozpoznań

Table I. Immunohistochemical diagnosis differentiating MCC from other tumours

Rozpoznanie	CK20	Chromogranina	NF	S-100	CD45	CD56	TdT	CD99	CD117	TTF-1
rak z komórek Merkla (MCC)	+	+	+			+	+/-	+/-	+/-	
rak drobnokomórkowy	+/-	+				+/-			+/-	+
czerniak złośliwy				+		+/-		+/-	+/-	
rozrosty hematologiczne					+	+	+		+	
guz Ewinga								+		

CK20 (cytokeratine 20) – cytokeratyna 20, NF (neurofilament) – neurofilament, TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) – końcowa transferaza deoksy-nukleotydu, TTF-1 (thyroid transcription factor 1) – tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1

nika lub pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET) [28, 29].

Podstawową metodą leczenia MCC w stadium zaawansowania I i II jest postępowanie chirurgiczne. W I stopniu zaawansowania należy usunąć zmianę z 2–3-centymetrowym marginesem zdrowych tkanek. Zachowanie takiego marginesu niejednokrotnie nie jest możliwe, szczególnie w przypadku lokalizacji okołoooczdolowej nowotworu. Wówczas stosuje się możliwie najszerszy margines z uzupełniającą radioterapią. Z doniesień wynika, że zachowanie marginesów mniejszych niż 2,5 cm w nowotworach zlokalizowanych na twarzy przyczynia się do 2-krotnego wzrostu odsetka wznów miejscowych, zwłaszcza w porównaniu z guzami w obrębie kończyn. Po leczeniu radykalnym częstość wystąpienia wznów miejscowych szacuje się na 39%, a wznów regionalnych – na 46% [28]. W licznych badaniach wykazano poprawę rokowania po uzupełniającej radioterapii okolicy zmiany oraz lokalnych węzłów chłonnych.

W II stopniu zaawansowania stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz radioterapię adiuwantową w dawce 50–60 Gy w przypadku zachowania właściwych marginesów lub 60–70 Gy, gdy marginesy są mniejsze niż 3 cm lub zawierają utkanie nowotworu. W tej drugiej sytuacji niektóre ośrodki zalecają chemioterapię. Gdy radykalne wycięcie zmiany nie jest możliwe, wskazane jest również zwiększenie dawki do 60–75 Gy, w skojarzeniu ze śródtkankową brachyterapią [30, 31]. Schemat chemioterapii jest podobny jak przy leczeniu raka drobnokomórkowego płuc. Najczęściej stosuje się etopozyd z cisplatyną lub karboplatiną, winkrystynę z prednizolonem oraz cyklofosfamid z doksorubicyną lub epirubicyną [27].

W III stopniu zaawansowania leczenie ma charakter jedynie paliatywny. Wykorzystuje się chemioterapię oraz radioterapię paliatywną, zarówno zaawansowanych zmian skórnych, jak i odległych przerzutów.

Po chirurgicznym wycięciu zmiany zaleca się kontrolę blizny pooperacyjnej oraz palpacyjną ocenę regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku ich powiększenia wskazane jest wykonywanie kontrolnego badania ultrasonograficznego (USG) co 6 tygodni w pierwszym roku po zabiegu, co 3 miesiące w drugim roku oraz co 6 miesięcy przez następne 3 lata. Badania rentgenograficzne klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej powinno się wykonywać co roku [26].

Rokowanie w MCC jest bardzo niekorzystne. W stadium I choroby przeżycie 5-letnie wynosi 64%, w stadium II szacuje się je na 47%, a chorzy w stadium III przeżywają średnio 9 miesięcy [28]. Do cech niekorzystnych rokowniczo zalicza się: średnicę guza powyżej 2 cm, lokalizację guza na kończynach,

zajęcie węzłów chłonnych, płeć męską, zaawansowany wiek pacjenta, immunosupresję oraz zwiększoną ekspresję Ki-67.

PODSUMOWANIE

Rak z komórek Merkla występuje rzadko w porównaniu z innymi niemelanocowymi nowotworami skóry, dlatego jego etiopatogeneza nadal nie jest do końca zbadana. Największe nadzieje pokłada się w prowadzonych badaniach nad jego etiologią infekcyjną, której potwierdzenie uzasadniałoby wprowadzenie szczepionki chroniącej przed nowotworem. Miałaby ona zastosowanie szczególnie u chorych po przeszczepach narządowych ze względu na wcześniejszy wiek zachorowania, szybszy przebieg oraz gorsze rokowanie związane z MCC.

Piśmiennictwo

1. **Toker C.:** Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972, 105, 107-110.
2. **Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Peñas P.F. i inni:** Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOV features. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 375-381.
3. **Eng T.Y., Boersma M.G., Fuller C.D., Goytia V., Jones W.E., Joyner M. i inni:** A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007, 30, 624-636.
4. **Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M. i inni:** Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007, 110, 1-12.
5. **Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.:** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1099.
6. **Lemos B., Nghiem P.:** Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 2100-2103.
7. **Gawęcki W., Wierzbicka M., Kaczmarek J., Żurawski J., Szyfter W.:** Rak z komórek Merkla w śliniance przyusznej – przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. *Otolaryngol Pol* 2007, 61, 724-729.
8. **Agelli M., Clegg L.X.:** Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 832-841.
9. **Medina-Franco H., Urist M.M., Fiveash J., Heslin M.J., Bland K.I., Beenken S.W.:** Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001, 8, 204-208.
10. **Kohler S., Kerl H.:** Merkel cell carcinoma [w:] *Pathology and genetics of skin tumors*. P. Le Boit, G. Burg, D. Weedon (red.). IARC Press, Lyon, 2006, 272-273.
11. **Poulsen M.:** Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004, 5, 593-599.
12. **Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I., Karkavelas G., Papadimitriou C.S.:** Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 2006, 28, 99-104.
13. **Van Gele M., Boyle G.M., Cook A.L., Vandansompele J., Boonefaes T., Rottiers P. i inni:** Gene-expression profiling

- reveals distinct expression patterns for classic versus variant Merkel cell phenotypes and new classifier genes to distinguish Merkel cell from small-cell lung carcinoma. *Oncogene* 2004, 23, 2732-2742.
14. **Bialasiewicz S., Lambert S.B., Whiley D.M., Nissen M.D., Sloots T.P.:** Merkel cell polyomavirus DNA in respiratory specimens from children and adults. *Emerg Infect Dis* 2009, 15, 492-494.
 15. **Goh S., Lindau C., Tiveljung-Lindell A., Allander T.:** Merkel cell polyomavirus in respiratory tract secretions. *Emerg Infect Dis* 2009, 15, 489-491.
 16. **Viscidi R.P., Shah K.V.:** Cancer. A skin cancer virus? *Science* 2008, 319, 1049-1050.
 17. **Shuda M., Feng H., Kwun H.J., Rosen S.T., Gjoerup O., Moore P.S. i inni:** T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105, 16272-16277.
 18. **Houben R., Schrama D., Becker J.C.:** Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol* 2009, 18, 193-198.
 19. **Gooptu C., Woollons A., Ross J., Price M., Wojnarowska F., Morris P.J. i inni:** Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997, 137, 637-641.
 20. **Matichard E., Descamps V., Grossin M., Genin R., Bouvet E., Crickx B.:** Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002, 146, 671-673.
 21. **Buel J.F., Trofe J., Hanaway M.J.:** Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transpl Proc* 2002, 34, 1780-1781.
 22. **Williams R.H., Morgan M.B., Mathieson I.M., Rabb H.:** Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient: increased incidence? *Transplantation* 1998, 65, 1396-1397.
 23. **Sterry W., Paus R., Burgdorf W.H.C.:** *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009, 312-313.
 24. **Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.:** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1100.
 25. **Miller R.W., Rabkin C.S.:** Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8, 153-158.
 26. **Bieniek A., Cisło M.:** Rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma). [w:] *Nowotwory skóry. Klinika, patologia, leczenie*. A. Bieniek, M. Cisło, A. Jankowska-Konsur (red.). Galaktyka, Łódź, 2008, 199.
 27. **Suarez C., Rodrigo J., Ferlito A., Devaney K.:** Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2004, 40, 773-779.
 28. **Ziółkowska E., Pietrusińska E., Biedka M., Weiss-Rostkowska W., Makarewicz R.:** Rak z komórek Merkla - neuroendokryny rak skóry, postępowanie. *Onkol Prakt Klin* 2008, 4, 141-144.
 29. **Wasserberg N., Feinmesser M., Schachter J., Fenig E., Gutman H.:** Sentinel-node guided lymph-node dissection for Merkel cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25, 444-446.
 30. **Roeder F., Krempien R., Sterzing F., Funk A., Treiber M., Debus J. i inni:** Radiotherapy for localized and advanced Merkel cell carcinoma of the skin: a single institution case series. *Eur J Dermatol* 2007, 17, 229-233.
 31. **Clark J.R., Veness M.J., Gilbert R., O'Brien C.J., Gullane P.J.:** Merkel cell carcinoma of head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007, 29, 249-257.

Otrzymano: 26 IV 2011 r.

Zaakceptowano: 8 VI 2011 r.