

## Rak z komórek Merkla, ze szczególnym uwzględnieniem chorych leczonych immunosupresyjnie

Monika Głombiowska<sup>1</sup>, Beata Imko-Walczuk<sup>1</sup>, Janusz Jaśkiewicz<sup>2</sup>,  
Wojciech Biernat<sup>3</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>4</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>4</sup>,  
Waldemar Placek<sup>5</sup>

*Rak z komórek Merkla jest bardzo złośliwym, neuroendokrynnym nowotworem skóry. Zachorowania na MCC są rzadkością i szacuje się je na 0,23/100 000 ludności rasy białej. W większości przypadków występuje u osób starszych, średnia wieku oceniana jest na 69 lat. MCC lokalizuje się najczęściej w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, niemal w połowie przypadków na twarzy i szyi. Klinicznie nowotwór objawia się jako czerwonosinawy guzek o gładkiej powierzchni z licznymi teleangiektazjami. W grupie szczególnego ryzyka zachorowania na ten nowotwór znajdują się pacjenci poddani przewlekłej immunosupresji, głównie chorzy po przeszczepieniach narządowych. W literaturze istnieją doniesienia na temat roli wirusa, należącego do poliomawirusów, w etiopatogenezie MCC. Wirus ten nazwano Merkel cell polyomavirus (MCPyV lub MCV).*

*W pracy przedstawiono najnowsze doniesienia na temat etiopatogenezy raka z komórek Merkla. Przeanalizowano również opisywane w literaturze różnice pomiędzy MCC występującym u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u osób bez zaburzeń immunologicznych.*

### Merkel cell carcinoma in patients on long-term immunosuppressive treatment

*Merkel cell carcinoma is a rare form of skin cancer of neuroendocrine origin that has been described as one of the most aggressive cutaneous malignancies. The annual incidence is estimated to be 0.23 per 100,000 in the white population. Most cases occur in elderly people, the average age being 69 years. MCC is most common in sun-exposed areas, with nearly 50% of lesions developing within the head and neck. It typically appears as a red-blue nodule with a shiny surface, often with overlying teleangiectasiae. One of the most important etiological factors is long-term immunosuppression, mainly in organ transplant recipients. Nowadays it is speculated that previously unknown polyomavirus - Merkel cell polyomavirus (MCV) - can be another probable etiologic agent of the disease.*

*This paper presents the latest data on the pathogenesis of Merkel cell carcinoma and analyses the differences between MCC occurring in patients undergoing immunosuppressive treatment and MCC developing in immunocompetent patients.*

**Słowa kluczowe:** rak z komórek Merkla, immunosupresja, przeszczepienie narządu, poliomawirus

**Key words:** Merkel cell carcinoma (MCC), immunosuppression, organ transplantation, polyomavirus

### Nazewnictwo i definicja

Rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC), opisywany w literaturze również jako rak neuroendokrynnny skóry (*neuroendocrine carcinoma of the skin*), rak beleczkowaty (*carcinoma trabeculare*) lub *cutaneous APUD-oma*, jest bardzo złośliwym, neuroendokrynnym nowotworem skóry. Nazwa komórek Merkla pochodzi od nazwiska Friedricha Sigmunda Merkla, który w 1875 r. opisał zidentyfikowaną przez siebie komórkę naskórka, pozbawioną dendrytów i niewytwarzającą keratyny, którą nazwał komórką dotykową [1]. W 1978 r. Tang i Toker wykryli w komórkach raka beleczkowatego skóry ziarnistości neurosekrecyjne, co zmieniło poglądy badaczy na jego histogenezę. Istnieje również pogląd, że rak z komórek Merkla wywodzi się z pierwotnych skórnych komórek

<sup>1</sup> Oddział Dermatologii  
Pomorskie Centrum Traumatologii  
im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Katedra Patomorfologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup> Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup> Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą  
Płciową i Immunodermatologii  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

pnia, mogących różnicować się w kierunku komórek neuroendokrynych [2, 3].

## Epidemiologia

Zachorowania na MCC są rzadkością i wynoszą 0,23/100 000 ludności rasy białej i 0,01/100 000 rasy czarnej [3-6]. Większość przypadków występuje u osób w starszym wieku, średnia wieku oceniana jest na 69 lat [2, 4, 7]. MCC występuje 2,3:1 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [8].

## Etiopatogeneza

Za główne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu uważa się: ekspozycję na promieniowanie słoneczne, promieniowanie UVA, np. u chorych na łuszczycę leczonych PUVA-terapią, kontakt z arsenem oraz stany niedoborów immunologicznych (po zabiegach przeszczepienia narządów, u chorych zakażonych wirusem HIV oraz po przebytej radioterapii) [1, 2, 9-11]. MCC często współistnieje z chorobami nowotworowymi takimi jak: choroba Hodgkina, chłoniak B-komórkowy, przewlekła białaczka limfatyczna, rak piersi, rak jajnika, rak pęcherza moczowego i rak krtani [2].

Znaczny wzrost częstości występowania raka z komórek Merkla u chorych w stanie immunosupresji może wskazywać na infekcyjne tło tego schorzenia [12]. W literaturze istnieją doniesienia na temat roli wirusa, należącego do poliomawirusów, w etiopatogenezie MCC. Wirus ten nazwano *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV lub MCV).

Poliomawirusy to wirusy DNA, które można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa obejmuje wirusy powiązane z małpim wirusem SV40 (*simian virus 40*, SV40), drugą stanowią wirusy przypominające mysie poliomavirus (*murine polyoma virus* – MuPyV), a trzecią ptasie poliomawirusy. Niektóre poliomawirusy wywołują nowotwory u zwierząt, kilka z nich może powodować infekcje u ludzi (BKV, JCV, KIV, WUV). Ludzkie poliomawirusy są szeroko rozpowszechnione, szacuje się, że kontakt z wirusem BK i JC miało 70-90% populacji [13]. Do grupy ludzkich wirusów, w świetle ostatnich badań, dołączyć należy również wirusa MCV, który jest częstą przyczyną infekcji u starszych dzieci i dorosłych. Znajduje się go w wydzielinie z oskrzeli, co sugeruje kropelkową drogę jego przenoszenia [14, 15].

W literaturze istnieje zaledwie kilka badań wskazujących na rolę wirusa MCV w etiopatogenezie raka z komórek Merkla. Badanie przeprowadzone przez grupę Changa i Moore'a wykazało, że u 8 z 10 pacjentów chorujących na MCC wykryto wirus MCV [16]. Kolejne badania dały podobne wyniki – wirusa wykryto w 30 z 39 zbadanych nowotworów w ośrodku niemieckim oraz w 8 z 9 w ośrodku francuskim [17, 18]. Badania populacyjne grupy zdrowej nie wykazały tak częstego zakażenia wirusem MCV (wirusem MCV może być zainfekowane około 15% zdrowej populacji) [19]. Wyniki przeprowadzonych badań zdecydowanie sugerują wpływ wirusa MCV na

powstawanie raka z komórek Merkla, jednak fakt występowania nowotworu również u chorych niezainfekowanych pozwala wnioskować o wieloczynnikowej etiologii tego schorzenia.

Z badań *in vitro* wynika, że proces nowotworzenia w MCC, zależny od wirusa MCV, zależy w dużym stopniu od mutacji genetycznej, skracającej strukturę dużego antygenu T wirusa (*large T*, LT) [20]. W tkankach zakażonych MCV poza nowotworem stwierdza się zachowanie struktury LT, co powoduje replikację wirusa z ewentualnym rozpoznaniem i eliminacją zakażonych komórek przez układ immunologiczny. W komórkach nowotworu mutacja LT uniemożliwia wirusowi możliwość replikacji, jednak struktura domeny tego białka, łącząca się z białkiem *retinoblastoma* (Rb) gospodarza, jest zachowana i warunkuje zakłócenie regulacji procesu proliferacji zakażonych komórek [20]. U różnych pacjentów wirus może wnikać w inne miejsca genomu, jednak zawsze utrzymuje tę samą pozycję, zarówno we wszystkich komórkach nowotworowych, jak i w przerzutach. Dowodzi to, że integracja wirusa z genomem gospodarza zapoczątkowuje transformację nowotworową komórek. Spora część mutacji w genie kodującym antygen T wygląda jak uszkodzenia powstałe w wyniku działania UV, co może wyjaśniać konieczność jednoczesowego zadziałania dwóch czynników (promieniowania UV i wirusa MCV), niezbędnych do rozwoju MCC.

Przypuszczenia te pozostają jednak w dalszym ciągu hipotetyczne. Potencjalne infekcyjne tło schorzenia może dawać nadzieję na opracowanie profilaktyki i terapii tego złośliwego nowotworu, z zastosowaniem szczepionek.

## Lokalizacja

MCC lokalizuje się głównie w miejscach narażonych na promieniowanie słoneczne, tj. w okolicach głowy i szyi (49%), na kończynach (45%) i na tułowiu (15%) [21]. W obrębie głowy MCC najczęściej zajmuje powieki i okolice nadoczodołowe [2]. Zaobserwowano również przypadki występowania raka na błonach śluzowych jamy ustnej i nosa oraz narządów płciowych, co świadczyć może o występowaniu innych, nieznanych dotychczas czynników ryzyka [22].

## Objawy kliniczne

MCC charakteryzuje się szybkim tempem wzrostu (w przebiegu tygodni lub miesięcy), w wyniku którego tworzy się kopulasty, czerwonosinawy guzek o spójnej konsystencji i o gładkiej lśniącej powierzchni. W późniejszych etapach choroby na powierzchni guzka może pojawić się owrzodzenie. Wielkość zmian zazwyczaj nie przekracza 2 cm. Wokół ogniska pierwotnego występują liczne teleangiektazje [1, 2, 4, 23]. Rak z komórek Merkla szerzy się drogą naczyń chłonnych i krwionośnych, może dawać wznowy miejscowe (najczęściej w ciągu pierwszego roku choroby) i przerzuty odległe. Występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, które w 50% przypadków są obecne już w momencie rozpoznania,

zależy od wielkości guza pierwotnego. W przypadkach, w których wielkość zmiany pierwotnej przekracza lub wynosi 2 cm, przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych występują w 83% przypadków [2]. Zmiany poniżej 20 mm wykazują tendencję do rozsiewu drogą naczyń chłonnych skóry, z tworzeniem licznych guzków satelitarnych. Przerzuty odległe występują w około 35% przypadków, a ich lokalizacja dotyczy głównie skóry, wątroby, kości i mózgu. Rzadziej zajmują one szpik kostny, opłucną, trzustkę, jądra, pęcherz moczowy i żołądek [2, 24]. W literaturze opisuje się też przypadki spontanicznych regresji guza pierwotnego, nawet w 10-20% przypadków [1, 2, 4, 6].

### Obraz histopatologiczny

MCC rozwija się w skórze właściwej, często zajmując także tkankę podskórną, natomiast naskórek zwykle pozostaje bez zmian; w 10% przypadków można stwierdzić szerzenie śródnaskórkowe nowotworu (rozrost pagetoidalny). W obrazie mikroskopowym dominują komórki małe, wielkością nieco większe niż spoczynkowy limfocyt. Są one kształtu okrągłego lub owalnego, z cytoplazmą amfoclonną oraz owalnym jądrem z rozproszoną chromatyną (jądro pęcherzykowane), z 2-3 niezbyt wyraźnymi jąderkami. Figury podziału mitotycznego są liczne, podobnie jak ciała apoptotyczne i ogniska martwicy. Podścielisko zawiera bogatą sieć naczyń włosowatych.

Nowotwór wykazuje zazwyczaj rozlany sposób wzrostu, niekiedy tworzy także lite układy gniazdowate. Rzadko układ komórek ma budowę beleczkową, zwykle utkanie tego typu spotyka się jako mniej obfity komponent w części brzeżnej guza, mającego jako dominujący lity sposób wzrostu (Ryc. 1, 2) [8].

Diagnostycznie MCC należy do grupy niskodojrzałych (anaplastycznych) nowotworów złośliwych, wymaga zatem różnicowania z innymi jednostkami tworzącymi to spektrum zmian morfologicznych (przerzut raka drobnokomórkowego płuca, chłoniak, czerniak drobnokomórkowy, mięsak Ewinga i inne) [2, 25]. W związku z tym rozpoznanie morfologiczne wymaga wykonania badań immunohistochemicznych. MCC wyróżnia ekspresja

cytokeratyny (CK) 20, która jest dość specyficzna dla tego nowotworu. MCC wykazuje także ekspresję licznych markerów neuroendokrynnych, takich jak synaptofizyna, chromogranina A, CD56 (NCAM) oraz neuronospecyficzna enolaza – NSE. Pomocne w różnicowaniu MCC z rakiem drobnokomórkowym płuca są CK20 oraz czynnik transkrypcyjny tarczycy 1 (*thyroid-transcription factor-1* – TTF-1), który występuje w tym ostatnim nowotworze. Brak jest natomiast reakcji z białkiem S-100 i HMB-45 oraz antygenem pan-leukocytarnym (LCA, CD45), co pozwala odróżnić MCC odpowiednio od czerniaka i chłoniaka [1-4, 6, 25, 26]. Należy zwrócić uwagę, że MCC wykazuje ekspresję CD117 (c-kit) oraz CD99. W przypadku tego ostatniego, ogranicza to możliwość jego wykorzystania w różnicowaniu z mięsakiem Ewinga – obwodowym prymitywnym nowotworem neuroektodermalnym (*peripheral primitive neuroectodermal tumor* pPNET).

### Leczenie i rokowanie

W celu oceny rokowania i ujednoczenia metod leczenia najczęściej stosuje się trzystopniowy podział zaawansowania klinicznego MCC:

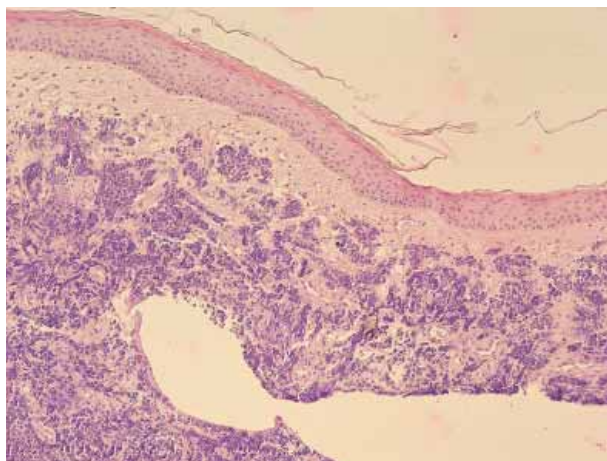
I stopień – choroba zlokalizowana miejscowo (IA-zmiana  $\leq 2$  cm, IB-zmiana  $> 2$  cm). W tym stadium występuje 70-80% przypadków w momencie rozpoznania.

II stopień – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych – stwierdza się u 10-30% pacjentów w momencie rozpoznania.

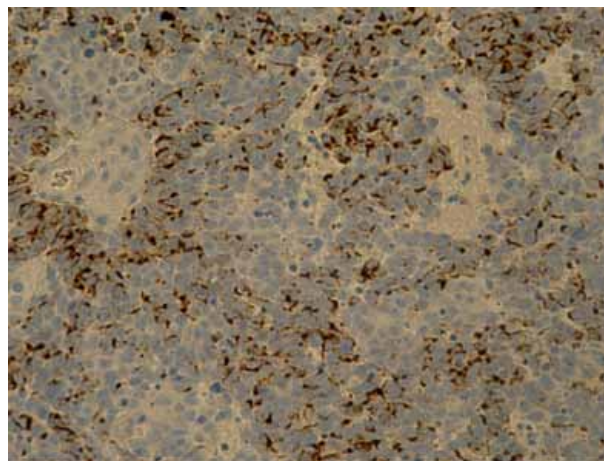
III stopień – obecność przerzutów odległych – u 1-4% chorych w momencie rozpoznania.

Chorych z MCC w stopniu I i II leczy się w sposób radykalny, natomiast w stopniu III stosuje się leczenie paliatywne.

Do najważniejszych czynników rokowniczych zalicza się: stan węzłów chłonnych (gorsze rokowanie, gdy występuje cecha N1), rozmiar guza (gorzej rokują guzy  $> 2$  cm), lokalizacja guza (gorzej rokują guzy zlokalizowane na kończynach), płeć (u mężczyzn choroba cechuje się cięższym przebiegiem), przebyte leczenie



Ryc. 1



Ryc. 2

Ryc. 1 i 2. Typowy obraz raka z komórek Merkla, utworzonego z gniazdowatych i litych układów komórek małych o skąpej cytoplazmie (Ryc. 1), wykazujących ekspresję cytokeratyny 20 w postaci odczynu cytoplazmatycznego i kroplistego (Ryc. 2)

promieniami (uszkodzenie popromienne tkanek i naczyń utrudnia wycięcie zmiany z szerokim marginesem onkologicznym), wiek (>60 r.ż. jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym) [2].

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania fizykalne, ultrasonograficzne zmiany nowotworowej i regionalnego spływu chłonki, TK klatki piersiowej i jamy brzusznej (w celu wykluczenia ewentualnych przerzutów) oraz biopsję zmiany [2, 3, 6, 8]. Wskazana może być również limfoscintygrafia, śródoperacyjna biopsja węzła wartownika, w niektórych przypadkach również scyntygrafia oraz pozytonowa tomografia emisyjna [2, 3, 6, 8, 27].

Podstawową metodą leczenia MCC w stadium zaawansowania I i II jest postępowanie chirurgiczne [3, 6]. W stopniu pierwszym należy usunąć zmianę z 2-3 cm marginesem tkanek zdrowych [2]. Tak duży margines może być trudny do uzyskania w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi, zwłaszcza w okolicy okołoooczodołowej, gdzie zwykle uzyskuje się jedynie 5-milimetrowy margines [2, 3, 6]. W przypadku pozostałych lokalizacji w obrębie twarzy stosuje się z reguły margines 1-2 cm, z uzupełniającą radioterapią. Istnieją jednak doniesienia, że zachowanie marginesów mniejszych niż 2,5 cm w obrębie twarzy przyczynia się do dwukrotnego wzrostu odsetka wznów miejscowych, zwłaszcza w porównaniu z guzami lokalizującymi się na kończynach [1, 2]. Po leczeniu operacyjnym odsetek wznów miejscowych szacuje się na 39%, a wznowa regionalna dotyczy 46% [2]. Jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym zaleca się radioterapię okolicy zmiany wraz z lokalnymi węzłami chłonnymi, co wpływa na lepsze rokowanie [2, 3, 6]. W przypadku zastosowania radioterapii niepowodzenie miejscowe wynosi 26%, a nawrót regionalny 22%. Dawka całkowita napromieniania metodą teleradioterapii wynosi 45-50 Gy, po 2 Gy na frakcję. Należy zaznaczyć, że obszar objęty napromienianiem powinien obejmować łożę po guzie, wraz z 3-5 cm marginesem, tak aby objąć miejscowy spływ chłonki, ze względu na to, że w 46-76% obserwuje się tam przerzuty, a mikroprzerzuty aż w 100% [2]. W I stopniu zaawansowania MCC nie stosuje się chemioterapii.

W II stopniu zaawansowania stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz radioterapię adjuwantową w dawce 50-60 Gy, w przypadku zachowania marginesów lub 60-70 Gy, gdy marginesy są mniejsze niż 3 cm lub zawierają utkanie nowotworu [28]. W tym drugim przypadku niektóre ośrodki zalecają chemioterapię. W sytuacji, gdy nie ma możliwości radykalnego wycięcia zmiany, zaleca się również podwyższenie dawki radioterapii do 60-75 Gy, w skojarzeniu z brachyterapią śródtkankową.

W chemioterapii stosuje się etopozyd z cisplatyną lub karboplatiną, winkrystynę, winkrystynę z prednizonem oraz cyklofosfamid z doksorubicyną lub epirubicyną (schematy podobne jak przy leczeniu drobnokomórkowego raka płuca).

W III stopniu zaawansowania leczenie ma charakter jedynie paliatywny. Z reguły stosuje się chemiotera-

pię oraz paliatywną radioterapię przerzutów do układu kostnego, mózgu oraz owrzodziałych, krwawiących zmian skórnych. Poza stadium III choroby, chemioterapię stosuje się również w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych oraz nawrotu lokoregionalnego, gdy nie ma możliwości leczenia chirurgicznego, czy radioterapii [2, 7, 29].

Rokowanie w MCC jest bardzo niekorzystne. W stadium I choroby przeżycie 5-letnie szacuje się na 64%, w stadium II na 47%, zaś pacjenci w stopniu III przeżywają średnio jedynie 9 miesięcy [2].

Badania nad leczeniem celowanym w MCC nie przyniosły do tej pory znaczących rezultatów. Często stwierdzana ekspresja receptora o aktywności kinazy tyrozynowej – C-KIT (CD117), okazała się nie zależąca od aktywujących mutacji kodującego go genu [30]. Mutacje występujące w kodonach 9, 11 oraz 13 należą do najczęściej spotykanych w innym nowotworze, guzie podścieliskowym przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST), który dobrze reaguje na stosowanie drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej, tzn. imatinibu. Nie jest zatem zaskoczeniem, że wyniki II fazy badań nad zastosowaniem tego leku w MCC, nie stanowiły przełomu w leczeniu tego agresywnego guza skóry [31].

### **Rak z komórek Merkla u chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji**

Rak z komórek Merkla jest nowotworem złośliwym dość rzadko występującym u osób zdrowych. Uznany czynnikiem sprzyjającym rozwojowi tego nowotworu są jednak stany obniżonej odporności, zwłaszcza komórkowej. Dotychczas w literaturze zostało opisanych około 600 przypadków, z których 67 występowało u chorych po przeszczepieniach narządowych [21, 26, 32]. Pomimo rzadkiego występowania, częstość zachorowania na MCC w ciągu ostatnich 20 lat potroiła się z 500 do 1500 nowych zachorowań rocznie [33, 34].

U pacjentów po transplantacji narządów znacznie częściej rozwijają się nowotwory skóry takie jak rak kolczystokomórkowy (SCC), rak podstawnokomórkowy skóry (BCC), czerniak czy mięsak Kaposiego. Częściej wśród tych chorych występują również inne, nie wywodzące się ze skóry rozrosty nowotworowe, takie jak chłoniaki nieziarnicze oraz rak szyjki macicy [21, 26, 32, 35, 36]. Rak z komórek Merkla należy również do nowotworów, które z większą częstością występują u pacjentów poddawanych przewlekłej immunosupresji.

Dane literaturowe co do częstości występowania tego nowotworu u chorych po przeszczepieniach narządowych nie są jednoznaczne. Można spotkać się z doniesieniami o braku wzrostu częstości zachorowania aż do 5-krotnego wzrostu częstości zachorowania na ten nowotwór. W największym badaniu nad rozwijającymi się *de novo* rozrostami nowotworowymi skóry u pacjentów po przeszczepieniach narządowych, przeprowadzonym przez Cincinnati Tumor Registry (lata 1968-1998), w grupie 10955 pacjentów nowotwór skóry rozwinęło aż 40%

chorych, z czego rak z komórek Merkla stanowił 0,9% tych przypadków (39 pacjentów). Rak Merkla rozwinął się u 0,36% badanej populacji [37, 38].

Chorymi poddawani immunosupresji są z reguły chorzy po przeszczepieniach narządowych, z których największą grupę stanowią pacjenci po przeszczepieniu nerek, a następnie wątroby i serca [21]. Zdarzają się również przypadki, w których leczenie immunosupresyjne zostało włączone z innych przyczyn. Przykładem może być opisany w literaturze przypadek 68-letniej kobiety, leczonej przewlekle azatiopryną w skojarzeniu z prednizolonem, z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów [37].

Do leków immunosupresyjnych o udowodnionym wpływie na występowanie MCC należą m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Udowodniono większy wpływ długości terapii niż dawki leku na rozwój MCC [9, 37].

Na podstawie analizy opisanych dotychczas przypadków MCC u chorych po przeszczepieniach narządów można wnioskować, że nowotwór ten charakteryzuje się gorszym przebiegiem i rokowaniem, niż w grupie chorych bez zaburzeń układu immunologicznego. W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR), 5-letnie przeżycie w badanej 45-osobowej grupie chorych po przeszczepieniu narządów wyniosło zaledwie 46% [21]. Inne badanie, przeprowadzone na mniejszej grupie pacjentów, wskazuje, że średnia długość życia od rozpoznania choroby wynosi zaledwie kilka miesięcy [37]. Najbardziej wiarygodne wyniki, z uwagi na wielkość próby, daje badanie ośrodka w Cincinnati, które wykazało zgon 56% pacjentów po przeszczepieniu narządów w przeciągu 2 lat od rozpoznania choroby, podczas gdy w grupie chorych immunokompetentnych odsetek ten wynosił 25-35%. W grupie chorych po transplantacjach narządowych śmiertelność z powodu raka z komórek Merkla wynosi około 4% [38].

Średnia wieku zachorowania na MCC u chorych w stanie immunosupresji jest niższa niż w grupie chorych na MCC w populacji ogólnej [21, 26, 30, 37]. Niemal połowa pacjentów w momencie diagnozy ma mniej niż 50 lat, natomiast wiek tych chorych w momencie przeszczepienia wynosi średnio 46 lat (19-67 lat) [21, 38].

Częstość występowania MCC po transplantacjach narządowych w zależności od płci przedstawia się podobnie, jak w populacji ogólnej chorującej na ten nowotwór. Około dwa razy częściej chorują mężczyźni, co może jednak wynikać z faktu, że mężczyźni są dwukrotnie częściej poddawani przeszczepieniom narządowym niż kobiety [21, 32]. Podobnie, jak w grupie chorych immunokompetentnych, choroba dotyczy głównie rasy białej, a zmiany skórne lokalizują się typowo w rejonie głowy i szyi – 49%, na kończynach – 45% i na tułowiu – 15% [21, 32]. 49% pacjentów po transplantacji narządów, chorujących na raka z komórek Merkla, rozwija również inne nowotwory: czerniaka, raki skóry, raka prostaty i raka jajnika [38].

Na uwagę zasługuje również fakt występowania pewnych różnic histopatologicznych w budowie tego

nowotworu u chorych po przeszczepieniach narządowych. W jednej z publikacji opisano dwa przypadki o odmiennych cechach histologicznych. W obydwu z nich komórki rakowe wykazywały znaczny epidermotropizm, rzadko spotykany u chorych immunokompetentnych [32].

Jeden z przypadków dotyczył 65-letniej kobiety, po przeszczepieniu serca, leczonej kortykosteroidami i cyklosporyną A, u której rozwinął się MCC zlokalizowany na lewym ramieniu [32]. Nowotwór ten w badaniu histopatologicznym zawierał, oprócz cech typowych dla MCC, również cechy charakterystyczne dla choroby Bowena. Naskórek był znacznie pogrubiały, z zaznaczoną parakeratozą w warstwie rogowej. W warstwie Malpighiego obecne były beładnie porzrucane atypowe komórki o dużych, nadbarwliwych i nieregularnych jądrach, a także komórki wielojądrzaste z hiperchromatycznymi jądrami, nakładającymi się na siebie. Podobne atypowe komórki występowały w górnej warstwie skóry właściwej. Możliwe jest, że podobieństwo cech morfologicznych tych schorzeń jest przypadkowe, aczkolwiek może to świadczyć również o tym, że obie choroby mają podobną etiopatogenezę. Wydaje się także możliwe, że komórki Merkla, występujące w obrębie zmian skórnych towarzyszących chorobie Bowena, mogą ulegać transformacji nowotworowej do MCC [32].

Ze względu na rzadkie występowanie raka z komórek Merkla etiopatogeneza tego schorzenia w chwili obecnej nadal nie jest do końca zbadana. Największe nadzieje pokłada się w pracach badawczych nad etiologią wirusową MCC, której potwierdzenie uzasadniałoby zastosowanie szczepionki profilaktycznej chroniącej przed tym nowotworem. Przede wszystkim należałoby uwzględnić takie szczepienia w grupie chorych kwalifikowanych do przeszczepień narządowych, ze względu na wcześniejszy wiek zachorowania, szybki przebieg i znacznie gorsze rokowanie tej grupy chorych z rozpoznaniem MCC.

**Lek. Monika Głombiowska**  
Oddział Dermatologii  
Pomorskie Centrum Traumatologii  
im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku  
e-mail: monika.globiowska@op.pl

## Piśmiennictwo

1. Osuch-Wójcikiewicz E, Bruzgielewicz A. Rak z komórek Merkla. *Magazyn Otolaryngologiczny* 2003; 2: 42-44.
2. Ziółkowska E, Pietrusińska E, Biedka M i wsp. Rak z komórek Merkla – neuroendokrynnny rak skóry, postępowanie. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2008; 4: 141-4.
3. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5: 593-599.
4. Bieniek A, Cisło M. Rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma*), rak neuroendokrynnny skóry (*neuroendocrine carcinoma of the skin*), rak beleczkowaty (*carcinoma trabeculare*), *cutaneous APUD-oma*, *primary small cell carcinoma of the skin*. W: Bieniek A, Cisło M, Jankowska-Konsur A (red.). *Nowotwory skóry. Klinika, patologia, leczenie*. Łódź: Galaktyka; 2008, 199.

5. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 153-8.
6. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin. Diagnosis and management strategies. *Drugs Aging* 2005; 22: 219-29.
7. Suarez C, Rodrigo J, Ferlito A i wsp. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2004; 40: 773-9.
8. Kohler S, Kerl H. Merkel cell carcinoma. W: LeBoit PE, Burg G, Weedon D i wsp. (red.). *Pathology and genetics of skin tumours*. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer (IARC); 2006, 272-3.
9. Matichard E, Descamps V, Grossin M i wsp. Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002; 146: 671-3.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H i wsp. *Dermatologia*. Tom 2. Lublin: Czelej; 2004, 1499.
11. Bickle K, Glass F, Messina J i wsp. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopathologic and immunohistochemic review. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 46-53.
12. About Merkel Cell Polyomavirus (MCV) The Chang-Moore Laboratory in the Cancer Virology Program at the University of Pittsburgh Cancer Institute. <http://www.tumorvirology.pitt.edu/mcvrsch.html> (8.03.2010 r.)
13. Gardner SD, Field AM, Coleman DV i wsp. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-7.
14. Bialasiewicz S, Lambert SB, Whiley DM i wsp. Merkel cell polyomavirus DNA in respiratory specimens from children and adults. *Emerg Infect Dis* 2009; 3 (<http://www.cdc.gov/EID/content/15/3/492.htm>)
15. Goh S, Lindau C, Tiveljung-Lindell A i wsp. Merkel cell polyomavirus in respiratory tract secretions. *Emerg Infect Dis* 2009; 3 (<http://www.cdc.gov/EID/content/15/3/489.htm>)
16. Feng H, Shuda M, Chang Y i wsp. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-100.
17. Kassem A, Schöpflin A, Diaz C i wsp. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Research* 2008; 68: 5009-13.
18. Foulongne V, Kluger N, Dereure O i wsp. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma, France. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1491-3.
19. Viscidi RP, Shah KV. Cancer. A skin cancer virus? *Science* 2008; 319: 1049-50.
20. Shuda M, Feng H, Kwun HJ i wsp. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16272.
21. Buel JF, Trofe J, Hanaway MJ. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 1780-1.
22. Williams RH, Morgan MB, Mathieson IM i wsp. Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient: increased incidence? *Transplantation* 1998; 65: 1396-7.
23. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. *Dermatologia*. (red. nauk. wyd. pol. Placek W.). Lublin: Czelej; 2009, 312-3.
24. Yamana N, Sueyama H, Hamada M. Cardiac metastasis from Merkel cell skin carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 210-2.
25. Szydłowska-Pazera K, Potemski P, Kubiak R i wsp. Rak z komórek Merkla – opis przypadku. *Onkologia Polska* 2006; 9: 58-62.
26. Urbatsch A, Sams WM Jr, Urist MM i wsp. Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(2 Pt 2): 289-91.
27. Wassenberg N, Feinmesser M, Schachter J i wsp. Sentinel-node guided lymph-node dissection for Merkel cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 444-6.
28. Hendriks S, de Wilde P, Kaanders J i wsp. Merkel cell carcinoma: in the oral cavity: A case presentation and review of the literature. *Oral Oncology Extra* 2005; 41: 202-6.
29. Dancey A, Rayatt S, Soon C i wsp. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 1294-9.
30. Swick BL, Ravdel L, Fitzpatrick JE i wsp. Merkel cell carcinoma: evaluation of KIT (CD117) expression and failure to demonstrate activating mutations in the C-KIT proto-oncogene – implications for treatment with imatinib mesylate. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 324-9.
31. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ i wsp. 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* 2009; Dec 16.
32. Kanitakis J, Euvrard S, Chouvet B i wsp. Merkel cell carcinoma in organ-transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 686-94.
33. Feng H, Shuda M, Chang Y i wsp. Integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-100.
34. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev* 1999; 8: 153-8.
35. Wetzels C, Hoefnagel J, Bakkens J i wsp. Ultrastructural proof of polyomavirus in Merkel cell carcinoma tumour cells and its absence in small cell carcinoma of the lung. *PLoS ONE* 2009; 4: e4958.
36. Robak E, Biernat W, Krykowski E i wsp. Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 909-14.
37. Gooptu C, Woollons A, Ross J i wsp. Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997; 137: 637-41.
38. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am J Canc* 2002; 1: 109-20.

Otrzymano: 23 kwietnia 2010 r.  
Przyjęto do druku: 17 maja 2010 r.