

Rak z komórek Merkla

Merkel cell carcinoma

Marta Tarasiewicz, Anna Markiewicz, Bożena Romanowska-Dixon

Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:	Guz z komórek Merkla jest wysoce agresywnym nowotworem skóry i błon śluzowych. Najczęściej występuje u osób starszych oraz u pacjentów z obniżoną odpornością. Guz z komórek Merkla może pojawić się w każdym miejscu, niemniej jednak występuje częściej w okolicy głowy i szyi oraz na skórze kończyn górnych. Klinicznie to czerwony, połyskujący guz z teleangiectazjami na powierzchni. W momencie rozpoznania u 50% pacjentów występują przerzuty, najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Leczenie jest uzależnione od stopnia zaawansowania, polega przede wszystkim na chirurgicznym wycięciu zmiany z marginesem zdrowych tkanek z ewentualną uzupełniającą radioterapią. W przypadku zaawansowanych zmian wprowadza się chemioterapię.
Słowa kluczowe:	rak z komórek Merkla, powieka górna, leczenie, radioterapia.
Summary:	Merkel cell tumor is a highly aggressive cancer of the skin and mucous membranes. It is most common in elderly patients and in individuals with impaired immunity. Merkel Cell Carcinoma can develop anywhere, but it most frequently affects the head and neck, as well the skin of the upper limbs. Clinically, it occurs as red, glistening tumor with telangiectasias on the surface. At the moment of diagnosis, 50% of patients have already developed metastases, most commonly to regional lymph nodes. The treatment depends on the severity and consists primarily of surgical excision with a margin of healthy tissue followed by possible complementary radiotherapy. Chemotherapy is introduced in advanced cases.
Key words:	Merkel cell carcinoma, upper eyelid, treatment, radiotherapy.

Epidemiologia

Guz z komórek Merkla (Merkel Cell Carcinoma – MCC) jest rzadkim, agresywnym nowotworem skóry i błony śluzowej. Komórki Merkla zostały po raz pierwszy opisane przez Friedricha Merkla w 1875 jako okrągłe, duże komórki zlokalizowane w warstwie podstawnej naskórka, pełniące funkcję komórek czuciowych. Guz z tych komórek został opisany w 1972 roku przez Cyrila Tokera (1). Komórki Merkla są zlokalizowane w warstwie podstawnej skóry, w dużym zagęszczeniu na skórze kończyn i głowy oraz w błonie śluzowej (2, 3). Częstość występowania guza wynosi 0,34 u mężczyzn i 0,17 u kobiet (na 100 000 osób/ rok) (1). Średnio 0,23 na 100 000 przedstawicieli rasy białej i mniej, 0,01 na 100 000 przedstawicieli rasy czarnej (4). Szacuje się, że w ciągu ostatnich 15 lat częstość występowania guza wzrosła trzykrotnie. Występuje on głównie u przedstawicieli rasy kaukaskiej. Śmiertelność z powodu MCC wynosi 33% i jest większa od śmiertelności z powodu czerniaka (1). Jest on drugą w odniesieniu do częstości przyczyną śmierci z powodu nieczerniakowych guzów skóry (w USA) (5).

Etiologia

Etiologia powstawania MCC jest nie do końca poznana. Uważa się, że czynnikiem odgrywającym rolę w powstawaniu MCC jest światło słoneczne, ponieważ nowotwór powstaje głównie w miejscach narażonych na promieniowanie ultrafioletowe. Często opisywana jest rola poliomawirusa (Merkel Cell Polyomavirus – MCV) jako istotnego czynnika onkogenego w powstawaniu MCC. MCV jest wykrywany u większości chorych na MCC. Zwiększone ryzyko występuje również u pacjentów z łuszczycą, którzy są leczeni metoxelanem w połączeniu z promieniowaniem UVA (4) (metoxelan + UVA).

Zaburzenia chromosomalne najczęściej występujące w przebiegu MCC to delecja 1p36, brak chromosomu 10. lub delecja jego długiego ramienia (10q) oraz trisomia chromosomu 6. (1). Delecja 1p36 opisywana jest również w przebiegu innych nowotworów takich jak czerniak, pheochromocytoma czy neuroblastoma.

Zwiększone ryzyko wystąpienia zmiany obserwuje się również u osób z obniżoną odpornością – np. wskutek przebytych zabiegów transplantacji, wskutek zakażenia wirusem HIV lub przebytej radioterapii. Rak z komórek Merkla często współwystępuje z innymi nowotworami: przewlekłą białaczką limfatyczną, chorobą Hodgkina, B-komórkowym chłoniakiem, rakiem piersi, rakiem jajnika, rakiem pęcherza moczowego, rakiem krtani, rakiem kolczystokomórkowym skóry (6) i rakiem podstawnokomórkowym skóry (4).

Obraz kliniczny

Na nowotwór najczęściej chorują mieszkańcy obszarów narażonych na promieniowanie słoneczne. W 37–50% przypadków nowotwór występuje na skórze głowy i szyi, a w 40–44% na skórze kończyn. Opisano również pojedyncze przypadki zlokalizowane na błonie śluzowej jamy ustnej, a także w okolicach sromu i na genitaliach (4). U Afroamerykanów guzy zlokalizowane są częściej na kończynach dolnych (1). W obszarze głowy najczęściej występują na powiekach (5–10%) (2), i w okolicach nadoczodołowych. Klinicznie nowotwór występuje jako pojedynczy twardy, najczęściej gładki, połyskujący i niebolesny guzek, który przyjmuje barwy od różowej do czerwono-brązowej, z teleangiectazjami na powierzchni (ryc. 1., 2.). Rzadko występuje w postaci zmian mnogich. Guzy o większych rozmiarach mogą się charakteryzować obecnością owrzodzeń na

powierzchni. Skrót opisujący najbardziej charakterystyczne cechy nowotworu to AEIOU – oznacza on, że guz jest asymptomatyczny (asymptomatic/lack of tenderness), szybko rosnący, w czasie krótszym niż 3 miesiące (expanding rapidly), występuje u pacjentów poddanych immunosupresji (immunosupresion), u chorych w wieku powyżej 50 lat (older than 50) i powstaje w miejscach najbardziej narażonych na promieniowanie UVB. Jeśli występują 3 cechy lub więcej spośród ww., prawdopodobieństwo, że mamy do czynienia z MCC, jest bardzo duże (89-procentowe w skali 195 przebadanych) (5). U mężczyzn guz występuje praktycznie dwa razy częściej niż u kobiet.

Guz z komórek Merkla klinicznie należy różnicować z rakiem podstawnokomórkowym, rakiem kolczystokomórkowym, mięsakiem Ewinga, neuroblastomą, guzem przydatków, ropnym ziarninakiem, cystami, chłoniakiem oraz czerniakiem skóry (5).

W celu oceny rokowania i ujednoczenia metod leczenia wykorzystuje się skalę zaawansowania klinicznego MCC. W piśmiennictwie opisano wiele klasyfikacji, lecz American Joint Commite of Cancer (AJCC) oraz International Union for Cancer Control (UICC) rekomendują podział TNM (7) (tab. I–IV).



Ryc. 1. MCC powieki górnej, kobieta lat 70 (materiał Oddziału Klinicznego Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie).

Fig. 1. MCC of the upper eyelid in a 70 year old female (Material of Department of Ophthalmology and Ocular Oncology, University Hospital in Cracow).



Ryc. 2. MCC górnej powieki, kobieta lat 81 (materiał Oddziału Klinicznego Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie).

Fig. 2. MCC of the upper eyelid in a 81 year old female (Material of Department of Ophthalmology and Ocular Oncology, University Hospital in Cracow).

TX	Nie można ocenić ogniska pierwotnego/ Primary tumor cannot be assessed
T0	Brak dowodów na istnienie guza pierwotnego/ No evidence of primary tumor (e.g., noda/metastatic presentation without associated primary)
Tis	Guz pierwotny, rak in situ/ In situ primary tumor
T1	≤2 cm maksymalna średnica guza/ ≤2 cm maximum tumor dimension
T2	> 2 cm ale ≤5 cm maksymalna średnica guza/ >2 cm but ≤5 cm maximum tumor dimension
T3	> 5 cm maksymalna średnica guza/ >5 cm maximum tumor dimension
T4	Guz pierwotny nacieka kości, mięśnie, powięzi i chrząstkę/ Primary tumor invades bone, muscle, fascia, or cartilage

Tab. I. Guz pierwotny (T)^a.

Tab. I. Primary Tumor (T)^a.

^aPrzedruk za zgodą AJCC: Merkel cell carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 315–323.

NX	Brak oceny węzłów chłonnych/ Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych/ No regional lymph nodes metastasis
cN0	Węzły chłonne niewyczuwane w badaniu klinicznym (bez histopatologicznej oceny węzłów chłonnych)/ Nodes negative by clinical exam (no pathologic node exam performed)
pN0	Bez przerzutów w badaniu histopatologicznym/ Nodes negative by pathologic exam
N1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych/ Metastases in regional lymph node(s)
N1a	Mikroprzerzuty ^c / Micrometastasis ^c
N1b	Makroprzerzuty ^d / Macrometastasis ^d
N2	Przerzuty odległe ^e / In transit metastasis ^e

Tab. II. Regionalne węzły chłonne (N)^a.

Tab. II. Regional Lymph Nodes (N)^a.

^aPrzedruk za zgodą AJCC: Merkel cell carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 315–323.

M0	Bez obecności przerzutów odległych/ No distant metastasis
M1	Przerzuty poza regionalne węzły chłonne/ Metastases beyond regional lymph nodes
M1a	Przerzuty do skóry, tkanki podskórnej i do odległych węzłów chłonnych/ Metastases to skin, subcutaneous tissues, or distant lymph nodes
M1b	Przerzuty do płuc/ Metastasis to lung
M1c	Przerzuty do innych narządów trzewnych/ Metastases to all other visceral sites

Tab. III. Odległe przerzuty (M)^a.

Tab. III. Distant Metastasis (M)^a.

^aPrzedruk za zgodą AJCC: Merkel cell carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 315–323.

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIC	T4	N0	M0
IIIA	Wszelkie T/ Every T	N1a	M0
IIIB	Wszelkie T/ Every T	N1b/N2	M0
IV	Wszelkie T/ Every T	Wszelkie N/ Every T	M1

Tab. IV. Stopień zaawansowania/ Grupy prognostyczne^a.

Tab. IV. Anatomic Stage/Prognostic Groups^a.

^aPrzedruk za zgodą AJCC: Merkel cell carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 315–323.

Diagnostyka

Badanie kliniczne powinno obejmować dokładne badanie palpacyjne guza oraz ocenę obecności innych zmian, które mogą być zarówno zmianami satelitarnymi, jak i guzem pierwotnym.

Guzy z komórek Merkla jest rozpoznawany na podstawie badania histopatologicznego. Mikroskopowo MCC jest rakiem drobnokomórkowym, niskozróżnicowanym. Charakterystyczne są liczne figury podziałów mitotycznych, komórki apoptotyczne, a w podścielisku jest dużo ognisk martwicy. Komórki tego nowotworu wykazują obecność ziarnistości neurosekrecyjnych. Za pomocą mikroskopu świetlnego trudno odróżnić komórki MCC od komórek drobnokomórkowego raka płuc, chłoniaków, guza Ewinga czy niedojrzałego nerwiaka. Ocena immunohistochemiczna guza jest bardzo cenna zarówno w jego diagnostyce, jak i różnicowaniu (tab. V) (1). Komórki MCC charakteryzują się ekspresją zarówno markerów nabłonkowych, jak i neuroendokrynnych. Występuje wiele markerów związanych z MCC, jednakże w diagnostyce ocenia się głównie cytokeratyny o niskiej masie molekularnej tj.: CK8, CK18, w szczególności CK20. W 75–90% guzów CK 20 jest pozytywna i jest najbardziej czułym i specyficznym markerem w wykrywaniu mikroprzerzutów

Rozpoznanie/ Diagnosis	Markery immunohistochemiczne/ Immunohistochemistry markers
Rak z komórek Merkla/ Merkel cell carcinoma	CK20 +
Rak drobnokomórkowy (płuc)/ Small cell (pulmonary) carcinoma	CK 7 +
Chłoniak/ Lymphoma	LCA +
Czerniak/ Melanoma	S100 +

(CK – cytokeratyny, LCA – wspólny antygen leukocytny, S100a – białko wiążące wapń).

Tab. V. Diagnostyka różnicowa na podstawie oceny immunohistochemicznej.

Tab. V. Immunohistochemistry of Common Mimics.

(CK – cytokeratin, LCA – leukocyte common antigen, S100 – a calcium-binding protein).

do regionalnych węzłów chłonnych. Ocena ekspresji białka guza p63 może okazać się istotna w ocenie rokowania. Na podstawie przeprowadzonych badań dowiedziono, że guzy, w których wykryto ekspresję p63, charakteryzowały się większą niż inne agresywnością – to wiązało się z gorszym rokowaniem (8). W przypadku większości guzów pozytywne są również markery neuroendokrynne: chromogramina, synaptofizyna i CD56 (1).

Zarówno w procesie diagnostycznym, jak i w wyborze decyzji w odniesieniu do ostatecznej terapii pomocne są badania: USG guza z oceną regionalnego spływu chłonki, tomografia komputerowa (Computed Tomography – CT) i/lub rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance Imaging – MRI) regionalnych węzłów chłonnych, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej. Nieoceniona jest również biopsja węzła wartowniczego (Sentinel Lymph Node Biopsy – SLNB). W 29–50% przypadków wynik SNLB jest pozytywny pomimo negatywnego wyniku badania CT (9). Na podstawie pierwotnej lokalizacji guza trudno dokładnie ocenić obszar spływu chłonki z obszaru głowy i szyi. Jest on bardzo rozległy i zróżnicowany. Z tego powodu znaczna liczba wyników jest fałszywie negatywna (9). W jednej trzeciej przypadków, w których wyniki klinicznego badania węzłów chłonnych są negatywne, dochodzi już do mikroskopijnych przerzutów. W badaniu klinicznym węzły chłonne z przerzutami komórek nowotworowych mogą być wyczuwalne średnio po 8 miesiącach od przerzutu (10). Warto wspomnieć, że rokowanie u pacjentów, u których węzły chłonne z przerzutami są wyczuwalne klinicznie, jest gorsze w porównaniu z rokowaniem u pacjentów, u których zostały one wykryte w badaniu SLNB (7). W niektórych przypadkach wykonuje się scyntyografię oraz pozytonową tomografię emisyjną (Positron Emission Tomography – PET). Badanie PET umożliwia wykrycie nawet 5-milimetrowych przerzutów. Rezultaty jednego z badań, które przeprowadzono z udziałem 18 pacjentów, dowiodły, że w 33% przypadków wynik badania PET przesądził o zmianie wstępnie oszacowanego stopnia zaawansowania choroby (9).

U niektórych chorych z przerzutami pomimo wykonania wielu badań diagnostycznych nie można zlokalizować guza pierwotnego.

Leczenie

W leczeniu MCC stosuje się metody chirurgiczne, radioterapię i chemioterapię. Rak z komórek Merkla jest nowotworem niskozróżnicowanym, to sprawia, że jest wrażliwy na chemioterapię i promieniowanie jonizujące.

Podstawową metodą leczenia jest radykalne wycięcie zmiany z marginesem zdrowych tkanek. Aby uniknąć wznowy miejscowej, margines powinien wynosić co najmniej 2 cm (1–3 cm). Rekomenduje się margines 1-centymetrowy, jeśli wielkość guza nie przekracza 2 cm, i margines co najmniej 2-centymetrowy, jeśli przekracza 2 cm (10). W przypadku guzów głowy i szyi trudno jest wyciąć zmianę z dużym marginesem zdrowych tkanek, dlatego często zachowuje się margines 1–2-centymetrowy i dodatkowo wdraża radioterapię. Jeśli komórki nowotworowe znajdują się na linii cięcia operacyjnego, zaleca się uzupełniającą radioterapię. Aby uniknąć takiego cięcia, zaleca się wykonanie śródoperacyjnego badania histopatologicznego (techniką Mohsa) (7). Resekcja guza z dużym marginesem zdrowych tkanek może uszkodzić drenaż chłonki z obszaru

guza pierwotnego, dlatego w takich przypadkach sugeruje się też jednocześnie wykonanie zabiegu łącznie z SNLB. Wówczas ryzyko wznowy może być 3,5 raza mniejsze (7). Badanie SLNB można pominąć, jeśli guzy są małe, poniżej 1 cm, ponieważ wtedy ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest bardzo małe, szacowane na 4% (9). Jednakże u pacjentów poddanych przewlekłej immunosupresji nawet w przypadku małych guzów istnieje duże ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych (7). Uznaje się, że guzy powyżej 2 cm stanowią duży czynnik ryzyka dalszego rozsiewu.

Radioterapię uzupełniającą powinno się stosować w przypadkach, kiedy (7):

1. wielkość guza pierwotnego przekracza 2 cm,
2. komórki nowotworowe znajdują się na linii cięcia operacyjnego lub w bardzo bliskiej odległości od niej,
3. występuje inwazja naczyń limfatycznych w obszarze guza pierwotnego,
4. guz rozrasta się zewnątrzotrebkowo poza węzłami,
5. doszło do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub kiedy nie wykonano badania SNLB.

Jeśli guzy występują w obszarze głowy i szyi, nie zaleca się wykonywania badania SNLB z uwagi na duże zróżnicowanie spływu chłonki. W tych przypadkach preferuje się zastosowanie uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza pierwotnego (7). W przypadku MCC znajdującego się w obszarze głowy i szyi stosuje się dawkę promieniowania do 60–70 Gy (9).

Radioterapia w istotny sposób przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia chorych oraz okresu bez oznak wznowy guza. Lokalne wycięcie guza bez uzupełniającej radioterapii często jest niewystarczające, ponieważ u 39% chorych dochodzi do wznowy miejscowej, a u 46% chorych obserwuje się nawrót regionalny (6). W zaawansowanych stadiach choroby – III i IV – wdraża się chemioterapię z ewentualną radioterapią (terapię paliatywną). W tych przypadkach rola radioterapii jest ograniczona do napromieniania przerzutów oraz krwawiących zmian skórnych. Pierwotna radioterapia jest wskazana, kiedy guzy są w stadiach zaawansowanych lub/i zajmują ważne struktury, których albo nie można wyciąć chirurgicznie, albo można, lecz z trudem, kiedy pacjent nie akceptuje deformacji powstałej wskutek zabiegu chirurgicznego, kiedy ryzyko okołoperacyjne jest duże i kiedy pacjent nie wyraża zgody na zabieg chirurgiczny. W chemioterapii znajdują zastosowanie: etopozyd, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna z prednizonem, cyclofosfamid i metotreksat. W 10–20% przypadków dochodzi do samoistnej regresji raka. Z uwagi na obserwowaną w guzie z komórek Merkla ekspresję KIT w doniesieniach można znaleźć wzmianki o stosowaniu inhibitorów kinazy-KIT (Imatinibu) jako potencjalnej metody leczenia przerzutów. U chorych na MCC częstość występowania poliomawirusów jest duża (69–85%), być może w przyszłości ta obserwacja będzie przyczynkiem do wprowadzenia szczepień przeciwko poliomawirusom komórek Merkla (Merkel Cell Polyomavirus – MCV) (5).

Guzy z komórek Merkla ma silną tendencję do przerzutów drogą naczyń limfatycznych do regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku głowy i szyi są to węzły chłonne szyjne powierzchowne, głębokie i przyusznicze. W 50% przypadków MCC w momencie jego rozpoznania obecne są już przerzuty do węzłów chłonnych. Obserwuje się również przerzuty odległe do: skóry – 28%, węzłów chłonnych – 27%, wątroby – 13%, płuc

– 10%, kości – 10%, mózgu – 6%, opłucnej – 1,6%, szpiku kostnego – 1,6%, trzustki – 0,8%, żołądka 0,8%, jąder – 0,8% oraz pęcherza moczowego – 0,8% (4, 6).

Rokowanie

Opisuje się 10-letnie przeżycie u 71% chorych ze zmianą pierwotną, u 47,8% chorych, u których pojawiają się przerzuty w węzłach chłonnych, i u 20,1% chorych z obecnością przerzutów odległych (1). Uwarunkowane wielkością guza 10-letnie przeżycie sięga 61%, jeśli guz jest mały (do 2 cm), oraz 40%, jeśli guz jest większy (ponad 2 cm).

Przeżycie 5-letnie wg klasyfikacji TNM (11): stopień IA – 80% i stopień IB – 60%, stopień IIA – 60%, stopień IIB – 50% i stopień IIV – 45%, stopień IIIA – 45% i stopień IIIB – 25%, stopień IV – 20%.

Do najbardziej istotnych czynników prognostycznych zalicza się: stan węzłów chłonnych, rozmiar guza – gorsze rokowanie, jeśli guzy są większe od 2-centymetrowych, lokalizację guza – gorsze rokowanie, kiedy są zlokalizowane na kończynach dolnych, w obrębie tułowia, w szczególności w okolicach sromu i okołoodbytniczej, to może wynikać z późniejszego wykrycia guza w tej okolicy (12), w obszarze głowy i szyi oraz na błonie śluzowej, lepsze rokowanie – kiedy guzy są zlokalizowane na kończynach górnych (1), głębokość naciekania guza (1), płeć chorych – gorszy przebieg u mężczyzn, stany po radioterapii – popromienne uszkodzenie tkanek i naczyń utrudnia wycięcie zmiany z szerokim marginesem onkologicznym (6), obecność przerzutów odległych, wiek – gorszy przebieg u chorych powyżej 60. roku życia, ekspresja p63 – bardziej agresywna postać guza wiążąca się z gorszym rokowaniem (12). Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest najbardziej istotnym czynnikiem prognostycznym. Wyniki jednego z badań wskazały, że średnia przeżycia pacjentów, u których w badaniu klinicznym stwierdzamy powiększone węzły chłonne, wynosi 13 miesięcy, a w przypadku, gdy węzły chłonne są niewyczuwalne palpacyjnie – 40 miesięcy. (7).

Podsumowanie

Guzy z komórek Merkla jest rzadkim, wysoce agresywnym nowotworem skóry i błon śluzowych. Najczęściej pojawia się w obszarze głowy i szyi. Z uwagi na częste zajęcie powiek istotną rolę w wykrywaniu choroby przypisuje się lekarzowi okuliście. Ważne jest, aby pacjenta niezwłocznie zakwalifikować do leczenia operacyjnego z uwagi na dużą tendencję guza do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i narządów odległych. Pomimo wycięcia zmiany z marginesem zdrowych tkanek (potwierdza to ocena histopatologiczna) pacjent powinien być skierowany do dalszej diagnostyki onkologicznej i ewentualnej dalszej terapii. Ważne są również okresowe badania kontrolne przeprowadzane w ośrodku, w którym pierwotny guz był wycięty chirurgicznie, z uwagi na duże ryzyko wznowy miejscowej.

Piśmiennictwo:

1. Bechert CJ, Schnadig V, Nawgiri R: *The Merkel cell carcinoma challenge: A review from the fine needle aspiration service*. Cancer Cytopathol. 2013 Apr; 121(4): 179–188.
2. Baccarani A, Pompei B, Pedone A, Brombin A: *Merkel cell carcinoma of the upper eyelid: presentation and management*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Jun; 42(6): 711–715.

- Spurgeon ME, Lambert PF: *Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential*. *Virology*. 2013 Jan 5; 435(1): 118–130.
- Goessling W, McKee PH, Mayer RJ: *Merkel Cell Carcinoma*. *JCO* 2002 Jan 15; 588–598.
- Cirillo F, Vismarra M, Cafaro I, Martinotti M: *Merkel cell carcinoma: a retrospective study on 48 cases and review of literature*. *J Oncol*. 2012; 749030. Epub 2012 Sep 13.
- Ziółkowska E, Pietrusińska E, Biedka M, Weiss-Rostkowska W, Makarewicz R: *Rak z komórek Merkla-neuroendokryny rak skóry, postępowanie*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2008; 4: 141–144.
- Tai P: *Staging and treatment of Merkel cell carcinoma*. UpToDate, 2013.
- Asioli S, Righi A, Volante M, Eusebi V, Bussolati G: *p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma*. *Cancer*. 2007 Aug 1; 110(3): 640–647.
- Lee J, Poon I, Balogh J, Tsao M, Barnes E: *A review of radiotherapy for merkel cell carcinoma of the head and neck*. *Journal of Skin Cancer*. 2012, Article ID 563829, 6 pages, 2012. doi:10.1155/2012/563829
- Arruda EP, Higgins KM: *Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Merkel Cell Carcinoma*. *Journal of Skin Cancer*. 2012, Article ID 176173, 6 pages, doi: 10.1155/2012/176173
- American Cancer Society. *Survival rates for Merkel cell carcinoma*. www.cancer.org
- Calder KB, Smoller BR: *New Insights into Merkel Cell Carcinoma*. *Adv Anat Pathol*. 2010 May; 17(3): 155–161.

Praca wpłynęła do Redakcji 09.06.2014 r. (1474)
Zakwalifikowano do druku 02.02.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Marta Tarasiewicz
Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
31-501 Kraków, ul. Kopernika 38
e-mail: martka555@poczta.onet.pl

PLAN WYDAWNICZY OFTAL 2015

Kwartalnik medyczny OKULISTYKA

- Nr 1. **Starzenie się narządu wzroku**
redaktor wydania: prof. Janusz Czajkowski
(termin nadsyłania artykułów – 23.01.2015 r.)
- Nr 2. **Diagnostyka jaskry**
redaktor wydania: prof. Józef Kałużny
(termin nadsyłania artykułów – 17.04.2015 r.)
- Nr 3(I) **Wybrane problemy w chirurgii soczewki: a. – ekonomika w chirurgii zaćmy, b. – soczewki wewnątrzgałkowe**
redaktor wydania: prof. Jerzy Szaflik
(termin nadsyłania artykułów – 15.06.2015 r.)
- Nr 3(II) **Nowe technologie w kontaktologii**
redaktor wydania: dr n. med. Anna M. Ambroziak
(termin nadsyłania artykułów – 30.06.2015 r.)
- Nr 4. **Schorzenia narządu wzroku uwarunkowane genetycznie**
redaktor wydania: prof. Dariusz Kęcik
(termin nadsyłania artykułów – 18.09.2015 r.)

KLINIKA OCZNA organ prasowy PTO

Wydania: 1. – marzec, 2. – czerwiec, 3. – wrzesień, 4. – grudzień.

Publikacje wg rozdziałów w czasopiśmie (prace oryginalne, kazuistyczne, poglądowe, historyczne)

Zgodnie z regulaminem publikowania ww. czasopisma artykuły należy nadsyłać wyłącznie do redakcji KLINIKI OCZNEJ.

ARTYKUŁY ZAPISANE NA NOŚNIKU ELEKTRONICZNYM
(ORYGINAŁ + KOPIA + WYDRUK), OPRACOWANE ZGODNIE
Z REGULAMINEM PUBLIKOWANIA WW. CZASOPISM,
MOŻNA NADSYLAĆ DO REDAKTORÓW WYDAŃ
ALBO BEZPOŚREDNIO DO REDAKCJI NA ADRES:

REDAKCJA CZASOPISM OKULISTYCZNYCH,
UL. SIERAKOWSKIEGO 13 (SPKSO), 03-709 WARSZAWA
MOŻNA JE TAKŻE NADSYLAĆ POCZTĄ ELEKTRONICZNĄ NA ADRES:
ORED@OKULISTYKA.COM.PL

(W TYM PRZYPADKU WSKAZANY JEST DODATKOWY KONTAKT Z REDAKCJĄ
W CELU UZYSKANIA POTWIERDZENIA, ŻE PRACA WPŁYŃĘŁA
BEZ PRZESZKÓD)

Bardzo prosimy Autorów o nadsyłanie prac w powyżej określonych terminach

PRZESTRZEGAMY PRAW AUTORSKICH,
MATERIAŁ ILUSTRACYJNY WYKORZYSTANY W ARTYKUŁACH
MUSI POCHODZIĆ ZE ZBIORÓW AUTORÓW,
W INNYM PRZYPADKU
NA ROZPOWSZECHNIANIE NIEZBĘDNA JEST ZGODA
JEGO WŁAŚCICIELI
ORAZ WYDAWCÓW CZASOPISM LUB KSIĄŻEK,
W KTÓRYCH ZOSTAŁ ON PIERWOTNIE OPUBLIKOWANY