

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

МЕЛАНОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ
МЕЛАНОМЫ



ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**МЕЛАНОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ПРО РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ
МЕЛАНОМЫ**

Ассоциация специалистов
по проблемам меланомы

Москва, Ломоносовский проспект, д. 43,
кор. 2, п. 1, ком. 20

Телефон: **+7 (499) 612-89-46**

e-mail: **mail@melanomapro.ru**
melanomapro.ru

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ
ПОСОБИЕ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

МОСКВА
2020

СПИСОК АВТОРОВ:

Орлова К.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Вишневская Я.В., к.м.н., врач-патологоанатом;

Делекторская В.В., д.м.н., заведующая отделом патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Кондратьева Т.Т., д.м.н., специалист лабораторной диагностики, врач-цитолог;

Назарова В.В., к.м.н., врач-онколог, отделение онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Орел Н.Ф., д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Трофимова О.П., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Демидов Л.В., профессор, д.м.н., руководитель отделения онкодерматологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Дорогой читатель!

Это пособие разработано коллективом авторов по инициативе Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (МЕЛАНОМА.ПРО) в помощь практикующим врачам (онкологам, дерматологам, морфологам, хирургам и врачам других специальностей) с целью повышения информированности о такой редкой болезни, как карцинома Меркеля.

К сожалению, об этом заболевании знают немногие врачи, а недостаток информации и опыта приводит к тому, что пациенты получают ошибочный диагноз и неверное лечение.

Поэтому основной акцент этого пособия мы сделали именно на диагностике, которая базируется на качественном морфологическом исследовании.

Если вы подозреваете у вашего пациента карциному Меркеля, направьте его к профильным специалистам для точной диагностики, определения дальнейшей тактики лечения и/или наблюдения.

С уважением,
коллектив авторов

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. О КАРЦИНОМЕ МЕРКЕЛЯ	5
ИСТОРИЯ	6
ФАКТОРЫ РИСКА	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
МОРФОЛОГИЯ	13
КОНТРОЛЬ РЕЦИДИВА	14
ПРОГНОЗ	15
2. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	19
ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	19
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА	21
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	24
3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	35
4. СТАДИРОВАНИЕ – КЛАССИФИКАЦИЯ TNM 7-я и 8-я ВЕРСИИ	39
5. ЛЕЧЕНИЕ	47
СПИСОК ПОЛЕЗНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	55

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСЛУ – биопсия сторожевого лимфоузла
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЕС – Европейский союз
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИЦХ – иммуноцитохимическое исследование
КМ – карцинома Меркеля
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарная очаговая доза
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
США – Соединенные Штаты Америки
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФ – ультрафиолет
МСПуV – полиомавирус клеток Меркеля



1. О КАРЦИНОМЕ МЕРКЕЛЯ

Карцинома Меркеля (КМ, синоним – нейроэндокринный рак кожи, рак из клеток Меркеля) – это редкий нейроэндокринный рак кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой. Как правило, КМ характеризуется агрессивным течением, высоким потенциалом метастазирования и частым местным рецидивированием. Но недостаточная информированность врачей первичного звена и других специалистов приводит к тому, что пациенты, страдающие этим опасным заболеванием, не всегда могут получить адекватное лечение из-за ошибок во время диагностики.

Для дерматологов и врачей других специальностей очень важным является заподозрить у пациента злокачественное образование кожи и направить к онкологу для выполнения биопсии. Если у пациента «атерома/воспалившаяся атерома» (рис.1), которая не проходит на фоне проводимой дерматологом противовоспалительной терапии, пациента следует направить к онкологу для ТАБ и/или биопсии и исключения/подтверждения злокачественного образования.

Впрочем, ошибки возможны и на этапе морфологического исследования. Дело в том, что в отечественной литературе встречаются единичные публикации, посвященные КМ, в то время как в зарубежной интерес к изучению морфологических, биологических и клинических особенностей КМ очевиден. В поисковой системе www.pubmed.com содержится около 2000 ссылок по запросу *Merkelcell carcinoma*. Карцинома Меркеля в России не выделена в отдельную нозологическую единицу, показатели заболеваемости и смертности регис-

трируются для С44 в целом (рак кожи, кроме меланомы). В то время как в США ежегодно регистрируется порядка 1500 новых случаев, в странах Европейского союза ~ 2500 новых случаев в год [1–2]. Таким образом, с учетом численности населения США, стран ЕС и России можно предполагать порядка 650 новых случаев КМ в год в России.

При этом заболеваемость КМ в последние годы увеличивается и составляет 0,6 случая на 100 тысяч. В течение 15-летнего периода (1986–2001) заболеваемость статистически увеличилась на 8%. Большинство пациентов с КМ – в возрасте старше 65 лет, только 5% пациентов моложе 50 лет. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 69 лет.

Карцинома Меркеля в России включена в перечень редких (орфанных) заболеваний благодаря усилиям Ассоциации специалистов по проблемам меланомы в 2017 году.

ИСТОРИЯ

Впервые в 1875 году немецким гистологом F.S. Merkel (в статье *Tastzellen und Tast korperchen beiden Haustieren und beim Menschen*) были описаны расположенные в базальном слое эпидермиса округлые или вытянутые клетки со светлой цитоплазмой и дольчатым ядром. Характерными признаками этих клеток, названных впоследствии клетками Меркеля, являются плотные гранулы в цитоплазме [3]. В 1972 году С. Toker описал пять пациентов с необычной опухолью кожи и назвал ее «трабекулярная карцинома кожи», так как при гистологическом исследовании в коже преобладали анасто-

зирующие трабекулы и пласты из опухолевых клеток [4]. В 1978 году С. Tang и С. Toker, используя электронную микроскопию, обнаружили наличие электронно-плотных гранул в опухолевых клетках, которые были схожи с гранулами в клетках Меркеля и других нейроэндокринных клетках [5]. В 1980 году De Wolf-Peeters назвал эту опухоль «рак из клеток Меркеля», потому что часть признаков были схожи между клетками этой опухоли и нормальными клетками Меркеля, представленными в эпидермисе [6].

В 1992 году впервые использовали антитела к цитокератину 20 (ЦК 20) [7]. Что позволило относительно легко диагностировать карциному Меркеля при ИГХ-исследовании.

Итак, было выявлено определенное сходство опухолевых клеток КМ и нормальных клеток Меркеля по иммунофенотипическим и ультраструктурным характеристикам (наличие плотных гранул, позитивное окрашивание на нейрофиламенты, ЦК 20). Это послужило поводом для выдвижения гипотезы о происхождении опухоли из клеток Меркеля. Однако клетки Меркеля локализуются в эпидермисе, а опухолевые – в дерме. В опухолевых клетках отсутствуют свойственные клеткам Меркеля нейропептиды: вазоактивный интестинальный пептид, метэнкефалин.

Имеются морфологические описания КМ с плоскоклеточной, железистой, меланоцитарной дифференцировкой опухолевых клеток. В связи с этим наибольшее признание получила теория, согласно которой КМ развивается из плюрипотентных стволовых клеток дермы [8–10], приобретающих нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации.

ФАКТОРЫ РИСКА

Увеличение риска развития КМ связывают с длительным пребыванием на солнце, с воздействием УФ. Это подтверждает и тот факт, что КМ наиболее часто располагается на открытых, наиболее подверженных солнцу участках: до 90% первичных опухолей встречается на коже головы и шеи, конечностях.

Второй фактор риска – состояние иммуносупрессии. Так, среди пациентов, страдающих СПИДом, КМ наблюдается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции; в 5 раз чаще среди пациентов после трансплантации органа; наблюдается 15-кратное увеличение риска развития карциномы Меркеля у пациентов с В-клеточными неоплазиями; чаще встречается у пациентов после трансплантации органа и ВИЧ-инфекцией (12/100,000/год) и возраст их значительно моложе (около 50% < 50 лет).

Пациенты, которые получают лечение метоксаленом и PUVA по поводу псориаза имеют 100-кратное увеличение риска заболеть КМ [11]. Интересно, что описано несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после нормализации иммунной системы [12–13]. Также в литературе описаны случаи спонтанной регрессии опухоли, которые чаще встречаются среди лиц женского пола.

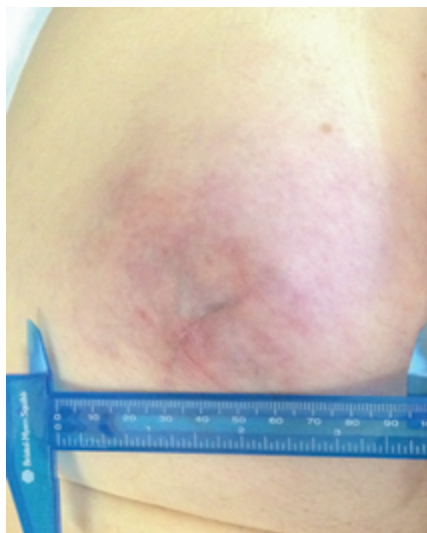
Патогенез КМ полностью еще не изучен, но в настоящее время в литературе все чаще появляются работы, посвященные этой проблеме. В январе 2008 года Н. Feng и соавт. представили доказательства возможного вирусного онкогенеза. Они исследовали образцы опухоли КМ и обнаружили новый полиомавирус, который был назван «полиомавирус клеток Меркеля» (MCPyV). С от-

крытием мышиного полиомавируса L. Gross в 1953 году предполагалось, что полиомавирусы вызывают развитие рака у человека. Хотя полиомавирусы могли вызывать развитие опухоли у животных, это еще не говорит о том, что они участвуют в канцерогенезе опухолей человека. Полиомавирусы часто вызывают латентные инфекции без манифестации болезни, но, например, на фоне иммуносупрессии могут вызывать развитие опухоли. На моделях животных возникновению опухоли обычно предшествует интеграция ДНК полиомавируса в геном клетки-хозяина. Интересно, что Н. Feng и соавт. представили данные, что в шести из восьми MCPyV – позитивных образцов опухолей вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли [14].

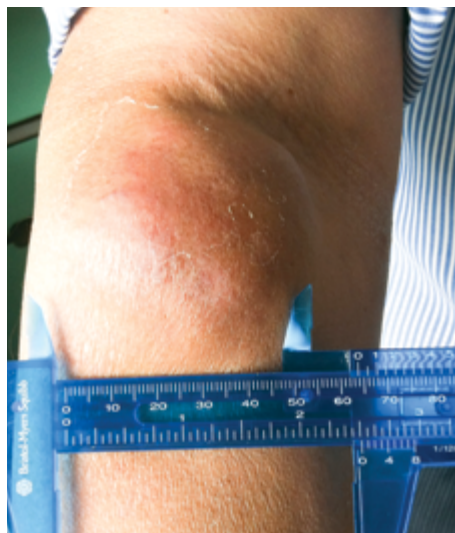
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно КМ представлена в виде единичного безболезненного однородного неизъязвленного красно-фиолетового узла, который чаще располагается на подверженных УФ-облучению участках кожи (голова и шея, конечности). Также КМ встречается на слизистых оболочках, что составляет 5% от общего числа заболевших. Локализация: в 50% случаев КМ встречается в области головы и шеи, 40% составляют конечности, 10% – туловище и половые органы.

Как правило, пациент указывает на появление безболезненного, единичного, однородного, неизъязвленного образования на коже розового или красно-фиолетового цвета (иногда без изменения цвета кожных покровов), которое быстро растет (в 2 и более раз за последние 3 месяца) (рис. 1–4). Наиболее часто



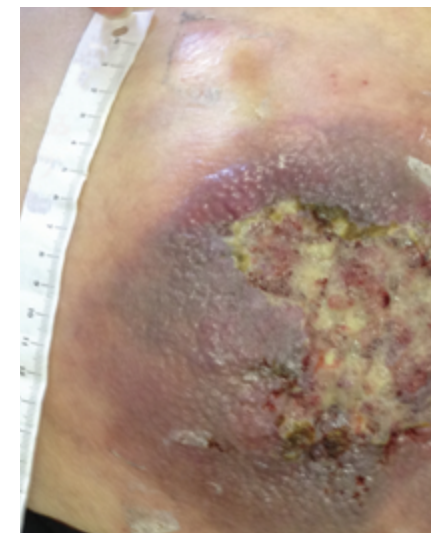
**РИС. 1. ЛЕВАЯ
ЯГОДИЧНАЯ ОБЛАСТЬ**



**РИС. 2 (а). ВЕРХНЯЯ
КОНЕЧНОСТЬ**



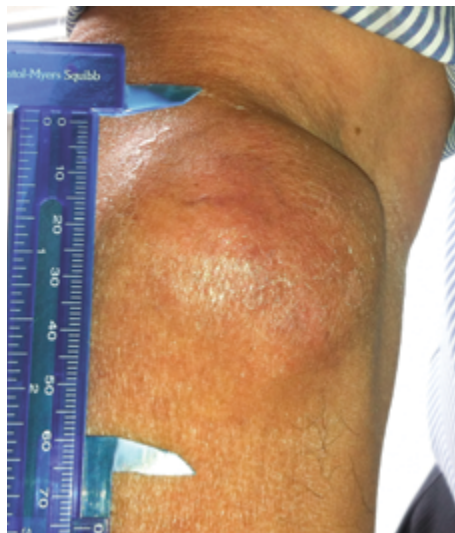
**РИС. 4. КОЖА ЩЕКИ
СПРАВА**



**РИС. 5. ЛЕВАЯ
ЯГОДИЧНАЯ ОБЛАСТЬ**



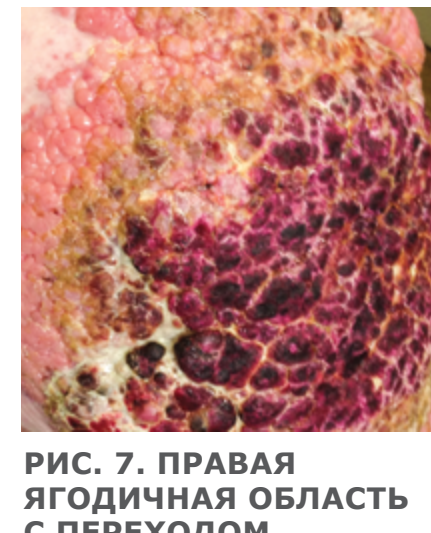
**РИС. 3. ВЕРХНЕЕ
ВЕКО**



**РИС. 2 (б). ВЕРХНЯЯ
КОНЕЧНОСТЬ-2**



**РИС. 6. ПРАВАЯ НИЖНЯЯ
КОНЕЧНОСТЬ**



**РИС. 7. ПРАВАЯ
ЯГОДИЧНАЯ ОБЛАСТЬ
С ПЕРЕХОДОМ
НА ПРАВОЕ БЕДРО И
ПОЯСНИЧНУЮ ОБЛАСТЬ**

образования располагаются на подверженных солнцу участках кожных покровов (голова и шея, конечности), при этом кожа часто может быть не изменена (рис. 2 (б), 4). Но иногда может наблюдаться изъязвление опухолевого образования (рис. 5), а также мультифокальное распространение заболевания (рис. 6–7).

На момент постановки диагноза 15% пациентов имеют метастазы в лимфатических узлах, и у 50–70% больных они реализуются в более поздние сроки. Наиболее часто отдаленное метастазирование происходит в кожу, лимфатические узлы, печень, легкие, кости и головной мозг (в порядке убывания).

Диагностика КМ помимо осмотра и инструментального обследования включает в себя детальное гистологическое исследование. Для окончательной постановки диагноза КМ, как правило, необходимо проведение иммуногистохимического исследования.

Правильное стадирование КМ является важным прогностическим признаком, поскольку стадия заболевания на момент постановки диагноза определяет прогноз.

В 2008 году совместными усилиями нескольких крупных центров (Сиэтл, Бостон и Сидней) был проведен ретроспективный анализ 195 случаев КМ (с 1980 по 2007 год) и выделено пять основных клинических критериев, которые могут помочь в постановке диагноза – так называемое правило AEIOU, где: A – Asymptomatic/lackoftenderness – отсутствие болезненности, E – Expandingrapidly – быстрый рост, I – Immunosuppression – состояние иммуносупрессии, O – Olderthan 50 years – пациенты старше 50 лет, U – Ultraviolet-exposed – воздействие УФ. При нали-

чии ≥ 3 признаков вероятность диагноза составляет 89% [15].

МОРФОЛОГИЯ КМ

Из-за отсутствия характерных клинических особенностей диагноз КМ ставится на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. V. Gould описаны три варианта гистологического строения, которые используются в морфологической классификации КМ: трабекулярный тип, промежуточный тип и мелкоклеточный тип. Наиболее часто диагностируется промежуточный тип – 80% случаев. Трабекулярный тип встречается редко (10%) и характеризуется менее агрессивным клиническим течением. Мелкоклеточный тип (10%) отличается наиболее агрессивным биологическим поведением. Как правило, данная классификация носит информационный характер и не используется патологами для постановки диагноза и написания заключения. ИГХ-исследование является необходимым этапом морфологической диагностики и основано на выявлении экспрессии цитокератина 20, наиболее специфичного маркера, подтверждающего диагноз КМ, а также маркеров нейроэндокринной дифференцировки хромогранина А, синаптофизина, CD56 и антигена клеточной пролиферации Ki-67 (рис. 10).

Индекс пролиферативной активности (Ki-67) у пациентов, страдающих КМ, как правило, очень высокий, что свидетельствует об агрессивном течении заболевания. Существуют данные о более благоприятном течении КМ у пациентов, в опухолевой ткани которых определяется инфильтрация, CD8+.

Минимальный объем обследования пациентов с КМ кроме осмотра включает в себя ультразвуковое исследование брюшной полости, соответствующих локализаций первичной опухоли групп лимфатических узлов, рентгенографию органов грудной полости. При выполнении биопсии сигнального лимфатического узла микрометастазы выявляются у 25% пациентов. Для уточнения распространенности процесса рекомендовано выполнение КТ или МРТ.

КМ является опухолью, тактику лечения которой должна определять мультидисциплинарная команда специалистов, включающая хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта [16].

КОНТРОЛЬ РЕЦИДИВА

Пациенты, страдающие КМ, после излечения требуют более частого динамического наблюдения. Рекомендации по наблюдению за больными с КМ в Германии включают в себя выполнение обследования в течение первого года после излечения каждые 6 недель, второго года – каждые 3 месяца, третьего года – каждые 6 месяцев. Обследование включает в себя: физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование послеоперационного рубца и регионарных зон метастазирования, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Также рекомендуется оценивать значение сывороточных маркеров, таких как НСЕ и хромогранин А. Эксперты NCCN в рекомендациях 2018 года говорят о необходимости регулярных осмотров кожных покровов и лимфатических узлов каждые 3–6

месяцев в течение первых трех лет, а далее каждые 6–12 месяцев. Сроки наблюдения в каждом случае определяет лечащий врач исходя из конкретной клинической ситуации.

С учетом невысокой эффективности химиотерапии (короткие периоды ремиссии, частое рецидивирование и прогрессирование после проведенного лечения) представляется наиболее значимым изучение морфологических и биологических особенностей КМ, а также значения сывороточных маркеров (НСЕ и хромогранин А), что, возможно, позволит дополнить или в отдельных случаях заменить химиотерапию иммунотерапией (+/-терапия аналогами соматостатина). На сегодняшний день наилучшие результаты в лечении метастатической формы КМ были получены при использовании иммуноонкологической терапии (анти-PD1, анти-PDL1).

ПРОГНОЗ

Прогностические факторы можно разделить на две группы: связанные с характеристиками опухоли, а также связанные с пациентом. К факторам, ассоциированным с пациентом, относят:

- локализацию в области головы и шеи – наибольшее количество локальных рецидивов болезни (62,5%);
- первичные опухоли, расположенные на волосистой части головы, наиболее часто имеют большие размеры по сравнению с другими локализациями (10,4% > 5 см, $P = 0,0001$), а также отдаленные метастазы (8,7%, $P = 0,07$) (данные основаны на анализе 2104 пациентов из базы данных SEER);

– более молодой возраст и/или пациенты мужского пола чаще имеют метастатическое поражение лимфатических узлов.

К факторам, связанным с характеристиками опухоли, относят:

- размер первичной опухоли;
- количество пораженных лимфатических узлов [17–19].

В 2013 году P. Nghiem и коллеги провели анализ Национальной базы данных США, куда вошли 8044 пациента с карциномой Меркеля. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что к клиническим факторам прогноза можно отнести размер первичной опухоли и количество пораженных лимфатических узлов. Они получили, что риск развития метастазирования в регионарные лимфатические узлы напрямую связан с размером первичной опухоли. Так, при размере первичной опухоли 0,5 см риск составляет 14%, при среднем размере первичной опухоли 1,7 см – 25%, а далее возрастает до 36% и более при размере первичной опухоли 6 см или больше [20].

Данные, полученные на популяции российских пациентов, также подтверждают зависимость характера течения заболевания от размера первичной опухоли: медиана выживаемости без прогрессирования пациентов с размером первичного очага опухоли ≤ 2 см составляет 109 месяцев (95% ДИ, 13–204), в то время как медиана выживаемости без прогрессирования при первичной опухоли размером > 2 см всего 10 месяцев (95% ДИ, 4,8–16). Количество пораженных лимфатических узлов также является предиктором выживаемости пациентов: пятилетняя выживаемость пациентов

составляет 76% при отсутствии поражения лимфатических узлов, при поражении двух лимфатических узлов – 50%, трех-пяти лимфатических узлов – 42%, при поражении шести и более лимфатических узлов – лишь 24%; $P < 0,0001$. Поэтому крайне важным является своевременная постановка диагноза.



2. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Исторически так сложилось, что цитологическое исследование при ЗНО кожи используется недостаточно широко. Так или иначе, в практике онколога встречаются мазки-отпечатки и пунктаты опухолей кожи, в частности с субстратом опухоли из клеток Меркеля. В цитологическом направлении в разделе «направительный клинический диагноз» чаще фигурировал диагноз «меланома» или «лимфома» кожи. Как показал анализ нашего материала, часто направительный клинический диагноз, по-видимому, оказывал влияние на заключение цитолога, которое формулировалось следующим образом: «ЗНО недифференцированного типа, возможно, лимфома/меланома/рак».

С одной стороны, это может быть обусловлено редкостью данной патологии и малым знакомством практикующего цитолога с патологией, а с другой – морфологическим сходством недифференцированных клеток карциномы Меркеля с большинством недифференцированных опухолей, включая лимфому и меланому. Анализ цитологического материала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показал, что эта опухоль имеет характерную цитологическую картину [21].

В первую очередь при малом увеличении микроскопа это очень клеточный плотный инфильтрат, преимущественно из округлых недифференцированных клеток (рис. 8, а); однако на отдельных участках мо-

гут встречаться структуры, сходные с железистыми (рис. 8, б). Как правило, даже при малом увеличении отмечается большое количество митозов (рис. 8, а). При большом увеличении микроскопа отчетливыми чертами опухолей являются отчетливо выраженные признаки злокачественности клеток, признаки нейроэндокринной дифференцировки (сходство с МРЛ), наличие характерных перинуклеарных глобул (рис. 8, в), большое количество митозов. Спектр морфологического разнообразия КМ варьирует от плотного клеточного инфильтрата до разрозненно лежащих клеток и плотных скоплений из разрушенных пикнотичных ядер.

При типичной картине КМ цитоплазма отсутствует либо определяется в виде узкого ободка, однако встречаются варианты с более обильной цитоплазмой, где более отчетливо выявляется эпителиальная природа клеток (рис. 8, г). Как показал анализ нашего материала, несмотря на низкую дифференцировку клеток, особенности их цитоморфологии в сочетании с клиническими данными позволяют высказаться о КМ при цитологическом исследовании (при пункции лимфатических узлов, мягких тканей, мазков-отпечатков с опухолей). При возникающих проблемах дифференциальной диагностики возможно проведение ИЦХ-исследования с такими же маркерами, как и для ИГХ-исследования (эпителиальные и нейроэндокринные). Отмечая сложности морфологической диагностики КМ, следует подчеркнуть, что не стоит пренебрегать дополнительным использованием доступного цитологического исследования при верификации диагноза.

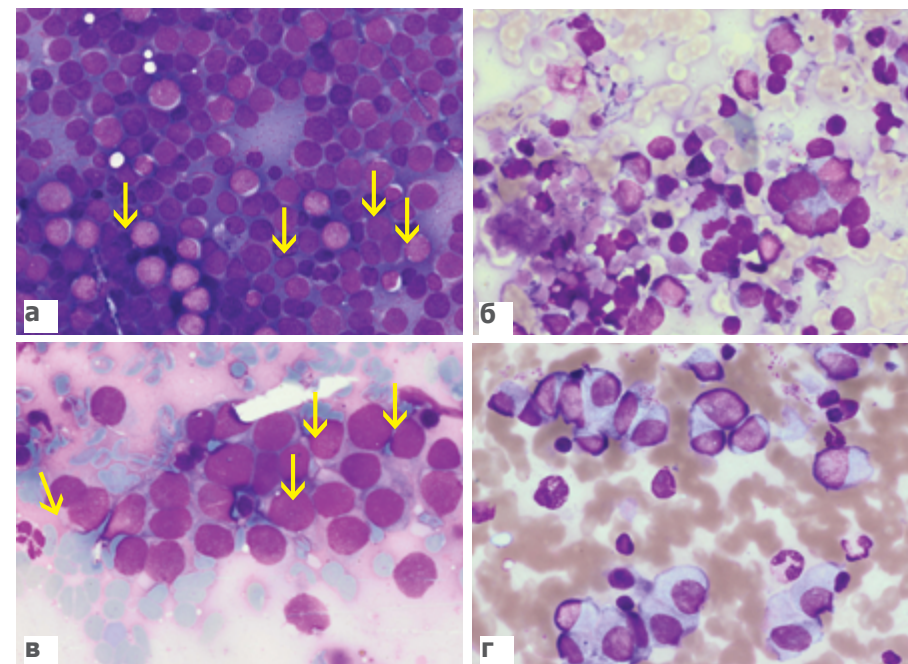


Рис. 8. Особенности цитологической диагностики КМ:

а – плотный клеточный инфильтрат, большое количество митозов (стрелочками указаны); **б** – железистая структура; **в** – перинуклеарные глобулы (стрелочками указаны); **г** – обильная цитоплазма

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

Морфологическая диагностика КМ проводится в соответствии с критериями Международной гистологической классификации опухолей кожи ВОЗ [22]. Код болезни: рак из клеток Меркеля – 8247/3. Публикация 4-го издания классификации опухолей кожи ВОЗ планируется в 2018 году.

Биопсийный или операционный материал первичных и/или метастатических опухолей фиксируется в ней-

тральном забуференном 10%-ном растворе формалина и проходит гистологическую проводку по стандартной методике. Срезы с парафиновых блоков толщиной 4–5 мкм окрашиваются гематоксилином и эозином для проведения рутинного гистологического исследования. Для оценки гистологического строения первичных опухолей кожи, а также морфологических особенностей регионарных метастазов исследуют парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином.

Оценка проводится по следующим морфологическим параметрам: а) гистологическое строение опухоли; б) митотический индекс; в) глубина инвазии; г) сосудистая и перинеуральная инвазия; д) наличие изъязвления, некрозов, кровоизлияний. Для определения митотического индекса гистологические препараты оценивают в 50 репрезентативных полях зрения (РПЗ) при 400-кратном увеличении с последующим пересчетом среднего показателя на 10 РПЗ.

Морфологическая диагностика КМ включает в себя детальное гистологическое исследование с последующей обязательной иммуногистохимической (ИГХ) верификацией диагноза. При гистологическом исследовании КМ чаще всего дифференцируют с лимфомой, реже – с меланомой, метастазами НЭО в коже. Для проведения дифференциальной диагностики КМ с другими новообразованиями в алгоритм ИГХ-исследования добавляют определенный набор антител (табл. 1).

При стандартном гистологическом исследовании (рис. 9, а–г) опухоль часто определяется в глубоких слоях дермы с прорастанием в подкожную жировую клетчатку, имеет солидное строение, представлена мелкими округлыми клетками с узкой цитоплазмой. Ядра клеток содержат гранулярный хроматин по типу «соль и

перец». В опухоли имеются обширные некрозы и большое количество митозов (митотический индекс может достигать 60–80 фигур митозов в 10 РПЗ).

V. Gould описаны три морфологических варианта КМ: трабекулярный подтип, промежуточный подтип и мелкоклеточный подтип. Трабекулярный подтип, который

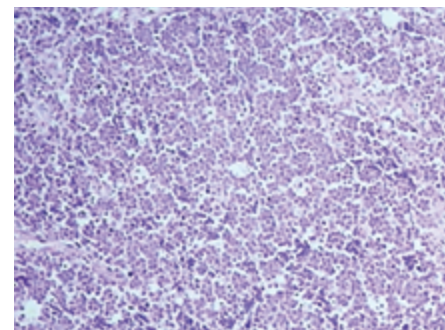


Рис. 9, а. Промежуточный вариант – солидные скопления небольших округлых клеток. Г&Э, ув. x10

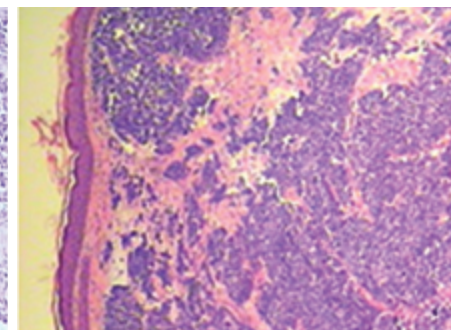


Рис. 9, б. Опухоль растет в дерме, связь с эпидермисом отсутствует. Г&Э, ув. x10

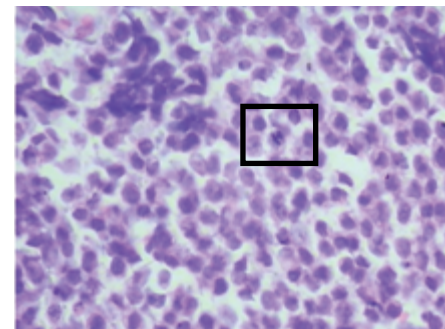


Рис. 9, в. Клетки имеют круглые гиперхромные ядра и скудную цитоплазму. Отмечается наличие митотических фигур (квадрат) и фрагментированных ядер. Г&Э, ув. x20

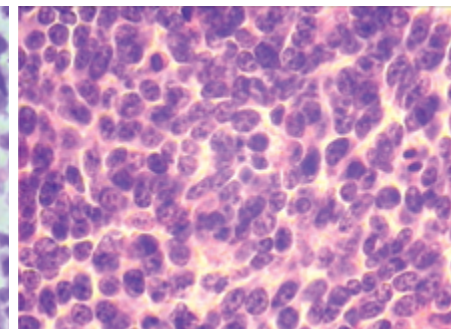


Рис. 9, г. Округлые и овальные гиперхромные ядра с небольшими ядрышками и равномерным распределением хроматина в виде «соли с перцем». Г&Э, ув. x40

впервые описан Toker в 1972 году, встречается редко (10%) и характеризуется менее агрессивным клиническим течением. Наиболее часто диагностируется промежуточный подтип – 80%. Мелкоклеточный подтип (10%) отличается наиболее агрессивным биологическим поведением. Как правило, данная классификация носит информационный характер и не используется патологами для постановки диагноза и написания заключения.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании клетки карциномы Меркеля (КМ) демонстрируют экспрессию как эпителиальных, так и нейроэндокринных маркеров.

Для ИГХ-исследования серийные парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм депарафинируют и регидратируют по стандартной схеме. ИГХ-исследование проводят с применением специфических антител к маркерам эпителиальной дифференцировки – цитокератину (ЦК) AE1/3, ЦК18, ЦК20, маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А (ХрА), синаптофизину (Син), CD56 и антигену клеточной пролиферации Ki-67 (фирма Dako, Дания) (рис. 10).

Для КМ специфичным и чувствительным ИГХ-маркером является ЦК20, который в настоящее время признан «золотым стандартом» морфологической диагностики и выявляется в цитоплазме клеток опухоли в виде характерной точечной (dot-like) или парануклеарной реакции. ЦК20 – низкомолекулярный цитокератин, экспрессия которого в нормальной ткани встречается в эпителии

желудочно-кишечного тракта, мочевого тракта, а также клетках Меркеля.

В настоящее время разработаны и внедрены в практическую диагностику КМ дополнительные маркеры, которые расширили возможность современного ИГХ-анализа и включают определение экспрессии рецепторов

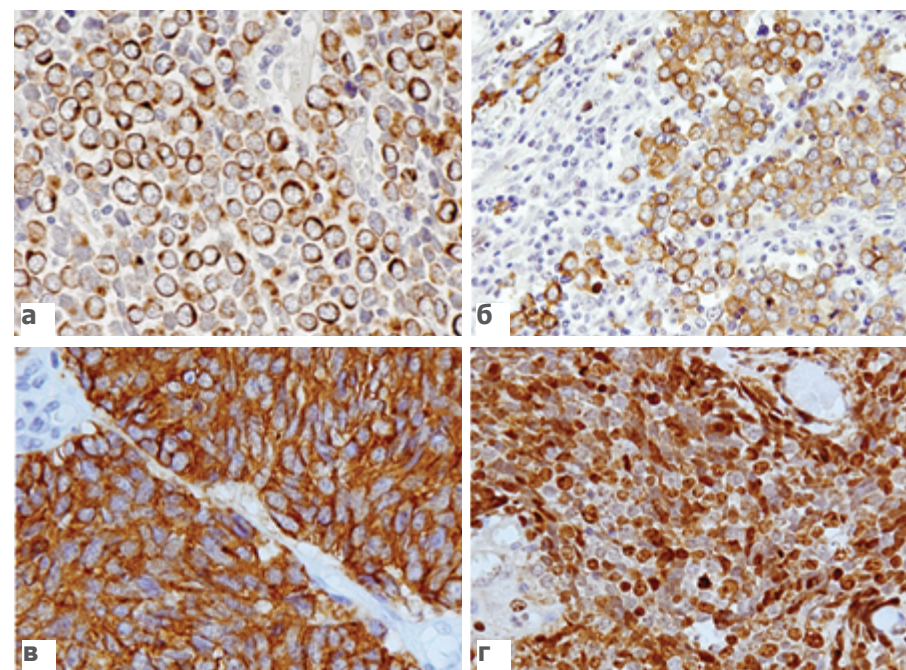


Рис. 10. ИГХ-особенности КМ а – экспрессия цитокератина 20 в клетках опухоли выявляется в виде характерной парануклеарной и dot-like реакции; б – хромогранин А демонстрирует умеренно выраженную цитоплазматическую экспрессию в большинстве опухолевых клеток; в – диффузная интенсивная ИГХ-экспрессия синаптофизина в клетках опухоли; г – индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 (MIB-1) равен 85%. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера. Увеличение – х400

Таблица 1. Основные иммуногистохимические маркеры

	КМ	Лимфома	Меланома	НЭО
Cytokeratin 18	+ dote-like	–	–/+	–/+
Cytokeratin 20	+ dote-like	–	–	–/+
Chromogranin A	+	–	–	+
Synaptophysin	+	–	–	+
CD56	+	–	–	+
TTF1	–/+	–	–	+/-
Vimentin	–	+	+	–
S-100	–	–	+	–
HMB45	–	–	+	–
CD45	–	+	–	–

соматостатина 2-го типа, а также большого Т-антигена полиомавируса клеток Меркеля.

Для ИГХ-анализа экспрессии рецепторов соматостатина используют моноклональные антитела к SSTR2A (клон UMB-1) (Epitomics). Оценку иммунореактивности проводят в соответствии с системой, предложенной Körner M. et al. Учитывается только мембранное окрашивание опухолевых клеток. Реакция считается негативной (0) при отсутствии окрашивания и позитивной (+) при окрашивании более 10% опухолевых клеток. При этом позитивную иммунореактивность оценивают как 1+ при слабом окрашивании мембран, наблюдаемом при большом увеличении микроскопа (x400), 2+ – при сильном, но неполном мембранном окрашивании и 3+ – при сильном окрашивании всей мембраны опухолевых клеток.

Оценка реакции 2+/3+ соответствует высокому уровню экспрессии рецепторов и 0/1+ – низкому уровню иммунореактивности.

Критерии оценки иммунореактивности:

1. Только мембранное окрашивание.
2. Полнота охвата клеточной мембраны.
3. Процент окрашенных клеток опухоли.
4. Интенсивность окрашивания.

Позитивная иммунореактивность оценивалась от 1 до 3 баллов. Система оценки экспрессии рецепторов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Система оценки экспрессии рецепторов соматостатина

Балл	Интенсивность и процент окрашенных опухолевых клеток
0	Нет окрашивания или мембранное окрашивание <10% опухолевых клеток
1+	Слабое окрашивание мембран >10% опухолевых клеток при большом увеличении микроскопа (x400)
2+	Неполное окрашивание мембран, умеренное или сильное окрашивание >10% опухолевых клеток при большом и малом увеличении микроскопа
3+	Полное окрашивание мембран, умеренное или сильное окрашивание >10% опухолевых клеток при большом и малом увеличении микроскопа

Анализ материала ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России позволил впервые продемонстрировать при ИГХ-исследовании наличие

высокого уровня экспрессии рецепторов соматостатина в опухолях больных КМ, при этом специфическая иммунореактивность определялась на уровне клеточных мембран, демонстрируя различную интенсивность окрашивания и количество антиген-позитивных клеток (рис. 11).

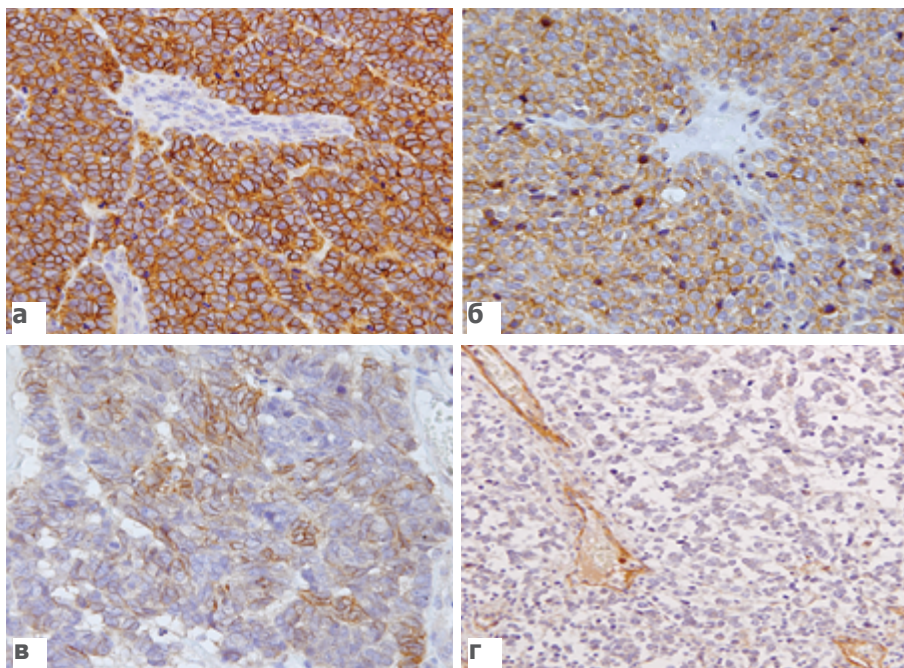


Рис. 11. ИГХ выявление экспрессии рецепторов соматостатина 2-го типа (SSTR2) в КМ а – высокий уровень экспрессии SSTR2 в виде полной мембранной реакции в большинстве клеток опухоли (3+); б – клетки опухоли демонстрируют неполную мембранную экспрессию SSTR2 умеренной интенсивности (2+); в – низкий уровень мембранной экспрессии SSTR2 в части клеток опухоли (1+); г – экспрессия рецепторов не выявляется в клетках опухоли (0), но видна в эндотелии сосудов. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера. Увеличение – х400 (а, б, в), х200 (г)

Высокий уровень экспрессии SSTR2 (2+/3+) был выявлен в 56,25% (18/32) наблюдений КМ. При этом специфическая реакция была интенсивной и охватывала полную мембрану большинства клеток опухоли (3+) в 31,25% (10/32) случаев (рис. 11, а). Окрашивание часто носило диффузный характер и наблюдалось в 90–100% клеток опухоли. Неполное мембранное окрашивание умеренной или высокой интенсивности (2+) отмечалось в 25% (8/32) случаев. SSTR2-позитивные клетки, демонстрирующие частичное окрашивание мембраны, составляли от 30 до 90% популяции клеток опухоли и распределялись равномерно или в виде отдельных фокусов (рис. 11, б). Низкий уровень иммунореактивности (1+) был отмечен в 31,25% (10/32) случаев КМ и выявлялся при большом увеличении микроскопа (х400) в виде слабого окрашивания мембраны клеток опухоли (рис. 11, в). Окрашивание опухолей носило фокальный характер и охватывало от 10 до 50% клеток. В опухолях с низким уровнем экспрессии SSTR2, как правило, наблюдалась фокальная и слабая экспрессия хромогранина А. Полное отсутствие иммунореактивности (0) в первичных опухолях отмечено в 12,5% (4/32) случаев КМ (рис. 11, г). Иммунореактивность к SSTR не была ограничена нейроэндокринными опухолевыми клетками, а наблюдалась также в лимфоидных элементах, зонах некроза, эндотелии сосудов. В других клетках и структурах стромы экспрессия маркера отсутствовала.

При дальнейшем анализе оценка реакции «2+/3+» соответствует высокому уровню экспрессии рецепторов, коррелирующему по данным литературы с ответом опухоли на терапию аналогами соматостатина. Оценка реакции «1+» соответствует низкому уровню имму-

нореактивности и отсутствию убедительных данных, что опухоль экспрессирует достаточно рецепторов для «таргетной» терапии.

При статистической обработке данных и оценке выживаемости без прогрессирования выявлены статистически значимые различия между группами. Для первой группы (низкая/отсутствие экспрессии) медиана составила 8,18 месяца (95% ДИ, 4,6–11,6), в то время как для второй группы (умеренная/высокая экспрессия) – 33,4 месяца (95% ДИ, 25,5–41,3), $P = 0,004$. Поэтому определение рецепторов соматостатина 2-го типа может быть важным, с одной стороны, для определения прогноза в дополнение к другим известным факторам прогноза, которые были представлены выше; а с другой – потенциальным маркером чувствительности к терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия [21].

Для ИГХ-анализа экспрессии полиомавируса карциномы Меркеля были использованы моноклональные антитела против MCPyV Large T-ag (клон CM2B4) (фирма Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, разведение 1:300), и впервые в России показана специфическая иммунореактивность в клетках опухоли (рис. 12). Учитывалось только ядерное окрашивание. Экспрессия считалась позитивной при выявлении окрашенных ядер опухолевых клеток различной интенсивности и оценивалась с учетом количества антиген-позитивных клеток от 1 до 3 баллов [21].

Критерии оценки иммунореактивности:

- 1. Только ядерное окрашивание.
- 2. Процент окрашенных ядер клеток опухоли.
- 3. Интенсивность окрашивания.

4. Тип распределения окрашенных ядер: равномерно диффузный или гетерогенный.

Система оценки ядерной экспрессии вируса представлена в табл. 3.

Таблица 3. Система оценки экспрессии MCPyV LT

Балл	Интенсивность и процент окрашенных ядер опухолевых клеток
0	Нет окрашенных ядер, полностью негативная реакция
1+	Окрашивание ядер <30% опухолевых клеток, низкая интенсивность, гетерогенная реакция
2+	Окрашивание ядер 30–75% опухолевых клеток, умеренная интенсивность, диффузная или гетерогенная реакция
3+	Окрашивание ядер большинства (>75%) опухолевых клеток, высокая интенсивность, диффузная позитивность

При дальнейшем анализе уровень позитивной иммунореактивности к MCPyV LT рассматривался в зависимости от полученного балла как высокий (3+), умеренный (2+) и низкий (1+) [21].

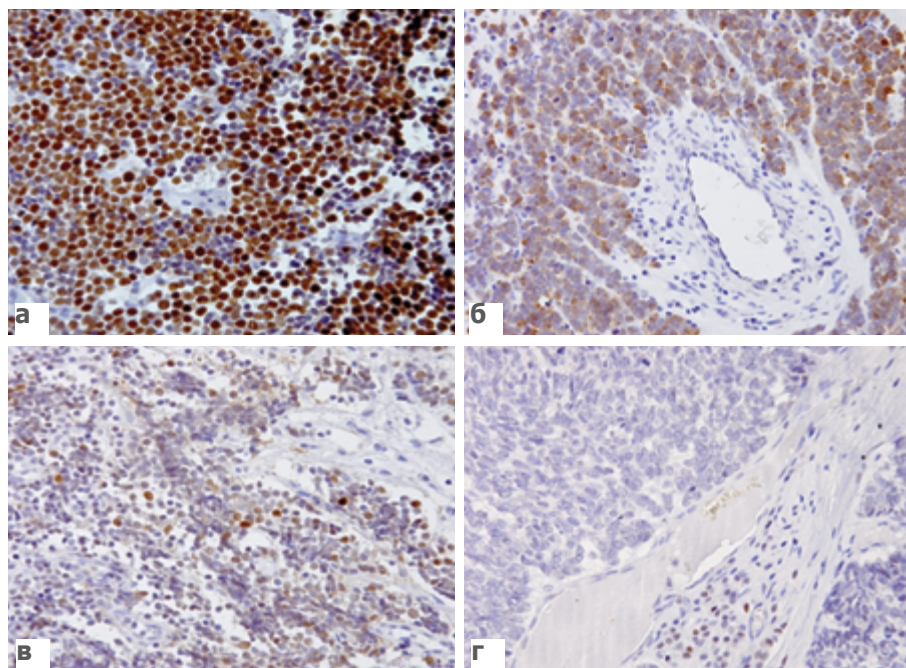


Рис. 12. Экспрессия большого Т-антигена МСРyV в клетках опухоли. **а** – выраженная ядерная экспрессия высокой интенсивности (3+) в большинстве опухолевых клеток; **б** – гетерогенная ядерная экспрессия (2+) в части опухолевых клеток; **в** – ядерная экспрессия (1+) умеренной интенсивности в отдельных опухолевых клетках; **г** – отсутствие ядерной экспрессии (0) в клетках опухоли. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера. Увеличение – х400

Ядерная экспрессия в опухоли МСРyV LT демонстрировала связь с более благоприятным прогнозом заболевания. При анализе данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была получена тенденция к статистическим различиям в отношении

медианы ВБП между первой (отсутствие/низкая экспрессия) и второй (умеренная/высокая экспрессия) группами. Так, медиана ВБП для первой группы составила 12 месяцев, для второй – 29 месяцев, $P = 0,05$. При оценке влияния на ОСВ также наблюдается тенденция к различию между первой и второй группами, в сторону более лучшей ОСВ у пациентов второй группы ($P = 0,06$).

Таким образом, ИГХ-исследование является необходимым условием морфологической диагностики КМ и может быть разделено на обязательный этап с использованием базовых маркеров для подтверждения диагноза (ЦК20, ХрА и др.) и дополнительный этап с использованием маркеров лекарственной чувствительности и прогноза (SSTR2, МСРyV LT).



3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови (включая определения уровня ЛДГ), маркеры нейроэндокринных опухолей (хромогрин А и серотонин в сыворотке крови).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Минимальное обязательное обследование, которое должно быть выполнено в случае морфологической постановки диагноза «карцинома Меркеля»:

1. Ультразвуковое исследование первичной опухоли и соответствующей локализации первичной опухоли групп лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза.
2. Рентгенография органов грудной клетки (флюорография недопустима).
3. Сцинтиграфия костей скелета.

Оптимальное обследование при наличии возможностей в учреждении:

ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса.

При невозможности выполнения ПЭТ/КТ возможно выполнение:

- КТ органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием;

- КТ/МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием;
- КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии клинических симптомов/показаний;
- скintiграфия костей скелета.

КОММЕНТАРИЙ

План лечения не следует составлять до получения данных о распространенности опухолевого процесса. ПЭТ/КТ является стандартом уточняющей диагностики при карциноме Меркеля в большинстве развитых стран. Использование ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса меняет стадию в 22% случаев. Метаанализ шести исследований продемонстрировал 90%-ную чувствительность и 98%-ную специфичность метода. На практике данное исследование отчасти может быть заменено выполнением КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием. При отсутствии возможности выполнения КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием данное исследование отчасти может быть заменено УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшим размером первичной опухоли.

ИНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла у всех пациентов с первичной

опухолью в отсутствие клинических данных за наличие метастатического поражения лимфатических узлов [31–34]. Рекомендуется проводить гистологическое и иммуногистохимическое исследование (включая цитокератин 20) для подтверждения метастатического поражения сторожевого лимфатического узла после его удаления.

КОММЕНТАРИЙ

Необходимо учитывать, что выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла в области головы и шеи сопровождается риском получения ложноотрицательного результата. Также необходимо помнить, что выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла является диагностической процедурой для лучшей оценки состояния регионарных лимфоузлов и стадирования.



4. СТАДИРОВАНИЕ – КЛАССИФИКАЦИЯ TNM 7-й и 8-й ВЕРСИИ

Стадирование карциномы Меркеля по системе TNM 7-го пересмотра (2009)

Для карциномы Меркеля используется единая классификация.

Символ Т (первичная опухоль) содержит следующие градации:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T_0 – отсутствие первичной опухоли (например, метастазы в лимфатические узлы при отсутствии первичной опухоли).

T_{is} – преинвазивная карцинома (инвазия эпидермиса; очень редкая ситуация для карциномы Меркеля).

T_1 – первичная опухоль не более 2 см.

T_2 – первичная опухоль более 2 см, но менее 5 см.

T_3 – первичная опухоль более 5 см.

T_4 – первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (с – клинические данные, p – микроскопические/морфологические данные):

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N_0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

cN_0 – поражения регионарных лимфатических узлов по данным обследования (УЗИ, КТ, осмотр) нет.

pN_0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет по данным биопсии сторожевого лимфатического узла и морфологического исследования.

N_1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

N_{1a} – микрометастазы (морфологически подтвержденные после биопсии сторожевого лимфатического узла или профилактической лимфаденэктомии).

N_{1b} – макрометастазы (определяемые клинически, но подтвержденные морфологическим исследованием после выполнения лимфаденэктомии или игольной биопсии).

N_2 – транзиторные метастазы (метастазы, располагающиеся между первичной опухолью и регионарным коллектором либо дистальнее первичной опухоли).

Символ М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M_0 – отдаленных метастазов нет.

M_1 – наличие отдаленных метастазов.

M_{1a} – наличие отдаленных метастазов в коже, подкожной клетчатке и отдаленных лимфатических узлах.

M_{1b} – наличие отдаленных метастазов в легких.

M_{1c} – наличие отдаленных метастазов в других висцеральных органах.

Группировка по стадиям представлена в табл. 4.

В настоящее время вышла новая редакция классификации, 8-й пересмотр (2017), которая должна быть принята к использованию в России с 2019 года [23].

Таблица 4. Стадии карциномы Меркеля

Стадия	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	Любая T	N1a	M0
IIIB	Любая T	N1b/N2	M0
IV	Любая	Любая	M1

ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ?

Есть два очень важных отличия обновленной системы стадирования 8-го пересмотра:

1. Для новой системы стадирования важно указать, как была определена стадия заболевания: клинически или патологически/морфологически. Это важно в отношении риска развития рецидива заболевания и выживаемости пациентов. Например, если лимфатические узлы определены только как клинически отрицательные (то есть врач не может выполнить пациенту БСЛУ или направить в центр, где это смогут сделать), то это менее точно, чем патологически/морфологически отрицательные лимфоузлы, поскольку микрометастазы в лимфатических узлах при КМ определяются у одной трети пациентов с клинически отрицательными лимфоузлами. Поскольку морфологическая диагностика и отрицательный морфологический статус лимфоузлов при БСЛУ яв-

ляется более точным, пациенты, у которых лимфоузлы определены таким образом, имеют более низкий шанс рецидива/прогрессирования по сравнению с клинически отрицательными пациентами, потому что одна треть из них на самом деле уже имеют ранние проявления в лимфоузлах, которые мы не можем выявить клинически.

2. Пациенты исходно с метастазами в лимфоузлах без выявленной первичной опухоли (ВПО) теперь стадируются отдельно от пациентов с метастазами в лимфоузлах и известной первичной опухолью. Существует много исследований, в которых показано, что пациенты с метастазами в лимфоузлах без ВПО имеют лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с известной первичной опухолью [24–26]. По этой причине эти два подтипа III стадии заболевания разделены.

ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ (PT)

UICC TNM 8 pT идентична T.

pTX	Первичная опухоль не может быть оценена
pT0	Нет данных за первичную опухоль (метастазы в лимфоузлах/отдаленные метастазы без ВПО)
pTis	Insitu первичная опухоль
pT1	≤2 см в наибольшем измерении
pT2	>2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении
pT3	>5 см в наибольшем измерении
pT4	Первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ

NB: Измерение при морфологическом исследовании возможно, если нет данных клинического осмотра/обследования.

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ (N)

NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов
N1	Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов
N2	Транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов
N3	Транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ (pN) – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ/МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

pNX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
pN0	Отсутствие метастатического поражения лимфоузлов при морфологическом исследовании
pN1	Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при морфологическом исследовании
pN1a(sn)	Микрометастазы, выявленные при БСЛУ
pN1a	Микрометастазы, выявленные при выполнении лимфаденэктомии
pN1b	Макрометастазы в лимфоузлах (клинически выявленные)
pN2	Транзиторные метастазы без метастатического поражения регионарных лимфоузлов*
pN3	Транзиторные метастазы и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов *

* Метастазы, располагающиеся (1) между первичной опухолью и регионарным коллектором либо (2) дистальнее первичной опухоли.

Таблица 5. Группировка по стадиям, клиническая

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия III	Любая T	N1, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 6. Группировка по стадиям, морфологическая

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2, T3	N0	M0
Стадия IIB	T4	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N1b	M0
	T1, T2, T3, T4	N1a (sn), N1a	M0
Стадия IIIB	T1, T2, T3, T4	N1b, N2, N3	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

ПРОГНОЗ

Прогноз болезни зависит от стадии заболевания. В табл. 7 представлены данные о выживаемости пациентов, страдающих карциномой Меркеля, в зависимости от стадии болезни [35–36].

Таблица 7. Данные о выживаемости пациентов с карциномой Меркеля в зависимости от стадии болезни

Стадия	Однолетняя выживаемость,%	Трехлетняя выживаемость,%	Пятилетняя выживаемость,%
0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
IA	100	86	79
IB	90	70	60
IIA	90	64	58
IIB	81	58	49
IIC	72	55	47
IIIA	76	50	42
IIIB	70	34	26
IV	44	20	18



5. ЛЕЧЕНИЕ

КМ является опухолью, тактику лечения которой должна определять мультидисциплинарная команда специалистов, состоящая из хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов [16].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основным вариантом лечения первичной опухоли в отсутствие отдаленного метастазирования является хирургический. Из-за высокой частоты местных рецидивов рекомендуется делать разрез, отступая 1–3 см от видимых краев опухоли. Традиционно рекомендуется делать отступ в пределах неизмененных тканей 2–3 см. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов необходимо выполнение лимфаденэктомии. В случае отсутствия клинических и инструментальных данных о наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов показано выполнение биопсии сторожевого лимфоузла. Это позволяет выявить микрометастазы в регионарные лимфоузлы почти у трети пациентов.

При невозможности выполнения хирургического иссечения опухоли рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр, для подведения адекватной кожной дозы рекомендуется использование тканеэквивалентных «болюсов» толщиной 0,5–1 см. В случае наличия клинически измененных лимфатических узлов и при невозможности выполнения лимфодиссекции целесообразно проведение лучевой терапии на вовлеченный лимфоколлектор в дозе 60–66 Гр.

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

КМ является опухолью, чувствительной к лучевой терапии. В рекомендациях NCCN и отдельных групп по изучению карциномы Меркеля лучевая терапия рекомендована в качестве адъювантной терапии для улучшения местного и регионарного контроля роста опухоли.

Рекомендуемая доза послеоперационной лучевой терапии 50–56 Гр с подведением дозы методом классического фракционирования. При наличии опухолевых клеток в краях резекции дозу целесообразно увеличить до 60–66 Гр. С профилактической целью при отсутствии пораженных лимфатических узлов показано лучевое воздействие на регионарный коллектор в дозе 46–50 Гр; при проведении регионарной лимфодиссекции и при наличии значительного числа пораженных лимфатических узлов, при экстракапсулярном распространении опухоли доза облучения увеличивается до 50–60 Гр.

После иссечения первичной опухоли показано проведение послеоперационной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли – 50–56 Гр. При наличии опухолевых клеток в краях резекции доза облучения составляет 60–66 Гр.

При морфологически не определяемых лимфатических узлах (pN0) профилактическое облучение зон регионарного метастазирования нецелесообразно; при клинически негативных лимфатических узлах и риске субклинического их вовлечения с профилактической целью показано лучевое воздействие на регионарный коллектор в дозе 46–50 Гр.

При выполнении биопсии сторожевого узла в случае позитивного результата, в случае если лимфаденэк-

томия не выполнялась, показано проведение лучевой терапии на регионарный лимфатический коллектор в суммарной дозе 50–56 Гр. При локализации КМ в области головы и шеи необходимо помнить об особенностях лимфооттока и о частых ложноотрицательных результатах биопсии сторожевого узла, поэтому при расположении карциномы Меркеля в области головы и шеи целесообразно проводить профилактическое облучение лимфатических узлов шейно-надключичных зон на стороне поражения.

После регионарной лимфодиссекции в случае значительного числа пораженных лимфатических узлов или при экстракапсулярном распространении опухоли доза облучения на регионарный лимфоколлектор составляет 50–60 Гр [27].

Лучевая терапия в послеоперационном периоде проводится методом классического фракционирования (РОД – 2 Гр, ритм облучения – 5 раз в неделю, не рекомендуется начинать курс лечения в пятницу и заканчивать в понедельник). Желательно начинать курс послеоперационной лучевой терапии как можно быстрее, но только после полного заживления послеоперационной раны.

Рутинное использование адъювантной химиотерапии не рекомендовано.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ при лечении метастатической КМ следует отдавать предпочтение иммунотерапии вне зависимости от наличия/отсутствия ИГХ экспрессии PDL1.

В настоящее время единственным иммуноонкологическим препаратом, зарегистрированным в РФ по показанию метастатическая КМ, является анти-PD-L1 препарат (авелумаб). В случае, если использование авелумаба невозможно, целесообразно рассмотреть назначение анти-PD1 препаратов (пембролизумаб и ниволумаб). При отсутствии доступности иммунотерапии, а также при отсутствии клинических исследований возможно рассмотреть вопрос проведения химиотерапии.

ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКАЯ (ИО) ТЕРАПИЯ

Уже с 2018 года по рекомендациям NCCN при лечении метастатической КМ следует отдавать предпочтение ИО терапии (анти-PD1 (пембролизумаб и ниволумаб), анти-PD-L1 (авелумаб) вне зависимости от наличия/отсутствия ИГХ экспрессии PDL1. В случае отсутствия доступности препаратов, а также при отсутствии клинических исследований возможно рассмотреть проведение химиотерапии. В 2015 году появились первые данные об успешном использовании анти-PD1 препарата (пембролизумаб) в рамках мультицентрового исследования II фазы, которые были дополнены и обновлены в 2016 году [28].

В исследование было включено 26 пациентов с метастатической или местнораспространенной неоперабельной КМ, которые ранее не получали системной терапии. Пембролизумаб вводился в дозе 2 мг/кг каждые три недели в/в. Частота объективного ответа среди 25 пациентов, которым было выполнено по крайней мере одно контрольное обследование на фоне терапии, составила 56% (95% ДИ, 35–76) (4 пациента – полный ответ, 10 пациентов – частичный ответ). При медиане

наблюдения 33 недели (7–53) рецидивы наблюдались у двух пациентов из 14, которые имели ответ на терапию (14%). Продолжительность ответа варьировала от 2,2 до 9,7 месяца. Показатель выживаемости без прогрессирования в течение 6 месяцев составил 67% (95% ДИ, 49–86). Из 26 пациентов 17 (65%) имели полиомавирус-позитивный статус опухоли. Частота объективного ответа среди пациентов с полиомавирус-позитивным статусом опухоли составила 62% (10 пациентов из 16) и 44% среди пациентов с полиомавирус-негативным статусом опухоли (4 пациента из 9). Нежелательные явления 3-й и 4-й степени наблюдались у 15% пациентов. Таким образом, авторы делают вывод о возможности использования пембролизумаба в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с метастатической или местнораспространенной неоперабельной опухолью.

На ASCO 2016 года также были представлены обновленные результаты изучения анти-PD-L1 препарата (авелумаб) в качестве терапии второй и последующей линии, после прогрессирования на фоне предшествующей стандартной химиотерапии [29]. Авелумаб вводили путем в/в инфузии в дозе 10 мг/кг каждые две недели. В исследование были включены 88 пациентов, при этом 40% получили две и более предшествующие линии химиотерапии (две линии – 26 пациентов, три и более – 10 пациентов). Частота объективного ответа составила 31,8% (8 пациентов – 9,1% – полный ответ, 20 пациентов – 22,7% – частичный ответ). Медиана продолжительности ответа не достигнута (95% ДИ: 8,3 месяца – невозможно оценить, 2,8+ – 17,5+ месяца), при этом у 23 из 28 пациентов (82,1%) сохраняется ответ на фоне терапии на момент проведения

анализа. Медиана времени до ответа – 6 недель. Показатель выживаемости без прогрессирования в течение 6 месяцев составил 40% (95% ДИ, 29–50). Показатель общей выживаемости в течение 6 месяцев составил 69% (95% ДИ: 58, 78). Авторы делают вывод о том, что авелумаб демонстрирует эффективность среди неблагоприятной группы пациентов – рефрактерной к стандартной химиотерапии.

В 2018 году было опубликовано обновление результатов данного исследования авелумаба. При сроке наблюдения минимум 12 месяцев подтвержденная ЧОО составила 33% (95% ДИ, 23,3–43,8%; из них полный ответ наблюдался у 11,4%). При этом 74% ответов длительностью ≥ 1 года и 72,4% продолжались на момент анализа данных. Медиана продолжительности ответа не достигнута (95% ДИ, 18,0 месяца – NE), однолетняя ВБП и ОВ составили 30% (95% ДИ, 21–41%) и 52% (95% ДИ, 41–62%) соответственно. Медиана ОВ составила 12,9 месяца (95% ДИ, 7,5 – NE).

Подгрупповой анализ предполагал более высокую вероятность ответа у пациентов, получавших меньше предшествующих линий системной терапии, с более маленькой опухолевой нагрузкой и с PD-L1-положительным статусом опухоли; однако длительные ответы возникали независимо от исходных факторов, включая статус полиомавируса клеток Меркеля [30].

Наилучшие на сегодняшний день результаты при лечении пациентов с метастатической и/или местно-распространенной неоперабельной карциномой Меркеля получены при проведении иммунотерапии. Первым и наиболее изученным на значительной популяции пациентов препаратом является авелумаб (анти-PD-L1). Кроме известных на сегодняшний день данных по эффективности данного препарата в рамках исследования JAVELIN Merkel 200, куда во-

шло 88 пациентов в часть А (вторая и последующие линии терапии, то есть пациенты с прогрессированием болезни на фоне ранее проведенной химиотерапии) и 39 пациентов в часть В (первая линия терапии – не получавшие лечения ранее), в 2020 году опубликованы результаты программы раннего доступа, куда вошло 494 пациента, получивших авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. На момент проведения анализа были доступны данные для оценки ответа у 240 пациентов. Частота объективного ответа составила 46,7% (включая 22,9% полных ответов), частота контроля заболевания составила 71,2%. Достигнутые в рамках программы раннего доступа показатели ЧОО и контроля болезни даже выше полученных в ходе исследования JAVELIN Merkel 200 части А, несмотря на значительное увеличение количества пациентов, а также наличие пациентов в состоянии иммуносупрессии (наличии ВИЧ инфекции, состояние после трансплантации органа, пациенты получающие высокие дозы стероидов и др.).

Использование авелумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели внутривенно капельно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности при лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля является новым стандартом терапии на сегодняшний день и представляет собой наиболее изученный, высокоэффективный вариант лечения при удовлетворительной переносимости.

ХИМИОТЕРАПИЯ

КМ является низкодифференцированной опухолью, которая морфологически близка к МРЛ. Поэтому в качестве варианта лекарственной терапии у пациентов с метастатическим или местнораспространенным неоперабельным

процессом (статус ECOG 0-2) рекомендуется проведение химиотерапии: сочетание этопозида с препаратами платины (карбоплатин или цисплатин). При прогрессировании заболевания (в зависимости от сроков развития прогрессирования) – переход на второй вариант химиотерапии (табл. 8). Все это справедливо, если нет возможности назначить пациенту иммунотерапию или, при прогрессировании болезни на фоне иммунотерапии, включить пациента в клиническое исследование. При проведении паллиативной лучевой терапии возможно использование более коротких курсов лучевой терапии в режиме гипофракционирования, например суммарная доза 30 Гр может быть подведена за 10 фракций.

Таблица 8. Режимы химиотерапии

Варианты химиотерапии	
ЕР	Этопозид 120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин 60–80 мг/м ² в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
ЕС	Этопозид 100–120 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин АУС 5–6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
CAV	Циклофосфан 1000 мг/м ² в/в инфузия в день 1, доксорубицин 50 мг/м ² в/в в день 1, винкристин 1,4 мг/м ² в/в в день 1. Начало очередного курса на 22-й день
Схемы резерва	
Топотекан	1,5 мг/м ² в/в инфузия с 1-го по 5-й дни. Начало очередного курса на 22-й день
Этопозид	50 мг/м ² с 1-го по 21-й день р.о. Начало очередного курса на 29-й день

СПИСОК ПОЛЕЗНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Schwartz R.A.** Skin Cancer. Recognition and Management. Book 2d ed. 2008; №13: с. 220–225.
2. **IMMOMEC (European Commission).** Merkel cell carcinoma. Available at: <http://www.immomec.eu/project/objectives/background/merkel-cell-carcinoma/> Last accessed April 2015.
3. **Merkel F.** Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen / Merkel F. // Arch. Mikrosk Anat. – 1875. – Vol. 11. – P. 636–652.
4. **Toker C.** Trabecular carcinoma of the skin / Toker C // Arch dermatology. – 1972. – V. 105. – P. 107–110.
5. **Tang, C.K.** Trabecular carcinomas of the skin / Tang. C., Toker. C // Cancer. – 1978. – V. 42. – P. 2311–2321.
6. **De Wolff-Peeters C.** A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior / De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. // Cancer. – 1980. – V. 46. – P. 1810–1816.
7. **Moll R.** Cytokeratin 20 in human carcinomas / Moll, R., Lowe, A., Laufer, J. and Franke // Am J of Pathology. – 1992. – V. 140. – № 2. – P. 427–447.
8. **Cheney R.** Merkel cell carcinoma / Cheney R. // NCCN skin cancer congress. – Online congress series. – 2012.
9. **Hashimoto K.** Pagetoid Merkel cell carcinoma: epidermal origin of the tumor / Hashimoto K., Lee M., D'Annunzio D. et al. // J. Cutan. Pathol. – 1998. – Vol. 25. – P. 572.
10. **Kroll M.H.** Trabecular carcinoma of the skin / Kroll M.H., Toker C. // Arch Pathol Lab Med. – 1982. – Vol. 106. – P. 404–408.
11. **Lunder E.J.** Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation / Lunder E.J., Stern R.S. // N Engl J Med. – 1998. – 339. – P. 1247–1248.
12. **Iyer J.** Merkel Cell Carcinoma / Iyer J., Thibodeau R., Nghiem P. // ASCO educational book. – 2010. – P. 343–348.
13. **Turk T.** Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report / Turk T., Crncevic Z. et al. // Journal of Medical Case Reports. – 2009. – № 3: 7270.
14. **Feng H.** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma / Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P. // Science. – 2008. – 319. P. 1096–1100.
15. **Heath M.** Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the “AEIOU” features / Heath M., Jaimes N., Lemos B. et al. // J Am Acad Dermatol. – 2008. – V. 58. – P. 375–381.
16. **Bichakjian C.K.** et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Merkel cell carcinoma. V. 1. 2018
17. **Kukko H.** Merkel cell carcinoma—a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases / H. Kukko, T. Bohling, V. Koljonen // European Journal of Cancer. 2012. – Vol. 48. – № 5. – P. 737–742.
18. **Lemos B.D.** Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system / Lemos B. D., B. E. Storer, J. G. Iyer // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2010. – Vol. 63. – № 5. – P. 751–761.
19. **Smith V.A.** Tumor location is an independent prognostic factor in head and neck Merkel cell carcinoma / Smith V. A., MaDan O. P., and Lentsch E. J. // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2012. – Vol. 146. – № 3. – P. 403–408.
20. **Jayasri G. Iyer.** Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma / Jayasri G. Iyer, Barry E. Storer, Kelly G. Paulson, Bianca Lemos, Jerri Linn Phillips, Christopher K. Bichakjian, Nathalie Zeitouni, Jeffrey E. Gershenwald, Vernon Sondak, Clark C. Otley, Siegrid S. Yu, Timothy M. Johnson, Nanette J. Liegeois, David Byrd, Arthur Sober, Paul Nghiem // J. American Academy of Dermatology. – 2014. – Volume 70, Issue 4, Pages 637–643.

- 21. Орлова К.В.** (2015) Изучение клинико-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
- 22. Kohler S, Kerl H.** Merkel cell carcinoma. Вкн. Pathology and Genetics of Skin Tumours, Third Edition – 2005, под ред. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A.
- 23. Merkel Cell Carcinoma of Skin. In:** Brierley J.D. et al., Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
- 24. Chen K.T. et al.** A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. Chen KT, Papavasiliou P, Edwards K, Zhu F, Perlis C, Wu H, Turaka A, Berger A, Farma JM. Am J Surg. 2013 Nov;206(5): 752–7. doi: 10.1016/j.amjsurg. 2013.02.005. Epub 2013 Jul 5.
- 25. J Am Acad Dermatol.** 2012 Sep; 67(3): 395–9. doi: 10.1016/j.jaad.2011.09.009. Epub 2011 Oct 26. Merkel cell carcinoma: the prognostic implications of an occult primary in stage IIIB (nodal) disease. Foote – M. Veness M, Zarate D, Poulsen M.
- 26. Tarantola T.I. et al.** J Am Acad Dermatol. 2013 Mar; 68 (3): 433–40. doi: 10.1016/j.jaad. 2012.07.035. Epub 2012 Nov 19. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. Tarantola TI1, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Weaver AL, Roenigk RK, Brewer JD, Otley CC.
- 27. Rush Z. et al.** Radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma: current perspectives. Rush Z., Fields RC, Lee N. Expert Rev Dermatol 2011; 6: 395–404.
- 28. Nghiem, P.** PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel Cell Carcinoma / Nghiem P., Shailender B. et al // The New England journal of medicine – 2016. – April 19.
- 29. Kaufman H.** Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. Presented at ASCO 2016. Abstract Number: 9508
- 30. Kaufman et al.** Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:7 DOI 10.1186/s40425-017-0310-x
- 31. Schmalbach C.E., Lowe L., Teknos T.N., et al.** Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 131: 610–614.
- 32. Gupta S.G., Wang L.C., Penas P.F., et al.** Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 2006; 142: 685–690.
- 33. Allen P.J., Busam K., Hill A.D., et al.** Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. Cancer 2001; 92: 1650–1655.
- 34. Su L.D., Lowe L., Bradford C.R., et al.** Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. J Am Acad Dermatol. 2002; 46: 661–666.
- 35. Edge S., Byrd D.** et al. Merkel cell carcinoma. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition, 2010: c. 315–323.
- 36. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C.** Merkel cell carcinoma. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Edition.
- 37. Walker J.W., Lebbe C., Grinani G., Nathan P., Dirix L., Fening E., et al.** Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000313. DOI: 10.1136/jitc-2019-000313

Оформление серии И. ГОЛЫЖЕНКОВА

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

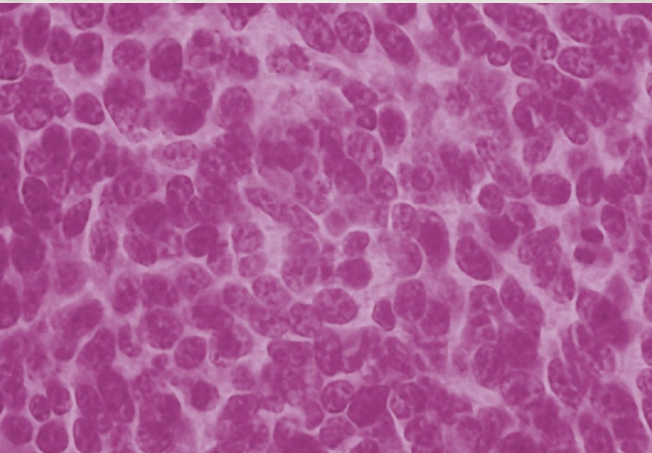
УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Редактор серии М. Цыбульская

Верстка С. Ланцынова

Корректura Г. Мубаракшина

Подписано в печать с готовых диапозитивов
Формат 148x210. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.



ISBN 978-5-6041373-5-2



9 785604 137352