



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных карциномой Меркеля

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Вишневская Я.В., Демидов Л.В., Делекторская В.В., Кондратьева Т.Т., Орлова К.В.,
Орел Н.Ф., Субраманиан С., Трофимова О.П.**

Москва 2014

Оглавление

1. Принципы диагностики
 - 1.1. Минимальное обязательное обследование
 - 1.2. Оптимальное обследование при наличии показаний
2. Стадирование
3. Лечение
 - 3.1. Лечение I, II и III стадий болезни
 - 3.2. Лечение IV стадии болезни
4. Наблюдение
5. Прогноз
6. Методология

1. Принципы диагностики

Карцинома Меркеля (КМ) по классификации Всемирной организации здравоохранения это редкая злокачественная первичная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой. Данных по заболеваемости КМ в России нет. Тогда как в мире заболеваемость КМ увеличивается, и составила 0,6 случаев на 100 000 в 2006 году (0,15 случаев на 100 000 в 1986 году) (по данным базы SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results). В связи с тем, что КМ является редкой опухолью, данные проспективных рандомизированных клинических исследований по ведению и лечению пациентов очень ограничены. Для наилучшего ведения и лечения пациентов с КМ в мире существуют клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), которые представляют собой современные, основанные на убедительных доказательствах с учетом консенсуса экспертов рекомендации по тактике ведения и лечения пациентов; а также рекомендации специалистов клиник Германии. Указанные выше рекомендации были взяты за основу написания данных клинических рекомендаций. Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Обычно КМ представлена в виде единичного, безболезненного, однородного, неизъязвленного, красно-фиолетового узла, который чаще располагается на подверженных солнцу участках кожи (голова и шея, конечности). Иногда встречается изъязвление, а также мультифокальное распространение. В 2008 году был проведен ретроспективный анализ 195 случаев КМ и выделены пять основных клинических критериев, которые могут помочь в постановке диагноза, правило AEIOU, где: **A** - Asymptomatic/lack of tenderness – отсутствию болезненности, **E** - Expanding rapidly – быстрый рост, **I** - Immunosuppression – состояние иммуносупрессии, **O** - Older than 50 years – пациенты старше 50 лет, **U** - Ultraviolet-exposed – воздействие УФ. Диагностика КМ помимо физикального осмотра, инструментального обследования включает в себя детальное морфологическое (гистологическое и/или цитологическое) исследование, которое необходимо дополнять иммуногистохимическим исследованием. Панель иммуногистохимических маркеров должна включать в себя цитокератин 20 (СК20), который является чувствительным маркером для карциномы Меркеля и его экспрессия в виде специфичной перинуклеарной "dot-like" реакции определяется от 89% до 100% случаев; синаптофизин, хромогранин А, CD 56, цитокератин 18, панцитокератин AE1/3, а также тиреоидный фактор транскрипции 1 (TTF-1), который используется для дифференциальной диагностики (его экспрессия отсутствует в карциноме Меркеля, но определяется при мелкоклеточном раке легкого от 83% до 100% случаев). Возможно использование общего лейкоцитарного антигена (CD45) для дифференциальной диагностики с лимфомой. Индекс пролиферативной активности - Ki 67 (клон MIB-1), определяемый при иммуногистохимическом исследовании, как правило, у пациентов, страдающих КМ, очень высокий, что свидетельствует об агрессивном течении болезни.

1.1. Минимальное обязательное обследование:

- физикальный осмотр, тщательная оценка кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) соответствующих локализации первичной опухоли групп лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки (флюорография недопустима)

1.2. Оптимальное обследование при наличии показаний:

- 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;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса (мета-анализ 6 исследований показал 90% чувствительность и 98% специфичность метода);
- Определение в крови биохимических маркеров: хромогранин А и серотонин (3)

2. Стадирование

Система стадирования КМ была принята для использования во всем мире в 2010 году. Это международная система стадирования TNM (7-ое издание), которая позволяет определять распространенность по микроскопически (p) и клинически (c) измененным/неизменным лимфатическим узлам с формированием различных подгрупп для I-III стадий болезни. Для IV стадии подгруппы не выделяются (табл. 1). При стадировании КМ определяемая при гистологическом исследовании степень злокачественности (G) не используется.

Таблица 1. Стадирование карциномы Меркеля

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ≤ 2см	pN0	M0
IB	T1 ≤ 2см	cN0	M0
IIA	T2-3 > 2см	pN0	M0
IIB	T2-3 > 2см	cN0	M0
IC	T4 инвазия за пределы кожи	N0	M0
IIIA	Тлюбое	N1a микро	M0
IIIB	Тлюбое	N1b/N2 макро in transit	M0
IV	Тлюбое	N любое	M1

3. Лечение

КМ является опухолью, лечение которой должно планироваться при участии нескольких специалистов: хирурга, медицинского онколога (химиотерапевта) и лучевого терапевта, что позволит наилучшим образом сочетать локальные и системные методы лечения.

3.1. Лечение I, II и III стадий болезни

Основным вариантом лечения первичной опухоли в отсутствии отдаленного метастазирования является хирургический. Из-за высокого числа местных рецидивов рекомендуется делать разрез, отступая 1см - 2см от видимых краев опухоли.

При отсутствии клинических признаков наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах рекомендуется использовать методику поиска сторожевого лимфатического узла.

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с последующей регионарной лимфаденэктомией (ЛАЭ) при его поражении является необходимой процедурой, которая выполняется только в специализированных учреждениях.

При отсутствии возможности выполнения БСЛУ следует максимально тщательно исследовать регионарные лимфатические узлы, используя современные возможности ультразвукового исследования (УЗИ). При выявлении подозрительного лимфатического узла рекомендуется выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием.

При обнаружении микро-/ макро- метастазов в лимфатических узлах рекомендуется выполнение лимфаденэктомии.

Рутинное использование адъювантной химиотерапии не рекомендовано. Адъювантная химиотерапия может быть использована только у пациентов с высоким риском прогрессирования, который включает в себя сочетание факторов: молодой возраст пациента, состояние иммуносупрессии и наличие клинически определяемых метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Лучевая терапия используется в адъювантном режиме на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования после радикального хирургического лечения. Значительное преимущество общей выживаемости получено при адъювантном использовании лучевой терапии при опухолях более 2 см. Оптимальный срок начала лучевой терапии в течение 4 недель после хирургического лечения при условии полного заживления послеоперационной раны. Лучевая терапия проводится с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр путем стандартного фракционирования (5 раз в неделю). Если возможно, необходимо использовать отступы от края резекции первичной опухоли 5 см. При облучении первичного очага или послеоперационной зоны целесообразно применение болуса для увеличения кожной дозы. Принципы лучевой терапии приведены в таблице 2.

Таблица 2. Принципы лучевой терапии

	Рекомендуемая доза лучевой терапии
Первичный очаг (ПО): <ul style="list-style-type: none"> • негативные края резекции • микроскопически измененные края резекции • макроскопически измененные края резекции/ нерезектабельный (ПО) 	50 - 56 Гр 56 – 60 Гр 60 – 66 Гр
Лимфатические узлы: <ul style="list-style-type: none"> ➤ БСЛУ или ЛАЭ не выполнялись <ul style="list-style-type: none"> • клинически неизмененные (но есть риск наличия субклинических проявлений) • клинически измененные ➤ После БСЛУ без ЛАЭ <ul style="list-style-type: none"> • негативная БСЛУ: подмышечная и паховая области • негативная БСЛУ: область головы и шеи (риск ложноотрицательного результата БСЛУ) • микроскопически N+ при 	46 – 50 Гр 60 – 66 Гр ^{1,2} лучевая терапия не показана 46 – 50 Гр

БСЛУ: подмышечная и паховая области	50 Гр
• микроскопически N+ при БСЛУ: область головы и шеи	50 - 56 Гр
➤ После ЛАЭ:	
• ЛАЭ: подмышечная и паховая области	50 - 54 Гр ³
• ЛАЭ: область головы и шеи	50 - 60 Гр

¹ – рекомендовано выполнение ЛАЭ при клинически измененных подмышечных или паховых лимфатических узлах с последующей лучевой терапией по показаниям

² – метод сокращающихся полей

³ – лучевая терапия после хирургического лечения показана в случае множественных метастазов в лимфатических узлах или при распространении за пределы капсулы лимфатического узла.

3.2. Лечение IV стадии болезни

Морфологическая картина карциномы Меркеля отчасти схожа с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ), поэтому исторически так сложилось, что в лечении этой болезни используют схемы, которые применяются для лечения МРЛ – режимы с включением антрациклинов, циклофосамида, этопозиды и производных платины.

Химиотерапия 1 линии:

- EP: цисплатин 60мг/м² в/в в день 1 и этопозид 120мг/м² в/в с 1 по 3 дни, цикл - каждые 21 день;

- EC: карбоплатин AUC 5-6 (доза в мг = 5-6 x [скорость клубочковой фильтрации + 25]) в/в в день 1 и этопозид 100мг/м² с 1 по 3 дни, цикл - каждые 21 день.

Химиотерапия 2 линии, а также схемы резерва:

- CAV: циклофосфан 1000мг/м² в/в в день 1 и доксорубин 50мг/м² в день 1 и винкристин 1.4мг/м² в/в в день 1, цикл - каждые 21 день;

- топотекан 1.5мг/м² в 1 – 5 дни, цикл - каждые 21 день;

- этопозид 5-мг/м² с 1 по 21 день р.о., цикл – каждые 28 дней.

Стандартом химиотерапии КМ является сочетание этопозиды с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC). Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек. Обычно проводится 6 циклов химиотерапии 1 линии. Каждые 2 - 3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта. При прогрессировании процесса проводят химиотерапии 2 линии. Как правило, проводят 4 – 6 циклов химиотерапии 2 линии. Оценка эффекта лечения производится каждые 2 цикла химиотерапии. При дальнейшем прогрессировании процесса проводят химиотерапию схемами резерва (как правило, монотерапия топотеканом или этопозидом).

Лучевую терапию используют с паллиативной целью (целью уменьшения объема опухолевого поражения либо при наличии болевого синдрома за счет метастатического поражения). С паллиативной целью лучевая терапия может быть использована в дозе 30 Гр за 10 фракций.

4. Наблюдение

На сегодняшний день нет единого мнения относительно частоты и длительности периода наблюдения за пациентами с карциномой Меркеля.

В соответствии с рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) физикальный осмотр, включающий тщательное исследование состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов необходимо выполнять каждые 3 – 6

месяцев в течение первых двух лет; каждые 6 – 12 месяцев в последующем. Для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания физикальный осмотр необходимо дополнять инструментальными методами обследования (рентгенография органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфатических узлов). При наличии клинических показаний: КТ органов грудной полости, КТ/МРТ органов брюшной полости, КТ/МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса.

Большинство клиник Германии рекомендуют проводить физикальный осмотр каждые 6 недель в течение первого года из-за высокого риска развития местного рецидива и метастазирования в периферические лимфатические узлы. В течение 2-го года – каждые 3 месяца, далее – каждые 6 месяцев. Физикальный осмотр необходимо дополнять выполнением УЗИ периферических лимфатических узлов на каждом визите. Инструментальное обследование с включением рентгенографии органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, п/о области, периферических и отдаленных лимфатических узлов проводится не реже чем раз в год. При наличии клинических показаний: КТ органов грудной полости, КТ/МРТ органов брюшной полости, КТ/МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса.

5. Прогноз

Прогноз болезни определяется стадией заболевания. В таблице 3 представлены данные о выживаемости пациентов, страдающих КМ в зависимости от стадии болезни.

Таблица 3. Данные о 1-, 3- и 5-летней выживаемости в зависимости от стадии болезни.

Стадия	1-летняя выживаемость (%)	3-летняя выживаемость (%)	5-летняя 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

6. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований в соответствии с градацией по уровню доказательности. Оценка значимости в соответствии с категориями доказательности (табл.4).

Таблица 4. Категории доказательности и согласованности NCCN

Категория 1	Рекомендации, основанные на высоком уровне доказательности, и единодушно одобрены всеми членами NCCN
Категория 2А	Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей низким уровнем доказательности, единодушно одобрены всеми членами NCCN
Категория 2В	Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей низким уровнем доказательности, мнение членов NCCN было неоднозначным
Категория 3	Рекомендации, обладающие любым уровнем доказательности, отмечались существенные разногласия между членами NCCN