



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике,
лечению и наблюдению больных карциномой
Меркеля**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

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.

1. Диагностика

1.1 В связи с отсутствием специфических признаков клиническая диагностика карциномы Меркеля (КМ) крайне затруднительна. Диагноз ставится на основании гистологического исследования, 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 определяется от 89 до 100% случаев; синаптофизин, хромогранин А, CD 56, цитокератины 7; 18, а также тиреоидный фактор транскрипции 1 (ТТФ-1), который используется для дифференциальной диагностики (его экспрессия отсутствует в карциноме Меркеля, но определяется при мелкоклеточном раке легкого от 83 до 100% случаев).

1.2 Минимальное обязательное обследование:

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

1.3 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;
- ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса (мета-анализ 6 исследований показал 90 %-ную чувствительность и 98 %-ную специфичность метода)

1.4 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).

2. 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.

2.1. 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 1 см – 2 см 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 с последующей регионарной лимфаденэктомией 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. 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,
- состояние иммуносупрессии
- 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 – максимально быстро после хирургического лечения. Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр в день путем стандартного фракционирования. Если возможно, необходимо использовать широкие (5см) края вокруг зоны первичной опухоли. Принципы лучевой терапии приведены в табл. 2.

2.2. Лечение IV стадии болезни

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

Химиотерапия 1 линии:

– EP: цисплатин $60\text{мг}/\text{м}^2$ в/в в день 1 и этопозид $120\text{мг}/\text{м}^2$ в/в с 1 по 3 дни, цикл – каждые 21 день;

– EC: карбоплатин AUC 5–6 (доза в мг = $5-6 \times [\text{скорость клубочковой фильтрации} + 25]$) в/в в день 1 и этопозид $100\text{мг}/\text{м}^2$ с 1 по 3 дни, цикл – каждые 21 день.

Химиотерапия 2 линии, а также схемы резерва:

– CAV: циклофосфан $1000\text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в день 1 и доксорубицин $50\text{ мг}/\text{м}^2$ в день 1 и винкристин $1,4\text{мг}/\text{м}^2$ в/в в день 1, цикл – каждые 21 день;

– топотекан $1,5\text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5 дни, цикл – каждые 21 день;

– этопозид $5\text{ мг}/\text{м}^2$ 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 химиотерапию 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.

Таблица 1.
Стадирование

| Стадия | T | N | M |
|--------|----------------------------|--|----------------|
| 0 | Tis | N ₀ | M ₀ |
| IA | T ₁ ≤ 2см | pN ₀ | M ₀ |
| IB | T ₁ ≤ 2см | cN ₀ | M ₀ |
| IIA | T ₂₋₃ > 2см | pN ₀ | M ₀ |
| IIB | T ₂₋₃ > 2см | cN ₀ | M ₀ |
| IIIC | T4 инвазия за пределы кожи | N ₀ | M ₀ |
| IIIA | Тлюбое | N _{1a} микро | M ₀ |
| IIIB | Тлюбое | N _{1b} /N ₂ макро in transit | M ₀ |
| IV | Тлюбое | Nлюбое | M ₁ |

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 | 46–50 Гр 60–66 Гр ^{1,2} лучевая терапия не показана 46–50 Гр |

| | |
|---|---|
| <p>результата БСЛУ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • микроскопически N+ при БСЛУ: подмышечная и паховая области • микроскопически N+ при БСЛУ: область головы и шеи | <p>50 Гр</p> <p>50–56 Гр</p> |
| <p>➤ После ЛАЭ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЛАЭ: подмышечная и паховая области • ЛАЭ: область головы и шеи | <p>50–54 Гр³</p> <p>50 – 60 Гр</p> |
| <p>¹ – рекомендовано выполнение ЛАЭ при клинически измененных подмышечных или паховых лимфатических узлах с последующей лучевой терапией по показаниям</p> | |
| <p>² – метод сокращающихся полей</p> | |
| <p>³ – лучевая терапия после хирургического лечения показана в случае множественных метастазов в лимфатических узлах или при распространении за пределы капсулы лимфатического узла</p> | |