
Карцинома Меркеля:

Информация для пациентов и лечащих врачей

Отредактировано 3 января 2018 г

University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA

Большая часть информации в этом документе также находится на: www.merkelcell.org

Пересмотрено в 2018 г. Song Park, MD, Hannah Thomas, BS, and Paul Nghiem, MD, PhD

Revised in 2014 by Teresa Fu, MD, Erica Shantha, MD, & Paul Nghiem, MD, PhD

Revised in 2011 by Stephanie Pietromonaco & Paul Nghiem, MD, PhD

Revised in 2010 by Jayasri Iyer, MD, & Paul Nghiem, MD, PhD

Revised in 2008 by Bianca Lemos, MD, & Paul Nghiem, MD, PhD

Created in 2006 by Sheela Gupta, MD, Linda Wang, MD, JD, & Paul Nghiem, MD, PhD



Пример карциномы Меркеля на руке

Оглавление

Обзор

Диагноз

Серология

Стадирование

Лечение

Прогноз и наблюдение

Консультация

Как вы можете помочь

О нас/Контактная информация

Справочник по литературе

Страница

3-7

8-11

12-13

14

15-22

23-27

28

28

30

32

Краткое резюме

Что такое карцинома Меркеля (КМ)? (см стр 3)

Редкий (2500 случаев в год в США) и агрессивный рак кожи, возникающий в результате неконтролируемого роста клеток, имеющих некоторые общие характеристики с нормальными клетками Меркеля кожи.

Что вызывает КМ? (см стр 5)

Точные причины не известны.

Сопутствующие факторы: возраст > 65 лет, светлая кожа, экстенсивное пребывание на солнце в анамнезе, хроническая иммуносупрессия (хотя 90% пациентов с МСС не имеют иммуносупрессии) и **полиомавирус клеток Меркеля примерно в 80% случаев.**

Что будет следующим шагом в лечении КМ?

- Примечание. Вы можете не проходить все эти этапы или проходить дополнительные процедуры в зависимости от состояния здоровья.

Диагноз/стадирование	Лечение	Наблюдение
<input type="checkbox"/> Биопсия / ШМИ	<input type="checkbox"/> Хирургия	<input type="checkbox"/> Физический осмотр
<input type="checkbox"/> БСЛУ	<input type="checkbox"/> Облчение	<input type="checkbox"/> Сканирование
<input type="checkbox"/> Сканы (КТ, ПЭТ/КТ)	<input type="checkbox"/> Системная терапия	<input type="checkbox"/> Серология

Что такое тест на антитела к полиомавирусу клеток Меркеля? (см стр 12)

Вопросы для обсуждения с вашими врачами:

Каковы ваши проблемы и цели?

Патологоанатомический диагноз подтвержден?

Какая стадия? Прогноз?

Дальнейшая операция? Биопсия сигнального лимфатического узла?

Лучевая терапия основного очага? Лучевая терапия лимфатических узлов?

Системная терапия?

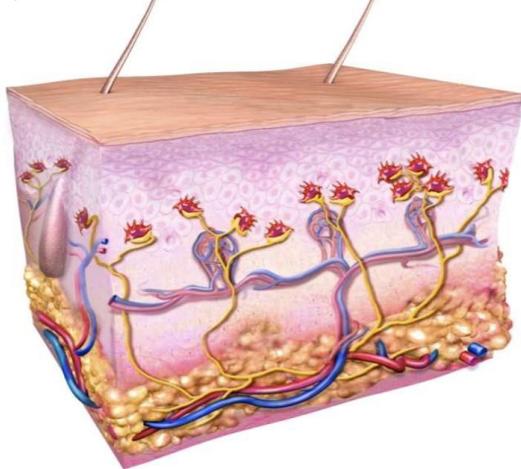
Паллиативное лечение?

Сканирования? Наблюдение?

О ЗАБОЛЕВАНИИ

Что такое клетка Меркеля?

Клетки Меркеля находятся в коже (см. диаграмму ниже), где их ключевая функция — сенсорные рецепторы.



Нормальные клетки Меркеля в коже: на этой иллюстрации поперечного сечения кожи нормальные клетки Меркеля показаны красным цветом и соединяются с нервами, показанными желтым цветом. Нарисованные структуры включают эпидермис (верхняя треть), дерма (средняя) и более глубокий жировой слой, содержащий жировую ткань. Артерии изображены красными, а вены синими.

Авторские права на рисунок принадлежат Paul Nghiem, MD, PhD & Quade Medical Group.

Что такое карцинома Меркеля?

Карцинома Меркеля (КМ), иногда называемая нейроэндокринной карциномой кожи, возникает в результате неконтролируемого роста клеток кожи, которые имеют некоторые общие характеристики с нормальными клетками Меркеля кожи. Это редкий вид рака кожи, который регистрируется примерно в 2500 случаев в год в Соединенных Штатах, что делает его примерно в 30 раз менее распространенным, чем меланома. КМ потенциально может привести к летальному исходу, поэтому требуется быстрое агрессивное лечение.

Внешний вид карциномы Меркеля

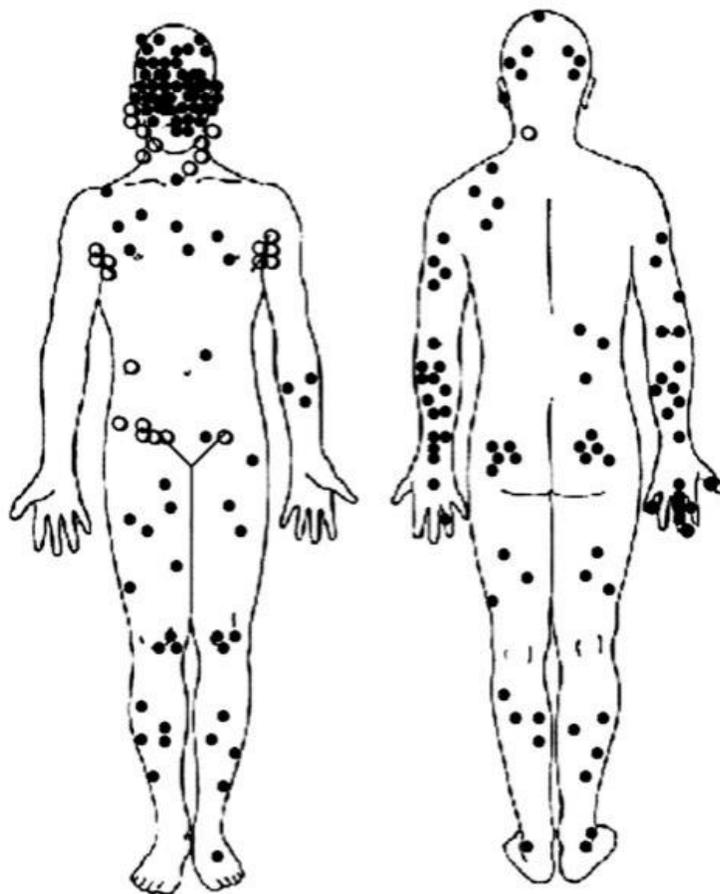
КМ обычно развивается на открытых солнцу участках кожи (например, на голове, шее, руках) в виде безболезненной плотной шишки, которая может быть красно-фиолетовой или телесного цвета. Пациенты часто указывают своему врачу на новую КМ, потому что шишка быстро растет и / или не похожа ни на что, что пациент когда-либо имел раньше. Большинство КМ диагностируются, когда выполняется биопсия кожи, чтобы исключить другой рак кожи, вызванный солнцем, или удалить предполагаемую кисту. В подавляющем большинстве случаев и у врача, и у больного вызывает удивление диагноз КМ.¹



Карцинома Меркеля на верхней губе, правой щеке и веке соответственно (Nghiem)

Где возникает КМ на теле?

КМ в основном возникает на коже, сильно подверженной воздействию солнца, но может возникать на любом участке тела, включая защищенные от солнца участки, такие как ягодицы или кожу головы под волосами.



Сплошные кружки изображают опухоли КМ, возникшие на коже (86% этих случаев). Незаштрихованные кружки обозначают КМ, которые представлены в лимфатических узлах без ассоциированного «первичного поражения» (это имело место в 14% случаев). Недавние данные свидетельствуют о том, что у пациентов, у которых не было первичного поражения, изначально было поражение кожи, но их иммунная система устранила опухоль. Устранение первичного поражения связано с меньшим риском для пациентов, которые уже имеют ту же стадию при постановке диагноза.

Каковы факторы риска карциномы Меркеля?

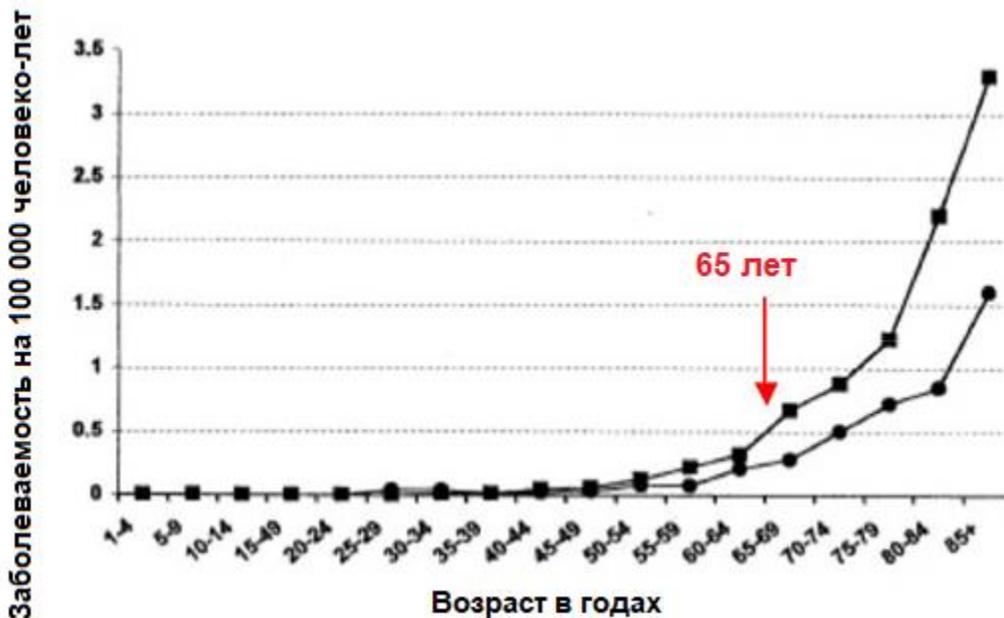
Точные причины КМ не известны. Факторы, тесно связанные с развитием КМ, включают возраст старше 65 лет, светлую кожу, длительное пребывание на солнце в анамнезе, хроническую иммуносупрессию (например, трансплантацию почки или сердца или ВИЧ) и полиомавирус Меркеля. Обширная информация о характеристиках пациентов с КМ получена из исследования 1034 пациентов, обобщенных в таблице ниже.² Средний (медианный) возраст пациентов с КМ составлял 74 года. Наиболее частыми местами поражения были голова, затем руки (верхние конечности). На момент постановки диагноза у половины пациентов заболевание было локализовано на коже, в то время как у другой половины имелась КМ, которая больше не ограничивалась кожей.

Общее количество опрошенных пациентов = 1034		
Средний возраст пациента (лет)		74
Возрастные группы (лет)	№.	(%)
< 65	247	(23.9)
65-74	281	(27.2)
>/= 75	506	(48.9)
Раса	№.	(%)
Белый	968	(93.6)
Черный	12	(1.2)
Другой	37	(3.6)
Неизвестно	17	(1.6)
Область тела	№.	(%)
Голова	499	(48.3)
Туловище	117	(11.3)
Верхняя конечность	199	(19.3)
Нижняя конечность	165	(16.0)
Другая	54	(5.2)
Стадия при постановке диагноза	№.	(%)
Локализованная	507	(49.0)
Региональная	281	(27.2)
Отдаленная	81	(7.8)
Неизвестная	165	(16.0)

Характеристики пациента. Адаптировано из Agelli, 2003 г.

Возраст и карцинома Меркеля

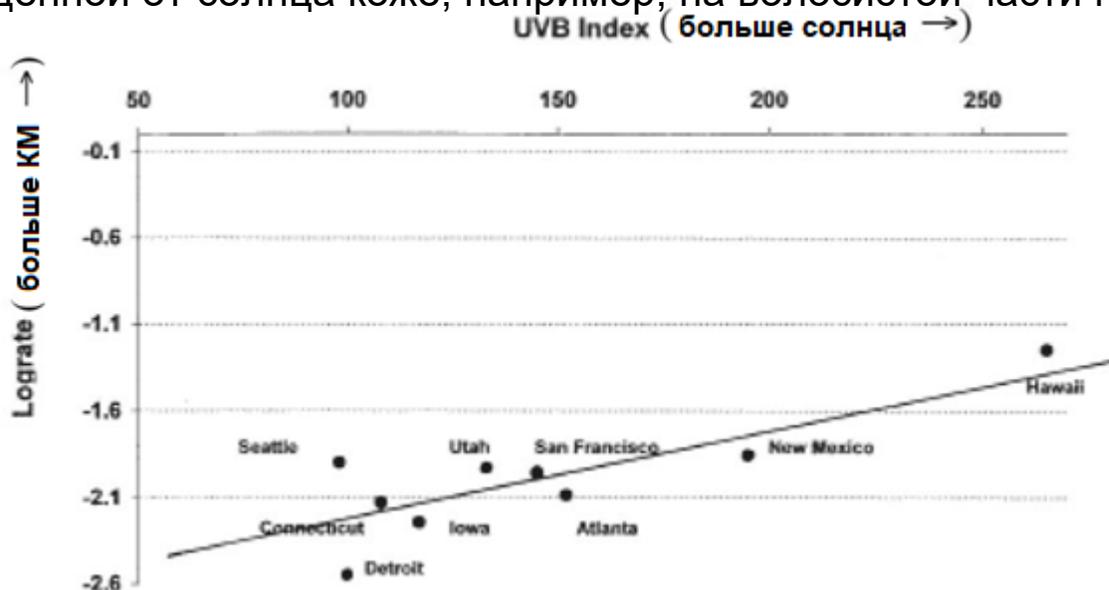
Риск развития КМ увеличивается с возрастом. 75% пациентов с КМ старше 65 лет на момент постановки диагноза, при этом средний возраст для развития КМ составляет 74 года. КМ немного чаще встречается у мужчин, чем у женщин в каждой возрастной группе (см. График ниже).



Частота КМ по возрасту и полу: мужчины (квадрат) и женщины (круг). Адаптировано из Agelli, 2003 г.

Солнечный свет и карцинома Меркеля

Считается, что ультрафиолетовое излучение солнца играет существенную роль в развитии КМ. КМ чаще всего обнаруживается на открытых участках тела у пожилых людей европеоидной расы, у которых также могут быть другие виды рака кожи, вызванные солнцем. В солнечном климате (Гавайи) больше случаев КМ, чем в районах с меньшим количеством солнца (Коннектикут) (см. График ниже). В то время как длительное пребывание на солнце является фактором риска для КМ, МСС также может возникать на защищенной от солнца коже, например, на волосистой части головы.



Частота КМ головы у европеоидов при воздействии УФ (Agelli, 2003).

Иммунная функция и карцинома Меркеля

Пациенты с ослабленной иммунной системой подвержены значительно более высокому риску развития КМ. Состояния, связанные с ослабленным иммунитетом, включают ВИЧ/СПИД, трансплантацию почки или сердца, а также аутоиммунные заболевания, требующие лекарств, подавляющих иммунную систему, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и некоторые виды лимфомы. Риск развития КМ в 8 раз выше у пациентов с ВИЧ, в 25 раз выше у пациентов с трансплантацией органов и примерно в 40 раз выше у пациентов с ХЛЛ.^{1,3,4} (Garret JAMA 2016) Долгосрочное подавление иммунной системы (в течение многих лет), по-видимому, является фактором риска КМ у некоторых пациентов. В то время как пациенты с выраженной иммуносупрессией подвержены более высокому риску развития КМ, более 90% всех людей, у которых развивается КМ, не имеют известного иммунодефицита.¹

Иммунная система также очень важна после постановки диагноза КМ. У пациентов с сильным иммунным ответом, в опухоли которых присутствуют определенные иммунные клетки (Т-клетки-киллеры), как правило, дела идут лучше.⁵ У пациентов с КМ без первичной опухоли (без первоначального поражения кожи) дела также лучше, вероятно, потому, что их иммунная система была способна устранить первичную опухоль и, следовательно, с большей вероятностью сможет бороться с небольшим количеством КМ в других частях тела.⁶ Напротив, пациенты, принимающие лекарства, снижающие иммунную функцию, подвержены более высокому риску рецидива КМ.

В настоящее время исследователи изучают способы повышения иммунного ответа на КМ. Между тем, разумно хорошо питаться, заниматься спортом и много спать, чтобы поддерживать хорошее иммунное здоровье. Хотя это и не доказано на людях, некоторые дополнительные медицинские подходы направлены на улучшение иммунной функции (см. стр. 22).

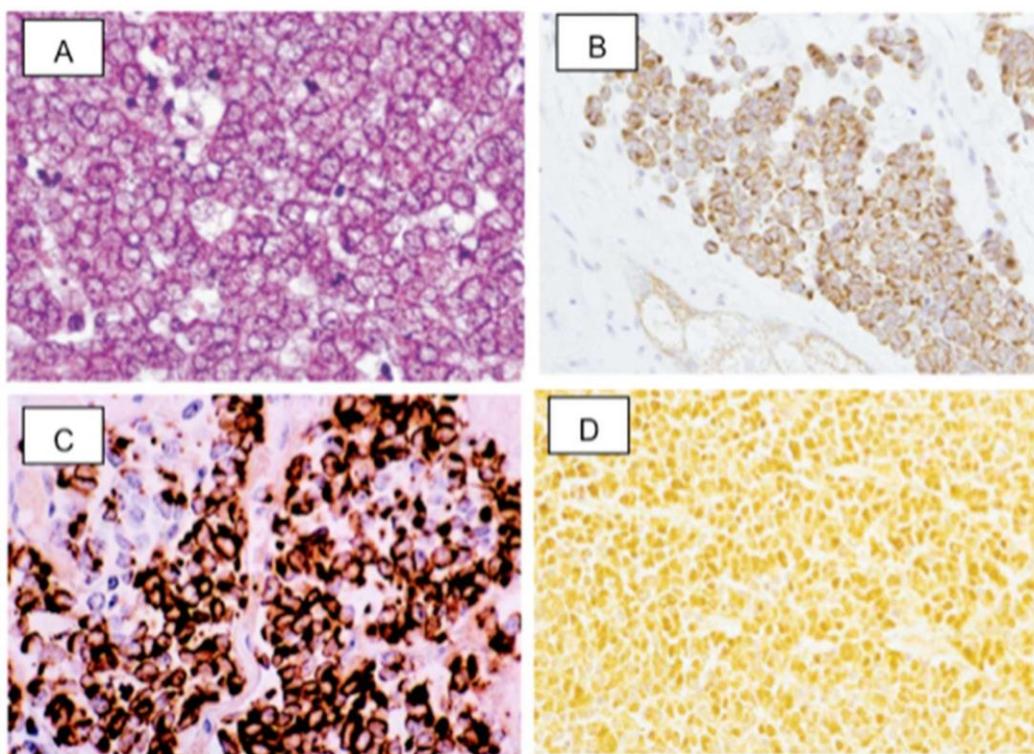
Полиомавирус Меркеля обычно вызывает карциному Меркеля

В 2008 году полиомавирус Меркеля (MCPyV) был обнаружен в лаборатории докторов Patrick Moore & Yuan Chang Университета Питтсбурга, и было обнаружено, что он часто присутствует в КМ.⁷ Вирус был обнаружен в 8 из 10 исследованных опухолей и был связан с ДНК опухолевых клеток таким образом, чтобы предположить его участие в развитии КМ. С тех пор многие исследования подтвердили этот первоначальный отчет, обнаружив MCPyV у подавляющего большинства (около 80%) пациентов с КМ.^{8,9} В настоящее время исследования показывают, что большинство людей подверглись воздействию MCPyV во взрослом возрасте, но похоже, что вирус не вызывает никаких симптомов, за исключением очень редких ситуаций, в которых он приводит к КМ.¹⁰

Диагностика

Биопсия кожи

Диагноз КМ ставится с помощью биопсии кожи, которую патологоанатом исследует под микроскопом. Общие типы биопсии включают перфорацию (берется небольшой стержень) или бритве (часть верхушки поражения удаляется скальпелем). Затем патологоанатом будет использовать специальные исследования (называемые иммуногистохимическими пятнами), которые используются для определения того, является ли поражение КМ или другой формой рака, такой как мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), лимфома или меланома. Каждый из этих видов рака имеет уникальные характеристики при исследовании с помощью таких специальных красителей. (см. таблицу ниже)



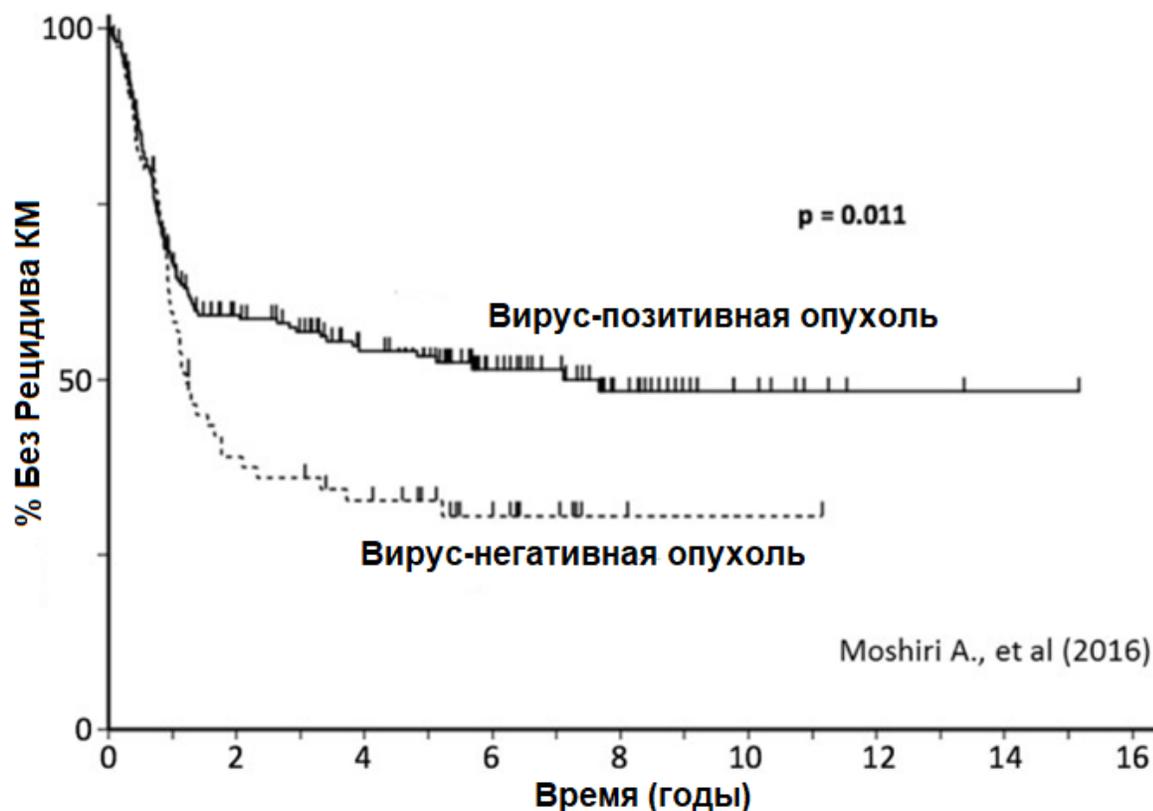
КМ, окрашенная А) гематоксилином и эозином, В) CAM 5.2, С) CK 20 и D) NSE. (Goessling, 2002 & Nghiem, 2001)

Характеристики биопсии при КМ и опухолях, напоминающих КМ

Опухоль	Пятно		NSE	СК7 или		
	CAM5.2 или AE1/AE3	CK20		TTF-1	LCA	S100
КМ	+	+	+	-	-	-
МРЛ	+	-	+	+	-	-
Лимфома	-	-	--	-	+	-
Меланома	-	-	+	-	-	+

Определение того, положительна ли КМ на полиомавирус Меркеля

Около 80% КМ в США содержат полиомавирус Меркеля. Исследование 282 пациентов с КМ показало, что риск рецидива рака был выше среди пациентов, опухоли которых не содержали вирус («вирус-негативные опухоли КМ»). Типичный способ проверить, присутствует ли вирус Меркеля в опухоли, - это использовать антитело CM2B4, которое определяет наличие онкопротеина полиомавируса Меркеля, и может быть выполнено во многих крупных лабораториях патологии. На приведенном ниже графике показано, что у пациентов с «вирусотрицательными» опухолями вероятность прогрессирования опухоли выше, и поэтому за ними следует более внимательно наблюдать, чтобы выявить возможный рецидив на ранней стадии (эта тенденция статистически значима, $p = 0,011$).



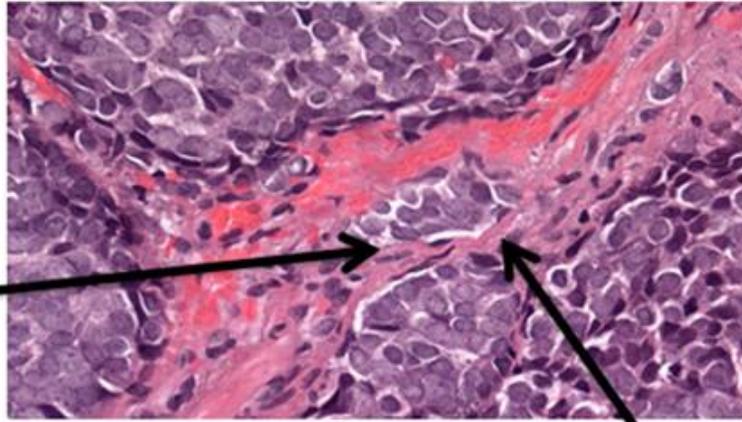
Лимфоваскулярная инвазия

Чтобы опухоль распространилась или дала метастазы, ей необходимо попасть в сосуды, несущие кровь или лимфатическую жидкость. Иногда можно действительно увидеть опухолевые клетки КМ, которые проникли в такие сосуды внутри или вокруг опухоли, что называется «лимфоваскулярной инвазией (ЛВИ)».

Наличие ЛВИ предполагает более высокий риск распространения рака. Действительно, несколько исследований показывают, что это верно для КМ. Однако наличие или отсутствие ЛВИ оказывает гораздо меньшее влияние на риск рецидива, чем стадия на момент постановки диагноза или даже подавление иммунитета. Многие патологоанатомы не осознают важность этого признака для КМ, и его часто не включают в патологоанатомический

отчет. Это может быть исправлено вашим врачом (или вами), связавшись с патологоанатомом и попросившим оценить его и добавить комментарий к отчету о том, была ли обнаружена ЛВИ в образце биопсии.

**Опухоль КМ
(темно-
фиолетовое
пятно)**



Стенка сосуда (розовое пятно)

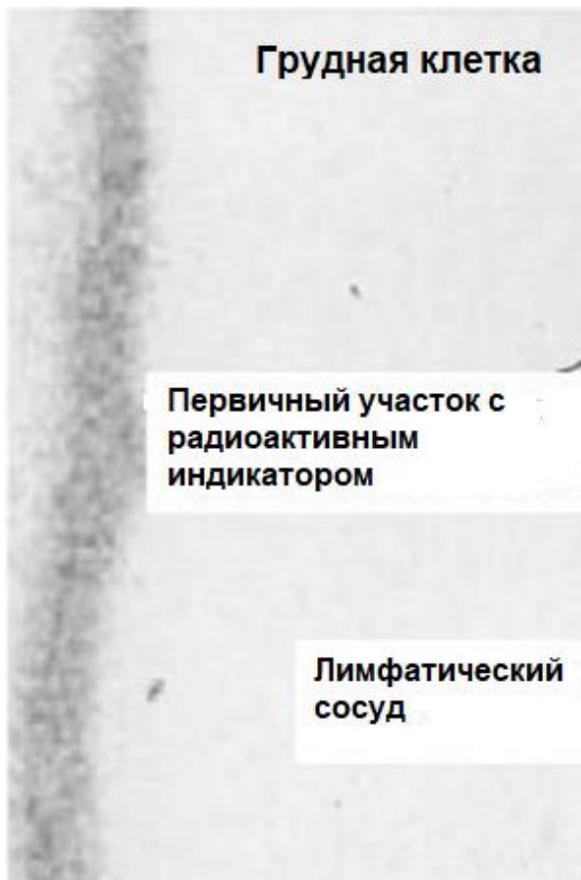
Изображение, показывающее лимфоваскулярную инвазию, где стенка сосуда окрашена в розовый цвет, а опухолевые клетки КМ окрашены в темно-фиолетовый цвет (ядра клеток).

Биопсия сигнального лимфатического узла

Клетки карциномы Меркеля могут перемещаться из кожи через лимфатические сосуды в сигнальный лимфатический узел. Сигнальный лимфатический узел — это первый лимфатический узел, который соединяется с той частью тела, где возник рак. Если лимфатический узел кажется увеличенным, он может содержать КМ (макрометастазы). Иногда лимфатические узлы могут содержать КМ, но не ощущаться как увеличенные (микрометастазы). Лимфатические узлы должны быть удалены (биопсия), чтобы определить, присутствует ли в них КМ.

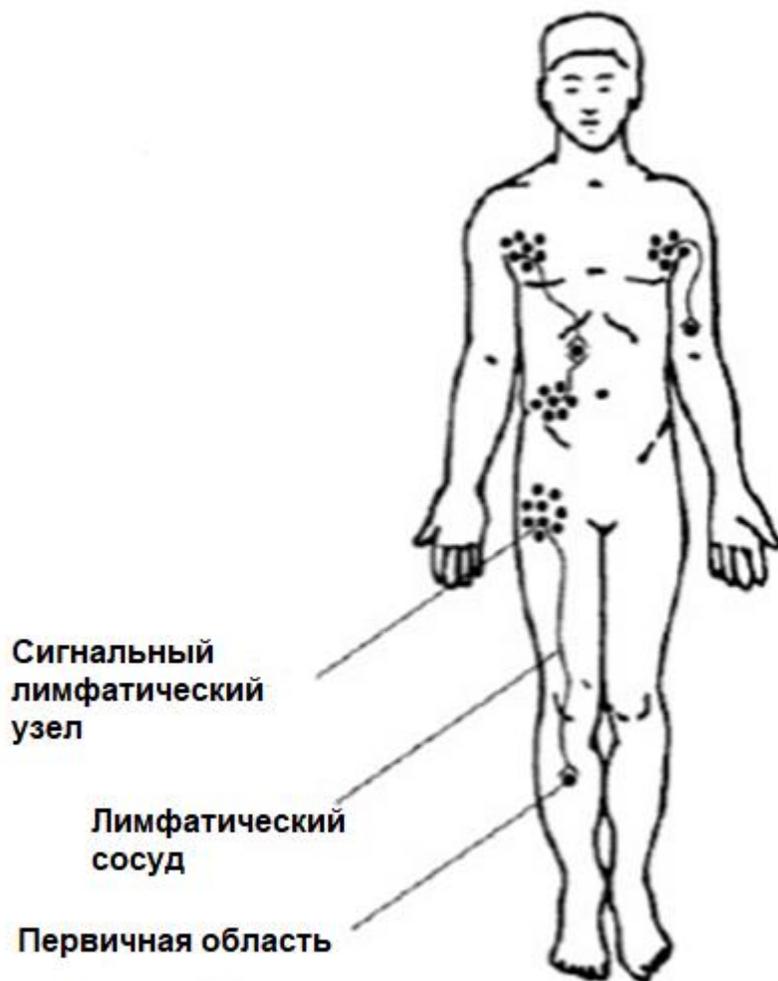
Существует метод определения сигнального лимфатического узла, когда его невозможно прощупать при физическом осмотре. В место первичного поражения вводят синий краситель и/или радиоактивный индикатор. В течение 5–10 минут краситель и индикатор проходят по тому же пути, по которому раковые клетки распространялись бы по лимфатическим сосудам и собирались в сигнальном лимфатическом узле. Инструмент, обнаруживающий индикатор, используется для картирования пути от кожи к сигнальному лимфатическому узлу. Сторожевой лимфатический узел удаляют и исследуют на наличие КМ под микроскопом. Если КМ не обнаружена в сигнальном лимфатическом узле, то вероятность того, что она распространилась в другие части тела, ниже, чем если КМ присутствует.

Этот метод имеет низкий риск значительных побочных эффектов, предоставляет полезную информацию о вероятности распространения и определяет область лимфатических узлов, содержащую сигнальный лимфатический узел (дренирующий бассейн лимфатических узлов), что иногда бывает затруднительно, особенно при поражениях на туловище.



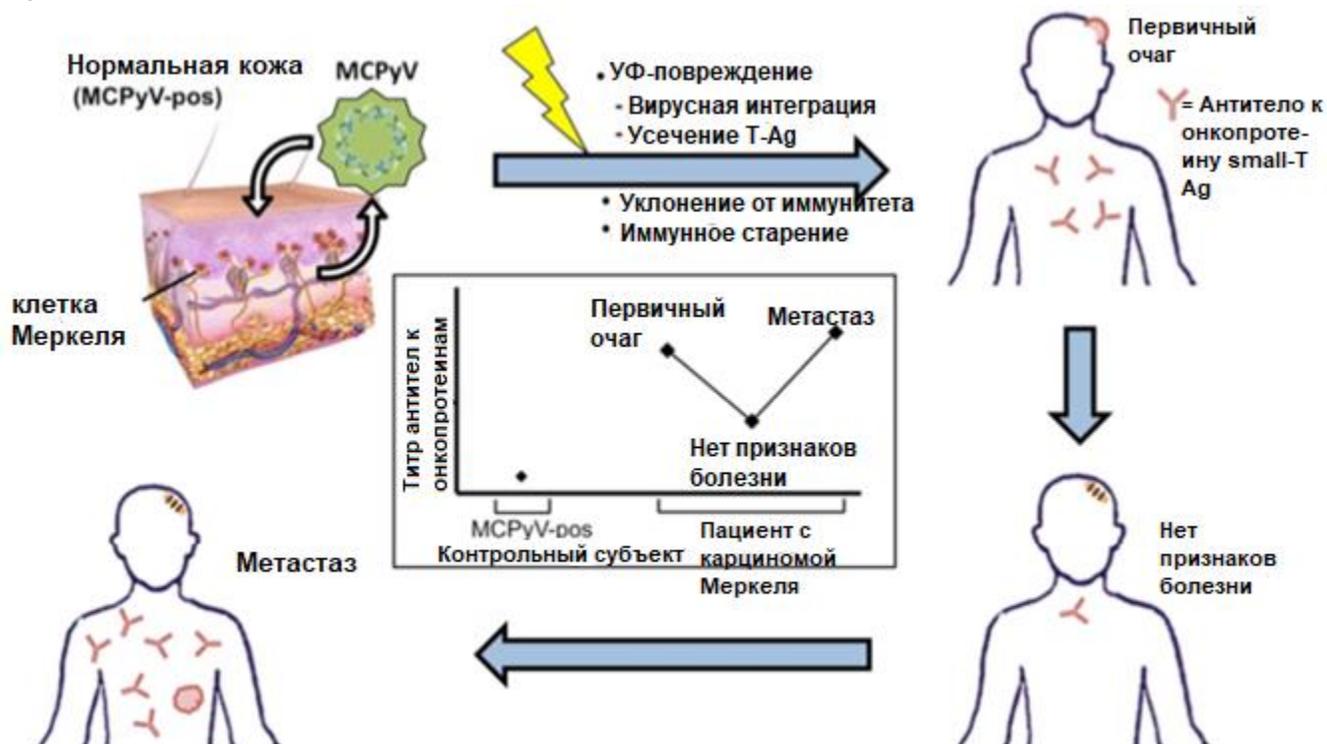
Картирование сторожевого лимфатического узла. В место рака кожи на левом боку был введен радиоактивный индикатор. Индикатор прошел по лимфатическим сосудам к лимфатическому узлу в левом паху, а затем был сфотографирован с помощью специальной рентгеновской техники. Эта процедура позволяет хирургу определить сигнальный лимфатический узел и удалить его для патологического анализа. Адаптировано из Perrott, 2003 г., с разрешения.

Схематическое изображение лимфатической системы. Клетки КМ могут перемещаться из первичного очага через лимфатические сосуды в сигнальный лимфатический узел. Обратите внимание, что КМ на ноге, вероятно, будет дренироваться в паховые лимфатические узлы на той же стороне; КМ на руке будет идти в подмышечную впадину (подмышку); КМ на туловище может непредсказуемо дренироваться в ближайшую подмышечную или паховую зону или в несколько зон; первичка на лице может идти под подбородок (поднижнечелюстная) или перед ухом (преаурикулярная). Адаптировано из Perrott, 2003 г., с разрешения



Серология

Серологический тест на полиомавирус Меркеля — это анализ крови, который помогает в лечении пациентов с КМ, обнаруживая возможный рецидив заболевания на ранней стадии, когда его можно наиболее эффективно лечить. Базовый тест на антитела к онкопротеинам (в идеале в течение 2-3 месяцев после появления признаков заболевания) полезен для всех пациентов с КМ. Это связано с тем, что пациенты, у которых не вырабатываются антитела, подвергаются более высокому риску рецидива, и им необходимо внимательно следить за визуализацией. Напротив, пациенты, вырабатывающие антитела к онкопротеинам, могут наблюдаться с течением времени с помощью этого теста, что снижает потребность в томографическом сканировании. Часть полиомавируса Меркеля — «онкопротеин» — присутствует примерно в 80% всех КМ. Эта часть вируса имеет решающее значение для роста большинства КМ. В 2010 году мы сообщили, что антитела, распознающие этот онкобелок, присутствуют в крови 50% пациентов с впервые диагностированной КМ. Напротив, антитела к онкопротеинам почти никогда не присутствуют у людей, у которых не было КМ. После лечения пациента с карциномой Меркеля, если антитела к онкопротеинам присутствовали, они быстро снижаются в крови. Как правило, уровень антител падает примерно на 90% через год после лечения и продолжает снижаться после этого. С другой стороны, если рак возвращается к пациенту, у которого ранее были эти антитела, уровень антител в крови быстро увеличивается. Сравнивая уровни антител в крови в двух временных точках, мы можем увидеть, находится ли рак в стадии ремиссии или возвращается.



Предлагаемый механизм вирусной инфекции и связь с развитием КМ: большинство людей инфицируются КМ в более раннем возрасте и вырабатывают капсидные антитела. Другие факторы, включая дисфункцию иммунной системы и УФ-повреждение, могут привести к развитию КМ.

Серологический тест на полиомавирус Меркеля:

анализ крови, чтобы помочь лечить пациентов с карциномой Меркеля

Карцинома еркеля (КМ) представляет собой агрессивный рак кожи, связанный с полиомавирусом Меркеля (MCPyV). Около 50% людей с КМ вырабатывают антитела к онкопротеиновой части этого вируса. У пациентов, вырабатывающих эти антитела, можно отслеживать рецидивы КМ, определяя «титр» количества антител в их крови. Титры антител к онкопротеинам неуклонно снижаются у пациентов без рецидива КМ, в то время как титры быстро увеличиваются у пациентов с рецидивами КМ. Тестирование на антитела к онкопротеинам каждые 3 месяца рекомендуется у пациентов с КМ, которые их вырабатывают. Этот тест, известный как «AMERK», теперь клинически доступен, и его можно заказать в местной больнице.

Результаты первого серологического теста на вирус Меркеля:

Первый серологический тест следует провести в течение 3–6 месяцев после того, как пациент начал лечение по поводу КМ. Эти результаты покажут, является ли пациент положительным или отрицательным для антител к онкопротеинам.

Положительный тест на онкопротеиновые антитела (титр > 150) означает, что серологический тест можно использовать для отслеживания заболевания, и мы ожидаем, что титры антител уменьшатся после успешного лечения рака.

Отрицательный тест (титр < 75) на антитела к онкопротеинам указывает на то, что пациент не вырабатывает антитела, и серологический тест бесполезен для выявления новых рецидивов. Отрицательный результат на антитела к онкопротеинам не меняет план лечения пациента; вместо этого пациенту может быть рекомендовано более частое сканирование, которое также может выявить рецидивы КМ.

Пограничный тест (75-150) не позволяет сделать вывод о статусе продукции антител к онкобелку. Эффективность мониторинга с помощью серологического теста у таких пациентов неясна.

Последующие результаты:

Пациенты, у которых изначально был положительный результат теста на антитела к онкопротеинам, должны проходить этот серологический тест каждые три месяца. Результаты будут содержать уровень титра антител, а также процентное изменение по сравнению с предыдущим тестом.

Если титр антител снижается, это говорит о том, что у пациента рак КМ находится в стадии ремиссии.

Однако, если титр антител увеличивается, у пациента может быть новая опухоль КМ, и мы рекомендуем записаться на прием к врачу, лечащему вашу КМ, чтобы оценить, показаны ли сканирование и дальнейшее лечение.

Результаты:

Результаты будут отправлены по электронной почте в течение месяца после получения образца. Если вы не получите от нас ответа к тому времени, свяжитесь с Krista Lachance (kcs27@uw.edu / 206-221-4594).

Для получения дополнительной информации о серологическом тесте AMERK посетите наш веб-сайт: <https://merkelcell.org/testing-and-diagnosis/serology/>

Стадирование

Врачи определяют стадию рака, проводя медицинские осмотры и исследования. Стадии описывают степень распространения рака в организме, особенно если болезнь распространилась (метастазировала) из первичного очага в другие части тела.

Определение стадии карциномы Меркеля

КМ делится на стадии в зависимости от размера первичной опухоли и распространенности заболевания в лимфатических узлах и других частях тела (метастазирование). Стадии I и II КМ определяются как заболевание, локализованное на коже в основном очаге. Стадия I - для первичных поражений размером менее или равных 2 сантиметрам, а стадия II - для первичных поражений более 2 см. Стадия III определяется как заболевание, поражающее близлежащие лимфатические узлы (регионарные лимфатические узлы). Заболевание IV стадии обнаруживается за пределами регионарных лимфатических узлов.

Стадия при постановке диагноза является основным фактором, определяющим вероятность дальнейшего распространения (метастазирования) и вариантов лечения.

Таблица стадирования КМ, 8-е издание

Стадия	Первичная опухоль	Лимфатический узел	Метастазы
0	In situ (только в эпидермисе)	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы	Отсутствие отдаленных метастазов
I Клиническая*	≤ 2 см максимальный размер опухоли	Узлы отрицательные при клиническом исследовании (патологическое исследование не проводилось)	Отсутствие отдаленных метастазов
I Патологическая**	≤ 2 см максимальный размер опухоли	Узлы отрицательные при патологическом исследовании	Отсутствие отдаленных метастазов
IIA Клиническая	> 2 см размер опухоли	Узлы отрицательные при клиническом исследовании (патологическое исследование не проводилось)	Отсутствие отдаленных метастазов
IIA Патологическая	> 2 см размер опухоли	Узлы отрицательные при патологическом исследовании	Отсутствие отдаленных метастазов
IIIB Клиническая	Первичная опухоль прорастает в кость, мышцу, фасцию или хрящ	Узлы отрицательные при клиническом исследовании (патологическое исследование не проводилось)	Отсутствие отдаленных метастазов
IIIB Патологическая	Первичная опухоль прорастает в кость, мышцу, фасцию или хрящ	Узлы отрицательные при патологическом исследовании	Отсутствие отдаленных метастазов
III Клиническая	Опухоль любого размера/глубины	Узлы положительные при клиническом исследовании (патологическое исследование не проводилось)	Отсутствие отдаленных метастазов
IIIА Патологическая	Опухоль любого размера/глубины	Узлы положительные только при патологическом исследовании (поражение узлов не определяется при клиническом исследовании)	Отсутствие отдаленных метастазов
IIIВ Патологическая	Не обнаружена («неизвестная первичная опухоль»)	Узлы положительные при клиническом исследовании и подтверждены патологическим исследованием	Отсутствие отдаленных метастазов
IIIВ Патологическая	Опухоль любого размера/глубины	Узлы положительные при клиническом исследовании и подтверждены патологическим исследованием ИЛИ транзиторными метастазами**	Отсутствие отдаленных метастазов
IV Клиническая	Любая	+/- вовлечение регионарных узлов	Отдаленные метастазы, обнаруженные при клиническом обследовании
IV Патологическая	Любая	+/- вовлечение регионарных узлов	Отдаленные метастазы, подтвержденные патологическим исследованием
* Клиническое обнаружение узлового или метастатического заболевания может быть осуществлено с помощью осмотра, пальпации и/или визуализации			
** Патологоанатомическое обнаружение/подтверждение лимфоузлов может быть проведено с помощью биопсии сигнального лимфатического узла, лимфаденэктомии или тонкоигольной биопсии; и патологическое подтверждение метастатического заболевания может быть получено с помощью биопсии подозреваемых метастазов			
*** Транзитные метастазы: опухоль, отличная от первичного очага и расположенная либо (1) между первичным очагом и дренирующими регионарными лимфатическими узлами, либо (2) дистальнее первичного очага			

(Адаптировано из Руководства по стадированию рака AJCC 2016 г)

ЛЕЧЕНИЕ

Обзор

Существует несколько методов лечения КМ, и лечение обычно зависит от стадии заболевания и многих составляющих, которые сильно различаются у разных пациентов. Лучше всего обратиться за помощью к многопрофильной команде врачей со значительным опытом работы в МСС, которые принимают во внимание многие клинические факторы.

Существует три основных метода лечения КМ:

- 1) хирургическое иссечение первичного очага или лимфатического узла,
- 2) лучевая терапия и
- 3) системная терапия, включая иммунотерапию и химиотерапию.

Каждый из них будет рассмотрен ниже более подробно.

При опухолях КМ с относительно низким риском может быть достаточно только хирургического вмешательства. В других случаях операция может быть невозможна, и специалист по КМ может порекомендовать лучевую терапию или другую форму лечения. В зависимости от вашего общего состояния здоровья, расположения и размера КМ может использоваться более одного варианта лечения.

Оптимальная терапия КМ остается спорной. Лучшее резюме текущих рекомендаций доступно через National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>); эти рекомендации ежегодно обновляются, и их также можно найти по адресу <https://www.merkelcell.org/wp-content/uploads/2017/11/NCCN-Evidence-Blocks-Clinical-Practice-Guidelines-In-Oncology-Merkel-Cell-Carcinoma-Version-1.2018-October-6-2017.pdf>

Хирургическое иссечение

Целью хирургического иссечения КМ является удаление КМ таким образом, чтобы она не рецидивировала рядом с первичным очагом или в близлежащих лимфатических узлах. Первичная КМ в идеале должна быть удалена с чистыми краями (без микроскопической опухоли по краю иссечения) по патологоанатомическому исследованию. Однако, как отмечено ниже, даже при полях > 2 см, только одно хирургическое вмешательство может иметь высокую частоту рецидивов вблизи первичной локализации КМ до 42%, в зависимости от исследования. Вероятность локального рецидива после хирургического удаления первичной опухоли намного выше для КМ, чем для более распространенных типов рака кожи (базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома или даже меланома), потому что КМ чаще «перескакивает» прерывисто на соседнюю нормальную кожу, при этом рецидивы происходят довольно часто на расстоянии до нескольких сантиметров от края первичной опухоли. Частота местных рецидивов может достигать 20-40% в зависимости от исследования и обычно может быть снижена до менее чем 5% за счет добавления лучевой терапии. Важно отметить, что если облучение будет использоваться на первичном участке, хирургу не требуется получать чистые границы, потому что облучение убивает изолированные опухолевые клетки в поле облучения, которое обычно простирается не менее чем на 5 см за пределы области, где была опухоль.

См. раздел «Лучевая терапия» ниже, чтобы узнать, как решить, следует ли использовать облучение для данного пациента.

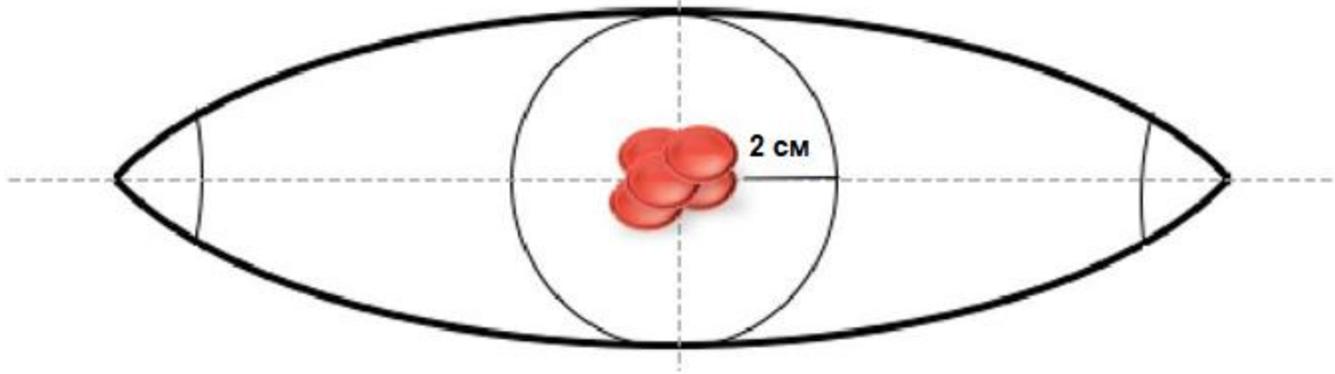


Схема широкого хирургического иссечения: иссечение с широкими краями, обычно около 1 см или более, при попытке хирургическим путем удалить рак с КМ, показанное серым цветом.

Чтобы оптимизировать внешний вид и функцию рубца, хирург может сделать разрез в форме футбольного мяча (эллипса). Длина рубца будет примерно в три раза больше диаметра разреза вокруг опухоли. (Когда возможно, иссечение обычно на 2 см выходит за пределы опухоли). Следовательно, рубец может быть в восемь раз длиннее исходной КМ.

При КМ с относительно низким риском может быть достаточно только хирургического вмешательства. Среди большой серии случаев, описанных в литературе, добавление адъювантной лучевой терапии к хирургическому вмешательству снижало риск местного рецидива в несколько раз.

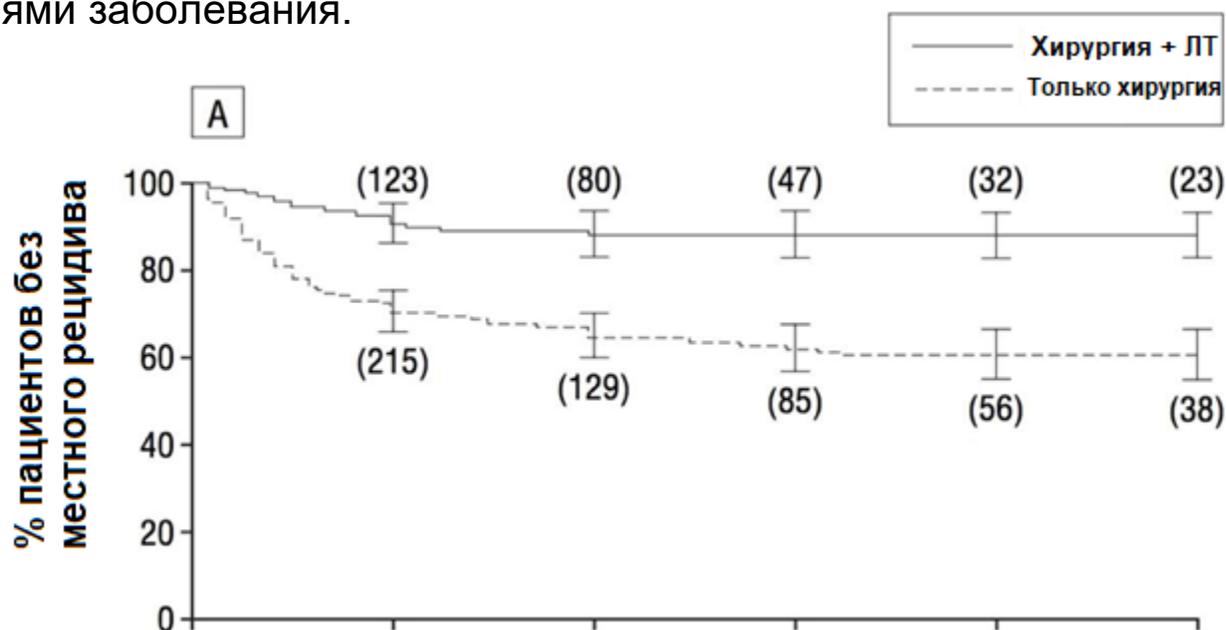
Микрографическая хирургия Мооса

Некоторые КМ на лице с отступом более 1 см может быть невозможно иссекать. По этим причинам врач может направить пациента на микрографическую операцию Мооса. Микрографическая хирургия Мооса позволяет сохранить кожу для поддержания функции и внешнего вида чувствительных участков тела (например, лица). Локальное удаление КМ оценивается под микроскопом во время операции. Наш анализ опубликованных исследований по лечению КМ показывает, что лучевая терапия должна быть добавлена к микрографической хирургии Мооса для оптимизации контроля над заболеванием, поскольку КМ часто «перескакивает» на несколько сантиметров к близлежащей коже. Добавление лучевой терапии к микрографической хирургии Мооса снижает частоту рецидивов примерно наполовину. Проблема использования микрографической хирургии Мооса для КМ заключается в том, что биопсию сторожевого лимфатического узла почти всегда необходимо проводить на отдельном приеме (до полного удаления первичной опухоли с помощью операции Мооса), поэтому это делает планирование неудобным.

Лучевая терапия

Лучевая терапия, также называемая радиотерапией, представляет собой лечение рака проникающими лучами энергетических волн или потоками частиц, которые могут разрушать раковые клетки. Лучевую терапию доставляют к раковым клеткам и границе окружающей, по-видимому, нормальной ткани, называемой полем облучения. Лучевая терапия повреждает генетический материал раковых клеток, делая их неспособными к росту. Лучевая терапия также повреждает здоровые клетки в поле излучения. Адьювантная лучевая терапия — это лучевая терапия, которая используется для уничтожения любых раковых клеток, которые могут остаться после хирургического удаления всей видимой опухоли.

Наш анализ доступной литературы и наш опыт лечения пациентов с КМ с 1999 года показывают, что лучевая терапия связана со статистически значимым улучшением в плане местного и узлового рецидива. Некоторые исследования также предполагают, что добавление лучевой терапии может повысить шансы пациента на выживание, но это более спорный вопрос.¹¹ Недавнее исследование показало, что там, где широкое иссечение невозможно, одна только лучевая терапия может быть почти столь же эффективной, как и лучевая терапия и хирургическое вмешательство. Эти данные предполагают роль лучевой терапии для многих пациентов с I, II и III стадиями заболевания.



Местный рецидив в 3,7 раза более вероятен, если лечится только хирургическим путем

Как правило, мы рекомендуем пациентам проходить лучевую терапию, если у них имеется значительный риск локально-узлового рецидива (обычно >15%), в целом они здоровы, хотят максимально увеличить вероятность того, что рак не вернется в зоны риска, и могут ежедневно ездить в местное учреждение лучевой терапии в течение 5-6-недельного периода лечения.

Пациенты с заболеванием очень низкого риска, что определяется наличием всех нижеперечисленных благоприятных признаков, скорее всего, получат очень небольшую пользу от адъювантной лучевой терапии. В настоящее время мы обычно не рекомендуем лучевую терапию для таких случаев низкого риска. Особенности включают:

- Первичная опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении
- Отрицательная биопсия сигнального лимфатического узла
- Отсутствие хронической иммуносупрессии (ВИЧ-заболевание, лейкемия/лимфома, трансплантация сердца, почки или печени)
- Отсутствие лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли (может потребоваться попросить патологоанатома вернуться к первоначальной биопсии и конкретно прокомментировать наличие или отсутствие этого признака).
- Достоверно отрицательные микроскопические поля после иссечения

Доза лучевой терапии измеряется в единицах, называемых Греями (Гр). Общая доза лучевой терапии должна быть больше или равна 50 Гр. Лучевая терапия обычно проводится в кабинете врача в несколько приемов в течение 10–15 минут 5 дней в неделю (например, с понедельника по пятницу) в течение установленного количества недель (чаще всего в течение 5 недель).

В некоторых случаях, особенно если КМ распространилась за пределы локально-узловой области, мы успешно использовали однократную большую дозу (8 Гр) радиации для уменьшения, а иногда и устранения данного метастатического поражения. Этот подход имеет относительно мало побочных эффектов и может хорошо работать вместе с терапией системной стимуляции иммунитета. Мы описали этот подход в отчете 2015 года о лечении 93 опухолей у 26 пациентов.¹²

Общие побочные эффекты лучевой терапии в области лечения включают выпадение волос, раздражение кожи (например, ожог) и изменение цвета и текстуры кожи. Облучение области дренирующего лимфатического узла может вызвать отек руки или ноги на той же стороне, который может сохраняться длительное время и более вероятен, если также была проведена обширная операция на лимфатических узлах. Частым побочным эффектом является утомляемость, которая обычно проходит в течение месяца или двух после прекращения лучевой терапии. Соответственно, важно придерживаться сбалансированной диеты и много отдыхать. Онколог-радиолог может скорректировать дозу или график лучевой терапии в зависимости от побочных эффектов. Локальная лучевая терапия обычно не приводит к тошноте, рвоте или выпадению волос за пределами области облучения.

Иммунотерапия

Иммунотерапия — это отрасль медицины, которая использует методы лечения для повышения способности собственных иммунных клеток организма распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Иммунотерапия быстро становится предпочтительной системной терапией при некоторых типах рака, особенно потому, что ответы на иммунотерапию (когда они возникают) обычно длительны. Стойкость ответов иммунотерапии резко отличает этот подход от химиотерапии, которая ранее считалась стандартным вариантом для пациентов с метастатической КМ. (См. раздел химиотерапии)

Ингибиторы иммунных контрольных точек КМ (ИКТ)

Хотя существует несколько методов лечения, которые могут стимулировать иммунную систему, наиболее многообещающий новый вариант включает класс препаратов, называемых ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ). Опухолевые клетки ускользают от иммунной системы, нажимая «тормоза» (например, белок PD-1) на поверхности иммунных клеток-киллеров. Ингибиторы ИКТ блокируют эти тормоза от нажатия и позволяют иммунным клеткам функционировать лучше. В настоящее время для КМ исследуется/одобряется несколько ингибиторов ИКТ.

Авелумаб (торговая марка Bavencio) представляет собой тип ингибитора ИКТ, который работает, блокируя путь PD-1 (он связывается с лигандом PD-1, называемым PD-L1). Он был одобрен FDA в 3/2017 для лечения пациентов с метастатической КМ, независимо от предшествующей терапии, на основании многообещающих результатов испытаний. В исследовании авелумаб тестировался у 88 пациентов с метастатической КМ, которые ранее получали химиотерапию, а затем у них вновь появились опухоли. Таким образом, у этих пациентов были особенно трудно поддающиеся лечению опухоли. Из 88 пролеченных пациентов 28 (32%) ответили значительным уменьшением размера опухоли. Ответ оказался поразительно более устойчивым, чем ответ на химиотерапию: более 80% пациентов, которые первоначально ответили на авелумаб, имели впечатляюще устойчивый ответ, продолжающийся более года (Kaffuman, 2016). В настоящее время он исследуется у пациентов с метастатическим заболеванием, которые ранее не лечились химиотерапией.

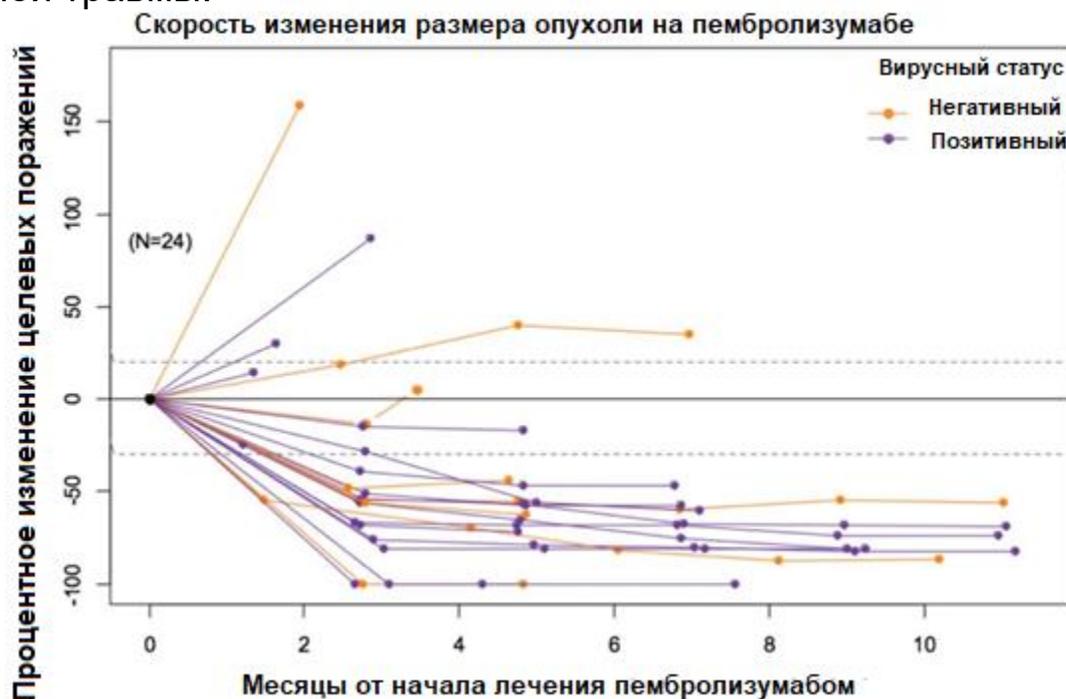
В другом исследовании рассматривался тип ингибиторов ИКТ под названием пембролизумаб (торговая марка Китруда). Препарат вводили в виде внутривенной инфузии каждые три недели в амбулаторных условиях 26 пациентам с метастатической КМ, ранее не получавшим системную терапию. Из этих пациентов у 56% опухоль уменьшилась в размерах. Пациенты как с вирусопозитивными, так и с вируснегативными опухолями ответили на лечение. Важно отметить, что у 86% из тех, кто первоначально ответил, наблюдались длительные ответы, которые были поразительно более стойкими, чем ответы на химиотерапию (Nghiem et al, 2016). На основании этих данных пембролизумаб вместе с авелумабом и ниволумабом (представленным ниже) недавно были перечислены в качестве предпочтительного варианта лечения пациентов с метастатической КМ в руководстве NCCN 2018 г.

Другие ингибиторы ИКТ, в том числе ниволумаб (торговая марка Опдиво) и ипилимумаб (торговая марка ЕРВОЙ), также проходят клинические испытания при распространенной КМ. Кроме того, в клинических испытаниях исследуется несколько других подходов иммунотерапии КМ, включая внутриопухолевые инъекции и инфузию иммунных клеток (например, Т-клеток). Первоначальные результаты указывают на многообещающее будущее иммунотерапии при лечении КМ.

Пациенты с распространенной КМ, например, с отдаленными метастазами (стадия IV) или КМ, которая не может быть удалена хирургическим путем, могут получить пользу от этих препаратов, но пациенты с подавленной иммунной системой, что может быть связано с другим раком, неконтролируемым ВИЧ, ранней трансплантацией органов или серьезным аутоиммунным заболеванием,

требующим иммунодепрессантов, могут не получить такой пользы от ингибиторов ИКТ, как иммунокомпетентные пациенты.

Общие побочные эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, усталость, кашель, тошноту и зуд. Подавляющее большинство пациентов сообщают о хорошем качестве жизни при приеме этих препаратов, которые обычно не вызывают выпадения волос, тошноты, рвоты, инфекций и т. д., в отличие от более старых вариантов химиотерапии. Тем не менее, ингибиторы ИКТ иногда могут вызывать серьезные, опасные для жизни побочные эффекты, связанные с иммунной атакой на нормальные органы тела. К ним относятся колит (диарея), гепатит (повреждение печени), пневмонит (воспаление легких), гормональные изменения, повреждение нервов и т. д. Тщательное наблюдение и контакт с лечащим онкологом имеют решающее значение для предотвращения серьезной травмы.



У большинства пациентов наблюдалось быстрое и стойкое сокращение (Nghiem, et al, NEJM, 2016)

Химиотерапия

Химиотерапия нацелена на клетки, которые быстро делятся, например, на раковые клетки, которые растут и размножаются бесконтрольно, а также на здоровые клетки, которые быстро делятся. ХМ обычно первоначально реагирует на химиотерапию, что приводит к значительному уменьшению размеров. Однако часто ХМ быстро обретает резистентность, и опухоль может снова начать расти, несмотря на прием химиотерапевтических препаратов. Адьювантная химиотерапия — это химиотерапия, которая используется для уничтожения раковых клеток, которые могут остаться после хирургического вмешательства и/или лучевой терапии, которые очистили легко обнаруживаемые раковые клетки. Химиотерапевтические препараты можно вводить внутривенно или перорально в определенные дни недели в течение установленного количества недель. Например, пациент может получать химиотерапию в понедельник, среду и пятницу на 1, 4, 7 и 10 неделе.

Комбинированная химиотерапия — это когда два или более препаратов назначаются одновременно, так как они работают лучше вместе, чем по отдельности. КМ имеет сходство с другими нейроэндокринными карциномами, такими как мелкоклеточный рак легкого. По этой причине врач-онколог может использовать препараты, показавшие эффективность против мелкоклеточного рака легкого. Комбинация этопозиды (VP16) и карбоплатина (или цисплатина) является одним из таких режимов, который уменьшает размер КМ более чем в половине случаев. Недавнее исследование 62 пациентов с КМ, получавших химиотерапию для лечения отдаленных метастазов, показало, что почти у 60% пациентов опухоль изначально уменьшалась. Однако в среднем опухоли КМ снова начинали расти только через 90 дней после первого начала химиотерапии.¹⁵ Когда КМ возвращается после химиотерапии, есть две проблемы, которые затрудняют её контроль: иммунная система несколько подавлена химиотерапией, и опухолевые клетки КМ научились избегать воздействия химиотерапевтических препаратов. Для пациентов, у которых нет проблем с их иммунной системой (нет аутоиммунных заболеваний и основных иммунодепрессантов), обычно рекомендуется сначала попробовать иммуностимулирующую терапию (например, ингибитор иммунных контрольных точек) до использования химиотерапии.

Адьювантная химиотерапия обычно не показана при лечении карциномы Меркеля

Ниже приведены причины, по которым адьювантная химиотерапия обычно не рекомендуется. При отсутствии точных данных решение об использовании химиотерапии должно быть адаптировано к каждой ситуации и должно обсуждаться с медицинской командой.

- **Смертность:** Острая смертность от адьювантной химиотерапии при КМ составляет от 4 до 7%, отчасти из-за того, что эти пациенты часто пожилые.^{16,17}
- **Болезненность:** нейтропения (низкий уровень лейкоцитов) возникает у 60% пациентов с лихорадкой, сепсис — у 40%.
- **Снижение качества жизни:** это довольно серьезное заболевание у пожилых людей, включая усталость, выпадение волос, тошноту и рвоту.
- **Резистентность к химиотерапии:** карцинома Меркеля, которая рецидивирует после химиотерапии, менее чувствительна к более поздней паллиативной химиотерапии.
- **Иммунитет:** химиотерапия подавляет иммунную функцию, а в целом известно, что это очень важно для предотвращения и контроля КМ.
- **Очевидные худшие результаты:** в недавнем исследовании 6908 пациентов, включенных в Национальную базу данных по раку, не было выявлено пользы (или вреда) от назначения адьювантной химиотерапии пациентам с заболеванием высокого риска (КМ, распространившаяся на лимфатические узлы).¹¹

Дополнительные и альтернативные методы лечения

Пациенты часто спрашивают, какие дополнительные и альтернативные подходы к традиционной терапии доступны для КМ. Никаких исследований для проверки этих подходов не проводилось, но некоторые из наших пациентов использовали альтернативные методы лечения и очень довольны ими. Мы также регулярно поощряем наших пациентов расширять свою физическую активность, регулярно занимаясь любимыми видами упражнений. Пожалуйста, помните, что эта информация сама по себе не может заменить традиционную медицинскую помощь, в которой могут нуждаться пациенты. Из-за возможных неблагоприятных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий мы настоятельно рекомендуем пациентам проконсультироваться со своим основным врачом и онкологом перед началом любого нового режима лечения и уведомить своего фармацевта о любых добавках, которые они принимают.

Высококачественную информацию о том, какие натуральные лекарства могут быть безопасными и эффективными, можно найти на этом веб-сайте.

(<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/>)

Некоторые из наших пациентов принимают добавки для улучшения своего питания и укрепления иммунной системы. К ним относятся капсулы Host Defense® MyCommunity (доступны от Fungi Perfecti). Обратите внимание, что мы не рекомендуем и не одобряем эти продукты, а передаем информацию о том, что наши пациенты использовали, и что им понравилось. Пожалуйста, проконсультируйтесь с врачом перед началом любой программы пищевых добавок, поскольку некоторые добавки могут взаимодействовать с определенными лекарствами.

ПРОГНОЗ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Рецидив заболевания и выживаемость являются двумя критически важными показателями прогноза (как будут идти дела у пациента после постановки диагноза рака). Рецидив относится к тому, вернется ли рак когда-либо; показатель выживаемости относится к вероятности смерти от рака.

Знание прогноза пациента поможет его медицинской команде выбрать лучший план лечения, чтобы свести к минимуму риск рецидива и вредных побочных эффектов. Эта информация также очень полезна для определения того, насколько внимательно следует наблюдать за пациентом на предмет рецидива.

Риск рецидива и выживаемость сильно различаются в зависимости от стадии заболевания на момент первоначальной диагностики и лечения. На следующих рисунках показано, как стадия КМ влияет на вероятность рецидива КМ.

Признаки и симптомы рецидива

Рецидив рака может проявляться как поражение кожи, увеличение лимфатических узлов или с помощью визуализирующих исследований, которые обнаруживают новые опухоли в организме.

Физический осмотр может выявить те поражения, которые могут сигнализировать о распространении КМ. Поражение метастатической КМ может выглядеть как шишка размером 1-3 см, от телесного до красно-фиолетового цвета, которая кажется плотной, глубже по сравнению с первичным поражением и быстро растет в течение 2-4 недель.

Серологический тест АМЕРК может быть недорогим, безопасным и чувствительным подходом к выявлению раннего рецидива. Анализы крови, такие как тесты функции печени, могут использоваться для выявления распространения КМ на внутренние органы, такие как печень. Если врач подозревает отдаленные метастазы, он или она может использовать неинвазивные методы визуализации, такие как рентген грудной клетки, КТ (компьютерная томография) и ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография). В большинстве случаев потребуются биопсия нового поражения, чтобы убедиться, представляет ли поражение КМ или нет.

Чтение кривых Каплана-Мейера

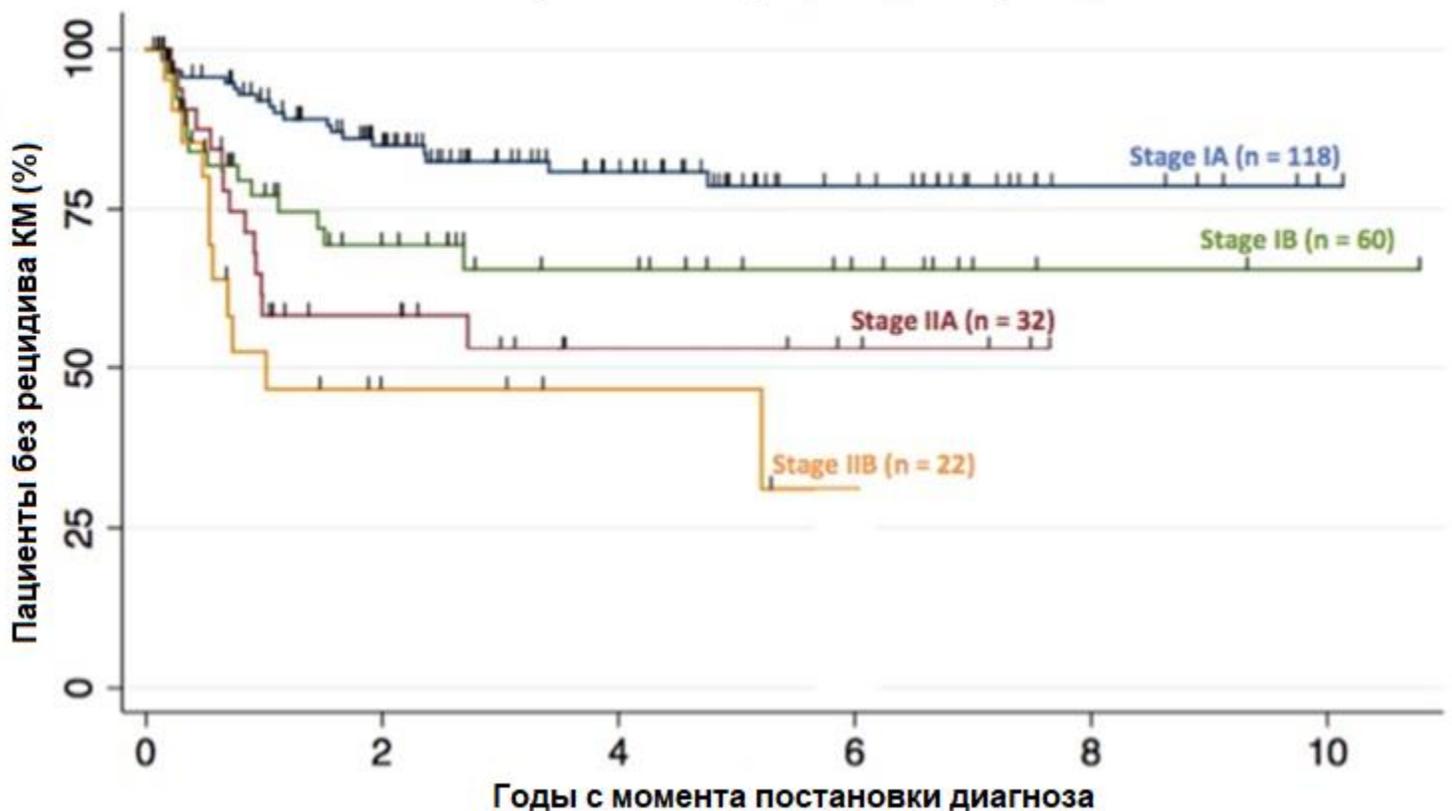
Кривые Каплана-Мейера являются стандартным способом отображения как безрецидивной выживаемости, так и специфичной для КМ выживаемости с течением времени, начиная с постановки диагноза. На кривых Каплана-Мейера каждая галочка указывает на пациента, который был «цензурирован» в этой точке и больше не включается в данные справа от этой точки. Причины «цензуры» включают отсутствие последующего наблюдения после этой даты или смерть от причины, не связанной с КМ.

Риск рецидива после КМ

Безрецидивная выживаемость - это вероятность того, что КМ не рецидивировала в данный момент времени после постановки диагноза. Безрецидивная выживаемость варьируется в зависимости от стадии, как показано ниже, но около 80% всех рецидивов КМ возникают в первые два года после постановки диагноза.

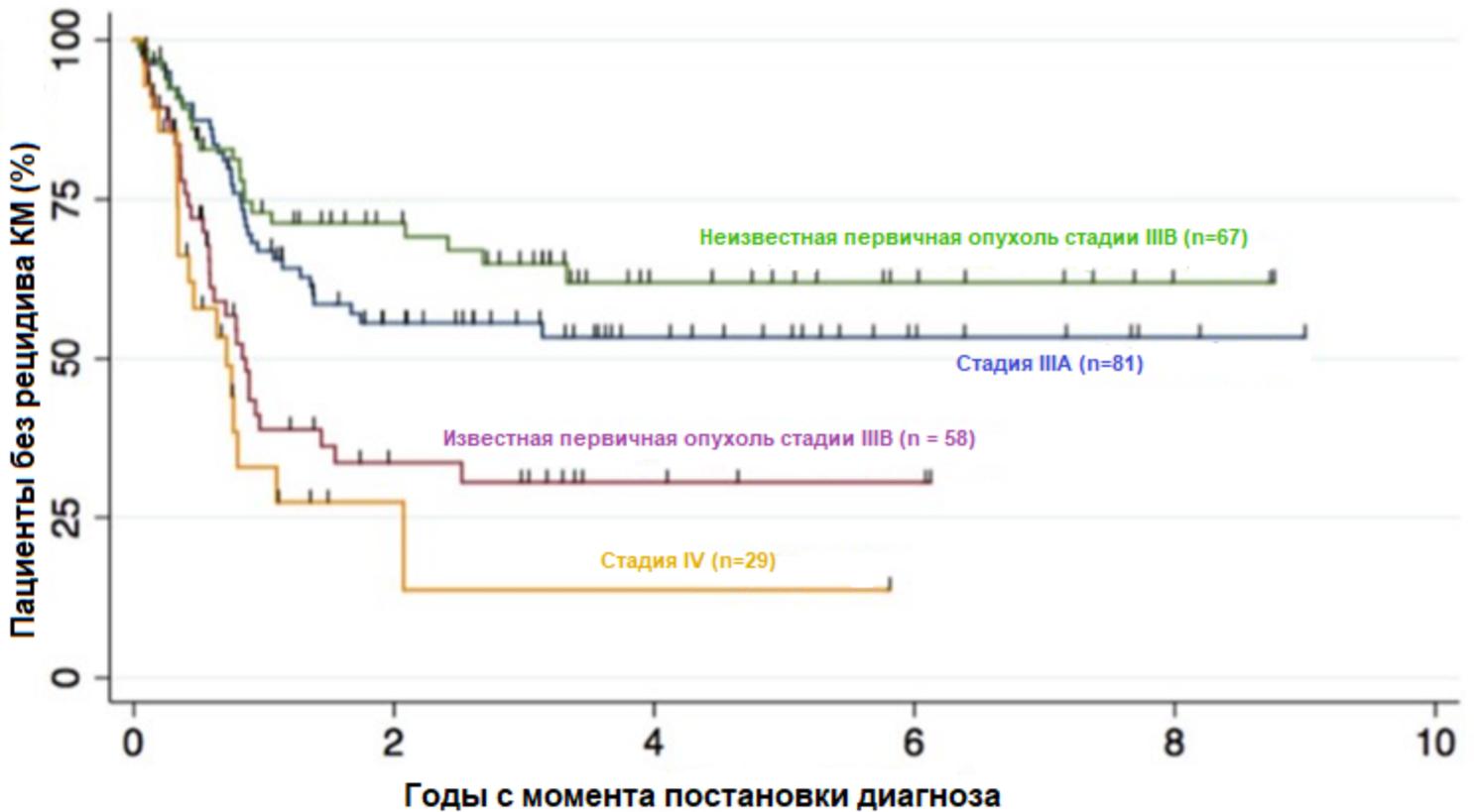
Эти графики могут быть очень полезными для определения того, насколько внимательно следует наблюдать за пациентом. Например, через 2-3 года частота посещений, анализов крови и сканирований обычно может начать снижаться.

Риск рецидива (стадия I и II)



Безрецидивная выживаемость у 232 пациентов с КМ I или II стадии. Эти данные получены от пациентов со стадией IA (n = 118), стадией IB (n = 60), стадией IIA (n = 32) и стадией IIB (n = 22), включенными в когорту КМ в Сиэтле до декабря 2015 года. Стадия определялась по системе AJCC 7th Edition.

Риск рецидива (стадия III и IV)

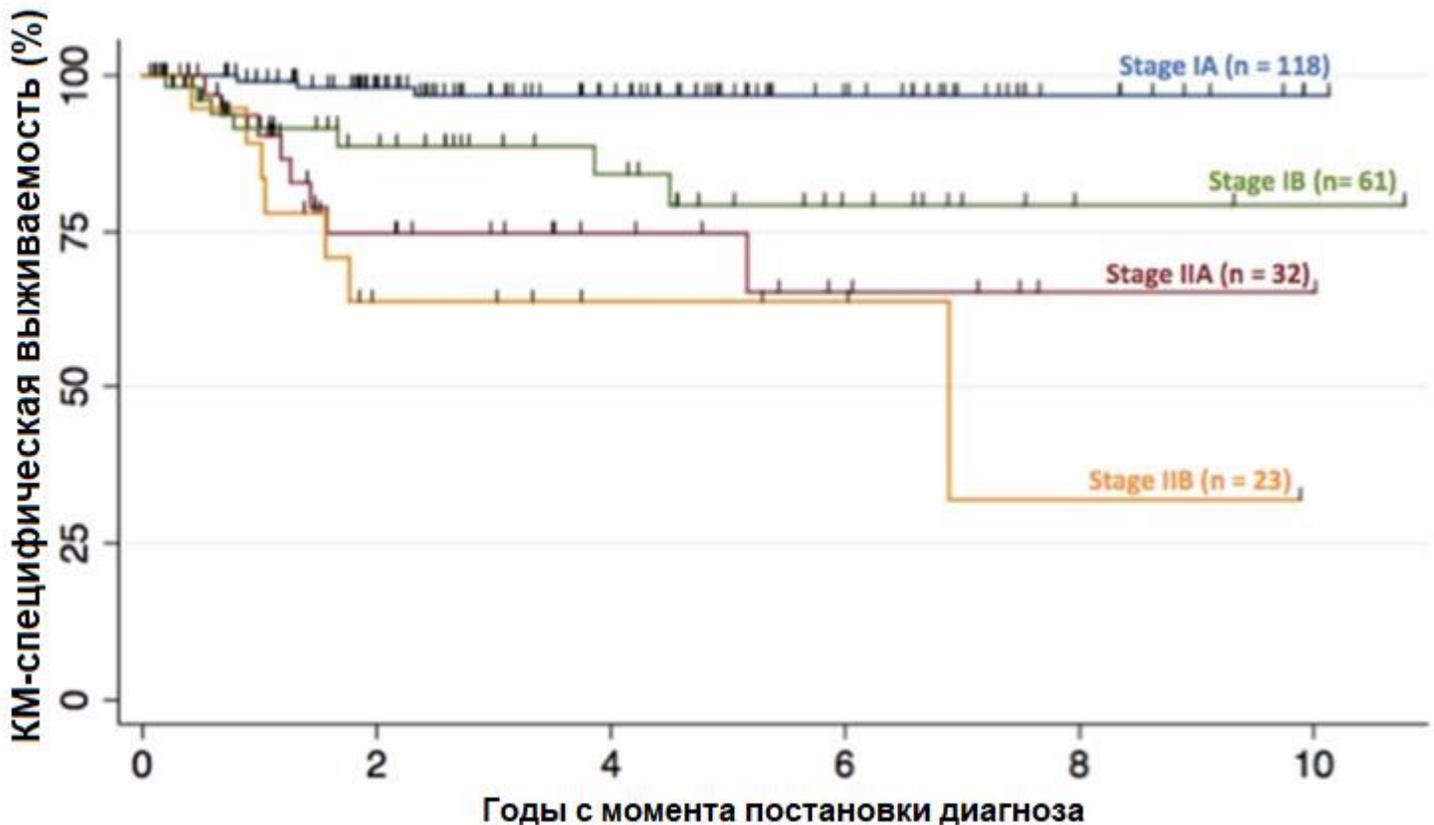


Безрецидивная выживаемость для 235 пациентов с КМ стадии III или IV с разбивкой известных и неизвестных первичных опухолей стадии III B. У некоторых пациентов на коже нет идентифицируемой первичной опухоли (поражения) КМ. Эти пациенты имеют «неизвестную первичную опухоль» и вместо этого часто имеют увеличенный лимфатический узел, содержащий КМ. Пациенты с неизвестной первичной опухолью стадии III B имеют более низкий риск рецидива КМ по сравнению с пациентами со стадией III B с известными первичными опухолями. Эти данные получены от пациентов со стадией III A (n = 81), известной первичной опухолью стадии III B (n = 58), неизвестной первичной опухолью стадии III B (n = 67) и стадией IV (n = 29), зарегистрированных в когорте КМ в Сиэтле по декабрь 2015 г. Стадирование проводилось в соответствии с системой AJCC 7th Edition.

Показатели выживаемости КМ

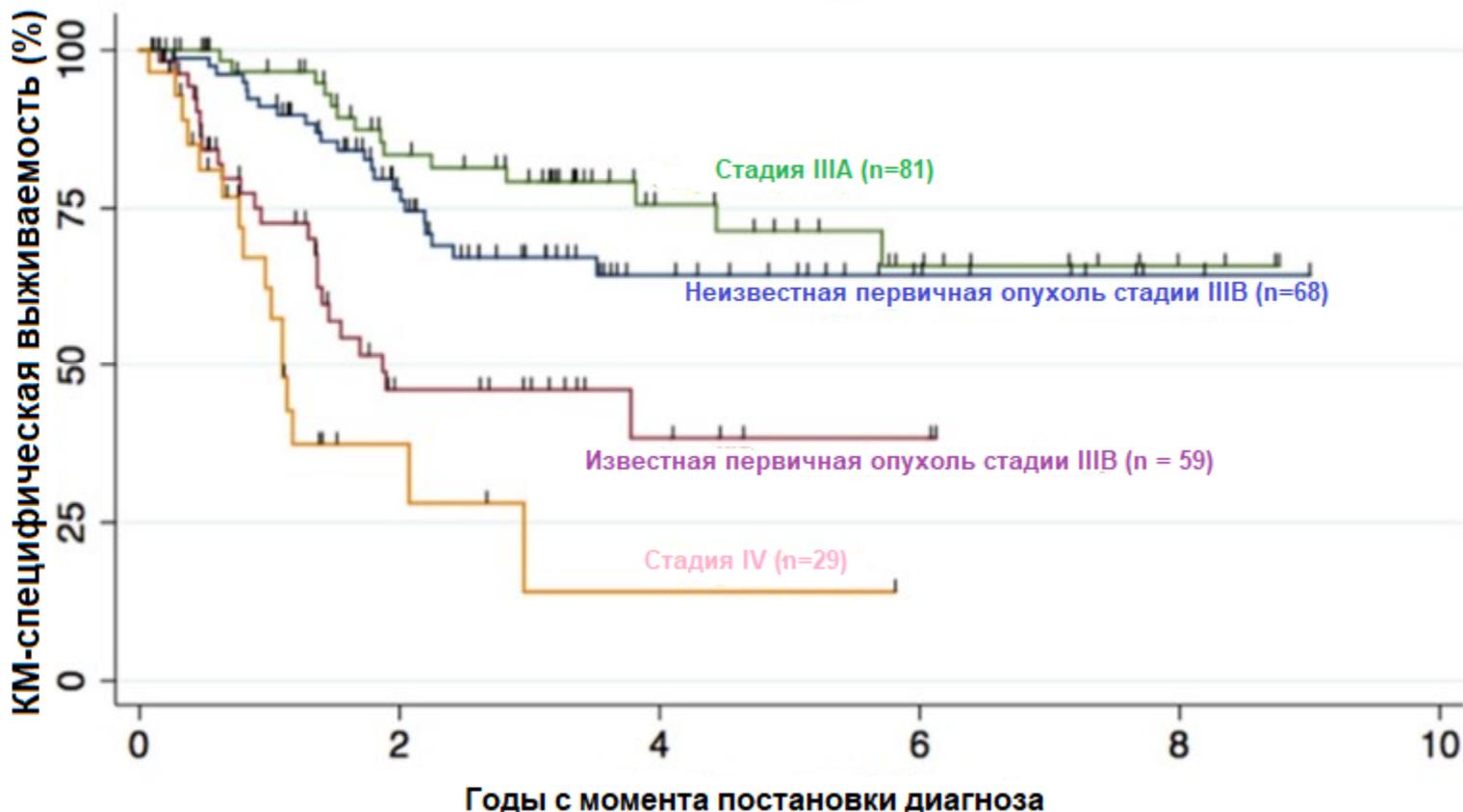
Специфическая для КМ выживаемость относится к проценту пациентов, которые не умрут от КМ в разное время после постановки диагноза. В целом у пациентов с локальным или узловым заболеванием выживаемость выше, чем у пациентов с отдаленными метастазами. Большинство смертей от КМ происходит в первые три года после постановки диагноза.

КМ-специфическая выживаемость для пациентов на стадии I и II



КМ-специфическая выживаемость для 234 пациентов с I или II стадией КМ. Эти данные получены от пациентов со стадией IA (n = 118), стадией IB (n = 61), стадией IIA (n = 32) и стадией IIB (n = 23) КМ, зарегистрированными в когорте КМ в Сиэтле до декабря 2015 года. Стадирование было проведено в соответствии с системой AJCC 7th Edition.

КМ-специфическая выживаемость для пациентов на стадиях III и IV



КМ-специфическая выживаемость для 237 пациентов со стадией IIIA, стадией IIIB с известными или неизвестными первичными опухолями и со стадией IV. У некоторых пациентов на коже нет идентифицируемой первичной опухоли (поражения) КМ. Эти пациенты имеют «неизвестную первичную опухоль» и вместо этого часто имеют увеличенный лимфатический узел, содержащий КМ. Пациенты со стадией IIIB с известной первичной опухолью имеют худший исход по сравнению с пациентами со стадией IIIB с неизвестной первичной опухолью. Через три года специфическая выживаемость КМ для неизвестной первичной опухоли составляет около 80% по сравнению с 45% у пациентов с известной опухолью, 80% при стадии IIIA и 15% при стадии IV. Эти данные получены от пациентов со стадией IIIA (n = 81), известной первичной опухолью стадии IIIB (n = 59) и неизвестной первичной опухолью стадии IIIB (n = 68) и стадией IV (n = 29), зарегистрированных в когорте КМ в Сиэтле по декабрь 2015 г. Стадирование проводилось в соответствии с системой AJCC 7th Edition.

Последующий уход

О карциноме Меркеля оптимально заботится команда врачей из дерматологии, хирургии, медицинской онкологии и радиационной онкологии. После первоначального лечения вам нужно будет внимательно наблюдаться у врача, чтобы регулярно проводить осмотры кожи и лимфатических узлов и тщательно собирать анамнез. Посещения должны быть примерно каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 3-6 месяцев в течение второго года, а затем ежегодно.

КОНСУЛЬТАЦИЯ

Справочный центр:

Paul Nghiem, MD, PhD

Seattle Cancer Care Alliance

825 Eastlake Ave E.

Seattle, WA 98109

Telephone: (206) 288-1024

<http://www.seattlecca.org/>

(Информацию о других центрах см. в обновленном списке на <https://merkelcell.org/resources/find-a-specialist/>)

КАК ВЫ МОЖЕТЕ ПОМОЧЬ

Являетесь ли вы пациентом, членом семьи или врачом, пожалуйста, сообщите нам, сыграла ли эта информация роль в вашем лечении этого заболевания. Ваше письменное сообщение по указанному выше адресу в Сиэтле или по адресу pnghiem@u.washington.edu поможет оценить влияние этих образовательных усилий. Пожалуйста, укажите, что вы считаете наиболее полезным, а также то, как мы можем улучшить этот информационный ресурс.

Исследовательская работа

Наши усилия по обеспечению оптимального ухода за пациентами значительно выигрывают от более качественных данных. По возможности участвуйте в клинических испытаниях и/или участвуйте в базах данных, которые позволяют исследователям следить за вашим прогрессом и знать, какие методы лечения вы применяли. Вы можете получить информацию для участия в наших исследованиях на: <https://merkelcell.org/join-the-fight/participate-in-research-studies/>

Пожертвование

Все пожертвования будут использованы для достижения трех основных целей, связанных с карциномой Меркеля: информирование новых пациентов с карциномой Меркеля и их врачей об этом серьезном и необычном заболевании, поддержание и разработка серологических тестов для мониторинга состояния заболевания, а также понимания и обращения вспять механизма уклонения от иммунного ответа КМ.

Хотя часть наших исследований может быть очень дорогостоящей, любой вклад помогает изменить ситуацию. Например, наш сайт поддерживается исключительно дарителями. Средства используются для платы за сервер, обновлений и обслуживания веб-сайта, и сейчас мы также работаем над повышением видимости нашего веб-сайта, чтобы пациенты с недавно поставленным диагнозом и их врачи могли найти нас сразу после постановки диагноза — самое критическое время.

Ваше пожертвование на наши исследования карциномы Меркеля не будет облагаться налогом, и 100% вашего пожертвования пойдет непосредственно на наши исследования и образовательные мероприятия. Семья также получит письмо-подтверждение, когда пожертвование будет сделано «в честь» или «в память» пациента с КМ.

Если вы заинтересованы в поддержке этих усилий, сделайте пожертвование ниже, используя форму безопасного пожертвования Вашингтонского университета на нашем веб-сайте: <https://merkelcell.org/join-the-fight/donate/>
В качестве альтернативы вы можете сделать пожертвование, не облагаемое налогом, выписав чек на имя: «Университет Вашингтонского исследовательского центра МСС» и отправив его по адресу:

Paul Nghiem, MD, PhD
University of Washington, Dermatology
850 Republican St.
Brotman Building – Room 242, Box 358050
Seattle, WA 98109

О НАС

Зачем мы это написали?

Мы собрали эту информацию, чтобы ответить на часто задаваемые вопросы о карциноме Меркеля (КМ). Поскольку КМ является необычным раком, немногие пациенты знакомы с этим заболеванием, и немногие врачи знакомы с его лечением. Легкий доступ к понятной информации часто трудно получить. В этом ресурсе мы объединили наш обзор наилучшей доступной литературы и наш опыт лечения более 1000 пациентов с КМ в Dana-Farber Cancer Institute и Seattle Cancer Care Alliance. Эта информация предназначена для облегчения ключевых терапевтических решений, которые необходимо принять в течение нескольких дней или недель после первоначальной диагностики КМ. Пожалуйста, обсудите любые вопросы, которые могут возникнуть у вас по поводу информации, представленной ниже, со своим врачом или поделитесь копией этого документа со своей медицинской командой.

Кто создал этот раздаточный материал?

Teresa Fu, MD. Доктор Fu закончила резидентуру по дерматологии в Стэнфордском университете и работала с доктором Nghiem, чтобы узнать больше о КМ и других кожных злокачественных новообразованиях высокого риска.

Sheela Gupta, MD. Доктор Gupta окончила медицинский факультет Бостонского университета и программу резидентуры по дерматологии в Harvard/Massachusetts General Hospital в 2009 году. Она работает преподавателем в женской больнице имени Бригама и Гарвардской медицинской школе.

Jayasri Iyer, MD. Доктор Iyer обучалась на дерматолога в Индии и переехала в Сиэтл в 2008 году, где работала в лаборатории доктора Nghiem над иммунным ответом на КМ и МСРyV. Сейчас она проходит обучение по программе резидентуры по дерматологии в Университете Вашингтона.

Bianca Lemos, MD. Доктор Lemos была научным сотрудником доктора Nghiem с 2006 по 2009 год и прошла резидентуру по дерматологии в Университете Эмори в Атланте.

Paul Nghiem, MD, PhD. Доктор Nghiem — дерматолог и ученый, который «вернулся домой» в 2006 году из Dana-Farber Cancer Institute в Seattle Cancer Care Alliance. Он специализируется на раке кожи, уделяя особое внимание оптимизации лечения пациентов с карциномой Меркеля. Он ухаживал за более чем 800 пациентами с КМ и читал, читал лекции и писал об этом необычном и сложном заболевании. Доктор Nghiem проводит фундаментальные научные исследования в области биологии рака в

Вашингтонском университете и Fred Hutchinson Cancer Research Center в Сиэтле. Его публикации по КМ можно посмотреть на <http://pnlab.org/clinical/MerkelCellCarcinoma.php>. С целью определения более оптимального лечения КМ он ведет клиническую базу данных и банк опухолей, чтобы лучше анализировать это редкое заболевание, используя финансирование Американского онкологического общества и Национальных институтов здравоохранения. Кроме того, он руководит генетическими исследованиями для дальнейшего понимания биологии КМ. Он также основал MCC Multicenter Interest Group (MMIG), в которую вошли представители более 30 учреждений, чтобы объединить ресурсы и опыт в борьбе с этим сложным раком.

Song Park, MD. Доктор Park прошла обучение на дерматолога в Корее и в 2016 году переехала в Сиэтл, где работает научным сотрудником в лаборатории доктора Nghiem.

Erica Shantha, MD. Доктор Shantha прошла интернатуру в Сиэтле в Virginia Mason и работала научным сотрудником в лаборатории доктора Nghiem в 2014–2016 годах. Сейчас она проходит обучение по программе резидентуры по дерматологии в Университете Вашингтона.

Hannah Thomas, BS. Госпожа Thomas работала ассистентом во время учебы в Университете Вашингтона, а затем начала работать координатором исследований.

Linda Wang, MD, JD. Доктор Wang работала в больнице Brigham and Women's Hospital и в Dana-Farber Cancer Institute в Бостоне, занимая должность клинического директора Центра кожных онкологических заболеваний в Dana-Farber Cancer Institute. Она является главным исследователем проекта базы данных КМ в DFCI и ассистент профессором дерматологии в Гарвардской медицинской школе.

ДРУГИЕ РЕСУРСЫ

Многие из наших пациентов нашли полезную информацию на нашем веб-сайте, который мы постоянно обновляем с учетом текущих данных и доступности справочного центра: <http://www.merkelcell.org>

Копию этой брошюры в удобном для печати формате PDF также можно найти на веб-сайте.

References

1. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-381.
2. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):832-841.
3. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68(11):1717-1721.
4. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. Vol 359. England 2002:497-498.
5. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):637-643.
6. Deneve JL, Messina JL, Marzban SS, et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2360-2366.
7. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-1100.
8. Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Bröcker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(9):709-719.
9. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4645-4653.
10. Coursaget P, Samimi M, Nicol JT, Gardair C, Touze A. Human Merkel cell polyomavirus: virological background and clinical implications. *Apmis*. 2013;121(8):755-769.
11. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9).
12. Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, et al. Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2015;4(8):1161-1170.
13. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2542-2552.
14. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-1385.
15. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294-2301.
16. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85(12):2589-2595.
17. Tai PT, Yu E, Winkquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2493-2499.

