

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

КАРЦИНОМА З КЛІТИН МЕРКЕЛЯ

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	8
Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / Карцинома з клітин Меркеля: Настанова ESMO–EURACAN для клінічної практики щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження	9
ВСТУП.....	9
ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ	9
ДІАГНОСТИКА ТА ПАТОЛОГІЯ / МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ.....	10
Клінічна діагностика	10
Етіологія і молекулярна біологія	10
Патогістологія.....	11
СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ.....	13
ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛОКАЛЬНИМ / ЛОКОРЕГІОНАРНИМ ПУХЛИННИМ УРАЖЕННЯМ.....	17
Лікування ККМ ранніх стадій (стадія I-II)	20
Лікування локорегіонарної ККМ (стадія III)	21
ВЕДЕННЯ ПОШИРЕНОГО / МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ.....	25
Імунотерапія	26
Хіміотерапія.....	29
Таргетна терапія	29
Паліативна ПТ	30
ОСОБЛИВІ ПОПУЛЯЦІЇ ПАЦІЄНТІВ.....	31
ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ.....	31
МЕТОДОЛОГІЯ	32
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	34

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Кукушкіна Марія Миколаївна	керівник центру онкології медичної мережі «Добробут», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Василенко Сергій Сергійович	лікар-хірург-дерматолог клініки персоналізованої медицини «Євродерм» ТОВ «Євродерм» (за згодою);
Галайчук Ігор Йосифович	завідувач кафедри онкології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України;
Калмикова Антоніна В'ячеславівна	лікар-патологоанатом товариства з обмеженою відповідальністю «Експертна патоморфологічна лабораторія» (за згодою);
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами (за згодою);
Ковмір Юлія Валентинівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Салинко Руслан Миколайович	директор ТОВ «Центр амбулаторної хірургії», завідувач хірургічною службою МЦ Експерт Хелс (за згодою);
Сілаєва Ольга Святославівна	лікар з променевої терапії вищої категорії, керівник Центру променевої терапії Універсальної клініки «Оберіг» (за згодою);
Сліпецький Роман Ростиславович	лікар-хірург онколог відділу пухлин голови та шиї комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», асистент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти державного неприбуткового підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна заступник директора департаменту – начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International
Network (Міжнародна мережа
настанов)



Рецензенти

Коровін Сергій Ігорович	лікар- хірург онколог товариства з обмеженою відповідальністю "ЄвроДерм" д.м.н., професор;
Святенко Тетяна Вікторівна	завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор, Віце-Президент Української Асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів, член Європейської Академії дерматовенерології, член Американської академії дерматології, член Всесвітньої федерації свербезу шкіри, засновник Центрів дерматології і косметології професора Святенко.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень

БРВ	безрецидивна виживаність
БСЛВ	біопсія сторожового лімфатичного вузла
ВБЗ	виживаність без ознак захворювання
ВБП	виживаність без прогресування
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВР	відношення ризиків
Г+Е	гематоксилін та еозин
ДІ	довірчий інтервал
ЗВ	загальна виживаність
ІКТ	інгібітори імунних контрольних точок
ККМ	карцинома з клітин Меркеля
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичні вузли
ЛНЯ	небажані явища, пов'язані з лікуванням
МДК	мультидисциплінарна команда спеціалістів
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НПЛ	найкраще підтримуюче лікування
НЯ	небажані явища
ПВ	повна відповідь
ПВКМ	поліомавірус клітин Меркеля
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЛД	повна лімфодисекція
пПВ	повна патоморфологічна відповідь
ПТ	променева терапія
РКД	рандомізованого контрольованого дослідження
РНП	рак з невідомою первинною пухлиною
СЗ	стабільне захворювання
СЛВ	сторожовий лімфатичний вузол
СПТТ	стереотаксична ПТ всього тіла
ТВ	тривалість відповіді
ШВ	широке висічення
УФ	ультрафіолетове випромінення
ФС	функціональний статус
ФДГ	¹⁸ F]2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза
ХПТ	хіміопроменеватерапія
ХТ	хіміотерапія
ЧВ	часткова відповідь
ЧОВ	частота об'єктивної відповіді
AGREE	оцінка якості настанов для досліджень та оцінок
AJCC	Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань
СК	цитоскелетні кератини

CPG	Настанови для клінічної практики
EAP	програми розширеного доступу до препарату
EURACAN	Європейська мережа спеціалізованих медичних закладів з ведення дорослих пацієнтів з рідкісними солідними онкологічними захворюваннями
EMA	Європейське агентство лікарських засобів
ESMO	Європейське товариство медичної онкології
FDA	Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими Засобами США
IgG4	імуноглобулін G4
LT	великий Т-антиген
MCBS	Шкала ESMO для оцінки вираженості клінічної користі
NCCN	Національна комплексна онкологічна мережа
NSE	нейрон-специфічна енолаза
PD-1	рецептор програмованої смерті 1 типу
PD-L1	ліганд програмованої смерті 1 типу
RARECARE	Нагляд за рідкісними онкологічними захворюваннями в Європі
RB1	ретинобластома-асоційований білок
SEER	нагляд, епідеміологія і кінцеві результати
ST	малий Т-антиген
UICC	Союз міжнародного контролю онкологічних захворювань

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (далі – КН) «Карцинома з клітин Меркеля» розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 року за № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами).

Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документу «*Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*» / «Європейська настанова з діагностики, лікування та спостереження карциноми з клітин Меркеля», що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з карциномою з клітин Меркеля (далі – ККМ) та ґрунтується на даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних заходів та організаційних принципів її надання. Даний прототип був обраний на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту – опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

З повним текстом прототипу, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації можна ознайомитись за посиланням: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(24\)00745-2/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(24)00745-2/fulltext)

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / Карцинома з клітин Меркеля: Настанова ESMO–EURACAN для клінічної практики щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

ВСТУП

Карцинома з клітин Меркеля (ККМ) – це рідкісна первинна нейроендокринна карцинома шкіри. Вона виникає переважно у людей європеїдної раси старшого віку зі світлою шкірою і характеризується агресивною поведінкою з високою частотою рецидивування та схильністю до раннього метастазування.¹ Незважаючи на останні досягнення в лікуванні ККМ, прогноз при цьому захворюванні залишається поганим. З огляду на швидке зростання частоти виникнення ККМ в Європі для покращення надання допомоги пацієнтам, критично важливими є швидка діагностика і ефективне та узгоджене ведення пацієнта.²

Європейський парламент і Європейська комісія рекомендують лікування пацієнтів з рідкісними онкологічними захворюваннями в центрах, пов'язаних з Європейською мережею спеціалізованих медичних закладів з ведення дорослих пацієнтів з рідкісними солідними онкологічними захворюваннями (EURACAN). У цих спеціалізованих центрах з великим об'ємом пацієнтів з ККМ клінічний досвід мультидисциплінарної команди спеціалістів (МДК), що спеціалізуються з питань онкологічних захворювань шкіри, гарантує кращі результати лікування і доступ до клінічних досліджень. З огляду на це, метою цієї настанови є надати всебічну довідкову інформацію щодо ККМ, яка ґрунтується на критичній оцінці актуальних доказових даних і міркуваннях експертів Європейського товариства медичної онкології (ESMO) у співпраці з EURACAN.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Захворюваність на ККМ у світі складно розрахувати внаслідок її рідкості, географічної і демографічної варіабельності та відсутності великих епідеміологічних досліджень.³ З того часу, коли ККМ була вперше описана в 1972 році, рівень захворюваності постійно зростає – ймовірно, як внаслідок вдосконалення діагностичних можливостей, так і через прогресивне «старіння» популяції.^{4,5} База даних «Нагляд за рідкісними онкологічними захворюваннями в Європі» (RARECARE) показувала приблизно розрахований рівень захворюваності на рівні 0,13 на 100 000 населення в 1995-2002 рр.⁶ Визначення рівня захворюваності у рамках нещодавно проведеного аналізу даних з бази даних «Нагляд, епідеміологія і кінцеві результати» (SEER), показало, що в 1986 році рівні захворюваності та смертності на 100 000 населення становили 0,22 і 0,03 відповідно; у 2011 році ці рівні зросли до 0,79 і 0,43 відповідно.⁷ Найвищі рівні частоти ККМ відмічаються в Австралії, де показник захворюваності з поправкою на вік, визначений в Квінсленді, становив 1,6 на 100 000 населення.⁸

ККМ зустрічається у європеїдних чоловіків похилого віку (медіана віку – 76 років) у 8 разів частіше, ніж у небілошкірих людей, і у 2 рази частіше, ніж у

жінок.⁹ ККМ корелює з наявністю інфекції поліомавірусу клітин Меркеля (ПВКМ), впливом ультрафіолетового (УФ) опромінення та/або імуносупресією [10% пацієнтів є реципієнтами трансплантатів органів, пацієнтами зі злоякісними захворюваннями крові або інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)].^{10,11} В Європі і Північній Америці 80% випадків цього захворювання обумовлені інтеграцією ПВКМ в геном організму-хазяїна, і решта 20% спричинені вираженим ушкодженням шкіри, опосередкованим УФ-опроміненням. В Австралії спостерігається обернена ситуація: 80% випадків пов'язані з УФ-опроміненням і 20% пов'язані з інфекцією ПВКМ.³

ДІАГНОСТИКА ТА ПАТОЛОГІЯ / МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ

Клінічна діагностика

Клінічне обстеження має включати загальний медичний огляд з оцінкою локорегіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ), супутніх захворювань та очікуваної тривалості життя пацієнта. ККМ у класичних випадках проявляється у вигляді рожевого або червоно-фіолетового, безболісного, твердого утворення куполоподібної форми або у вигляді червоної бляшки, що швидко росте, розміром від 1 до 2 см. Як правило, вона виникає у пацієнтів старшого віку на відкритих сонячному опроміненню ділянках тіла. Місцями переважної локалізації ККМ є голова та шия (45%), верхні кінцівки (24%), нижні кінцівки (10%) і тулуб або інші ділянки (< 10%), хоча в 11% випадків немає первинного утворення, яке можна було б ідентифікувати. Виразкування новоутворення може з'явитись на більш пізніх стадіях розвитку ККМ. ККМ швидко збільшується у розмірах, утворює транзитні метастази в шкіру та/або в ЛВ першого рівня (26% випадків при першому виявленні пухлини) і пізніше в лімфатичні вузли вищих рівнів та у віддалені органи, такі як кістки, печінка і головний мозок (8% випадків при першому виявленні пухлини).¹² ККМ може бути помилково діагностована як плоскоклітинна або базальноклітинна карцинома, амеланотична меланома, пухлина придатків шкіри, первинна В-клітинна шкірна лімфома або такі ураження шкіри, як піогенна гранульома та запальні захворювання.¹³ Оскільки спостерігалися випадки наявності ККМ суміжно з іншими онкологічними захворюваннями шкіри або їхнє змішування на одній ділянці, виявлення поліморфних судин та/або молочно-червоних ділянок за допомогою дерматоскопії підвищує точність диференційної діагностики, особливо у пацієнтів з множинними утвореннями на шкірі.¹⁴

Етіологія і молекулярна біологія

Незважаючи на значні досягнення у розумінні канцерогенезу ККМ, клітинне походження ККМ наразі ще залишається не з'ясованим. Була висунута гіпотеза про походження ККМ з фібробластів шкіри, пре-/про-В-клітин, попередників клітин Меркеля, які потенційно могли утворитися зі стовбурових клітин епідермісу і стовбурових клітин волосяного фолікула.¹⁵ Канцерогенез ККМ може бути запущений у клітині або шляхом ушкодження ДНК УФ-опроміненням, внаслідок

хронічного впливу сонячного опромінення, або шляхом інтеграції ПВКМ в геном організму-хазяїна.^{16,17} ПВКМ є поширеним в усьому світі вірусом, яким зазвичай інфікуються в дитинстві, на що вказує часта серопозитивність на антитіла до капсидного білка VP1 в крові.¹⁸ Проте, первинне інфікування ПВКМ не обумовлює ніяких помітних ознак або симптомів. Незважаючи на високу поширеність інфекції ПВКМ, ККМ виникає у дуже небагатьох людей з цією інфекцією. Важливою характеристикою ПВКМ-асоційованої ККМ є те, що клітини пухлини експресують певні продукти ранніх вірусних антигенів, а саме: малий Т-антиген (ST) і вкорочену версію великого Т-антигену (LT). LT і ST також називаються вірусними онкобілками, і була продемонстрована їхня здатність взаємодіяти з численними білками клітин, тим самим змінюючи їхню функцію.^{19,20} У той час як ПВКМ-асоційовані ККМ характеризуються дуже низькою частотою соматичних мутацій, вірус-негативні ККМ відносяться до пухлин з найвищим мутаційним навантаженням, які у типових випадках демонструють УФ-сигнатури.²¹ Серед аберацій, які виявляються при ПВКМ-асоційованій ККМ, майже завжди наявні мутації, які порушують генетичне кодування ретинобластома-асоційованого білка RB1 (ключового білка, який контролює запуск клітинного циклу). Аналогічним чином функція RB1 при вірус-асоційованій ККМ інгібується зв'язуванням мотиву LXCXE антигену LT з білком RB1; у будь-якому випадку клітини не здатні зупинитися у фазі G1 клітинного циклу.²¹ Цікаво відмітити, що ПВКМ не виявляється у випадках ККМ, асоційованих з плоскоклітинною карциномою шкіри, що свідчить про те, що він не відіграє ніякого значення при цих комбінованих пухлинах.^{22,23}

Патогістологія

Патогістологічними характеристиками ККМ є наявність дрібних округлих блакитних пухлинних клітин з везикулярним ядром і малою кількістю цитоплазми.²⁴ Проте існує кілька гістопатологічних патернів, в тому числі трабекулярні, проміжні і дрібноклітинні варіанти. Клітини новоутворень також можуть бути великими і характеризуватися плеоморфною морфологією. Ядерця при цьому численні і, як правило, не виражені. Мітотичний та апоптичний індекси часто високі. Ця пухлина регулярно інфільтрує сітчастий шар дерми і підшкірну клітковину. Епідерміс, сосочковий шар дерми і структури придатків шкіри, зазвичай, залишаються неураженими, хоча епідермотропізм спостерігається до 10% випадків. Наявність інтралімфатичних емболів та ізольованих пухлинних клітин близько до краю хірургічного відступу може пояснити високу частоту місцевих рецидивів.^{24,25} Оскільки гістоморфологія ККМ на зрізах, пофарбованих гематоксиліном і еозином (Г+Е), є досить неспецифічною, точне діагностування ККМ вимагає виконання імуногістохімічного фарбування для виключення інших пухлин, для яких властива морфологія дрібнокруглоклітинної пухлини, яка забарвлюється в синій колір (наприклад, базальноклітинна карцинома, особливо яка походить з легень; шкірна лімфома; анапластична карцинома потових залоз; меланома; саркома Юїнга; нейробластома і рабдоміосаркома).²⁴

Клітини ККМ експресують кілька типів цитоскелетних кератинів (СК), зокрема СК20 (мембранний та/або парануклеарний точкоподібний), СК8, СК18 і СК19. Невелика підгрупа ККМ (<10%) є негативними на СК20; ці випадки характеризуються високим мутаційним навантаженням і, як правило, не асоційовані з ПВКМ. Окрім СК, клітини новоутворення також експресують хромогранін А, синаптофізін, кластер диференціації (CD)56, нейрон-специфічну енолазу (NSE) і білок, що взаємодіє з гантінгтін-білком, типу 1. ККМ, зазвичай, негативна на тиреоїдний фактор транскрипції типу 1 (TTF1), лейкоцитарний загальний антиген, мелан А, гомолог комплексу «achaete-scute» у ссавців типу 1, віментин, білок S100 і СК7.^{23,24,26} Проте в рідкісних випадках ККМ може бути позитивною на TTF1 або СК7, тому інтерпретація патерну фарбування цих двох антигенів має виконуватися з обережністю. Ці маркери мають бути включені до імунологічної панелі для підтвердження ККМ і виключення інших можливих діагнозів.

Не було виявлено переконливої асоціації будь-якого гістологічного маркера з селективною ідентифікацією вірус- або УФ-асоційованої ККМ: у той час, як позитивне фарбування на LT ПВКМ з великою вірогідністю вказує на ПВКМ-асоційовану ККМ, негативне фарбування не обов'язково виключає її.^{27,28} Хоча усі ці маркери є корисними і важливими для діагностики, особливо за наявності артефактів, немає ніяких переконливих доказових даних, які б підтримували їхнє використання для передбачення прогнозу або відповіді на терапію. Стосовно останнього, різноманітна кількість пухлино-інфільтруючих цитотоксичних Т-лімфоцитів (не ідентифікованих, швидких, не-швидких), і їхня наявність асоціюється з кращим прогнозом, що є особливо сприятливим, якщо їхній набір Т-клітинних рецепторів характеризується клональною різноманітністю.²⁹

Точний діагноз ККМ вимагає патогістологічного дослідження тканини, отриманої шляхом інцизійної/ексцизійної біопсії.⁴ Звіт про результати гістологічного дослідження після ексцизійної біопсії має включати інформацію про розмір пухлини; наявність ураження інших тканин, таких як фасції, м'язи, хрящі чи кістки; хірургічні відступи; глибину пухлини; наявність інвазії в лімфатичні судини; внутрішньопухлинну інфільтрацію лімфоцитів; імуногістохімічний профіль; статус за наявністю інфекції ПВКМ і швидкість мітозу.

Рекомендації

- Клінічне обстеження має включати загальний медичний огляд з оцінкою локорегіонарних ЛВ, супутніх захворювань та очікуваної тривалості життя пацієнта [III, A].
- Гістопатологічне підтвердження ККМ має включати фарбування Г+Е з тестуванням за специфічною імуногістохімічною панеллю [III, A].
- Звіт про результати гістологічного дослідження після ексцизійної біопсії має включати інформацію про розмір пухлини; наявність ураження інших структур, таких як фасції, м'язи, хрящі чи кістки; хірургічні відступи; глибину пухлини; наявність інвазії в лімфатичні судини; внутрішньопухлинну інфільтрацію

лімфоцитів; імуногістохімічний профіль; статус за наявністю інфекції ПВКМ і швидкість мітозу [III, A].

- Дерматоскопія може підвищити точність диференційної діагностики, особливо для пацієнтів з кількома утвореннями шкіри [IV, B].

Коментар робочої групи: для патоморфологічного висновку рекомендоване використання актуального синаптичного протоколу Колегії Американських патологів, що розроблений для звітування випадків карциноми з клітин Меркеля та містить наступні пункти: тип втручання, найбільший розмір первинної пухлини шкіри, мітотичний індекс, розповсюдження пухлини на прилягаючі тканини, товщина пухлини в мм; лімфоваскулярна інвазія; периневральна інвазія; пухлинно-інфільтруючі лімфоцити; тип росту пухлини; периферичні краї резекції; глибокий край резекції; при повній ексцизії: мінімальний латеральний край в мм, мінімальний глибокий край в мм.

При дослідженні матеріалу лімфодисекції слід зазначати хірургічну процедуру (біопсія сторожового лімфатичного вузла, розширена лімфодисекція), кількість досліджених ЛВ (сторожових/несторожових); кількість уражених ЛВ; розмір найбільшого метастатичного депозиту в ЛВ; екстранодальне розповсюдження.

За наявності матеріалу віддалених метастазів, дані щодо метастатичного ураження також можуть бути включені до синаптичного протоколу патоморфологічної відповіді¹.

1 - Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Merkel Cell Carcinoma of the Skin Version: 4.1.0.0 Protocol Posting Date: June 2021 CAP Laboratory Accreditation Program Protocol Required Use Date: March 2022 https://documents.cap.org/protocols/Skin.Merkel_4.1.0.0.REL_CAPCP.pdf?_gl=1*150xhse*_ga*NzcZNTcyODU0LjE3NjA3Njk4MTk.*_ga_97ZFJSQQ0X*czE3NjA3Njk4MTgkbzEkZzEkdDE3NjA3Njk4ODEkajYwJGwwJGgw

СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ

Класифікацією, якій надають перевагу, є восьма версія системи стадіювання та класифікації TNM (стан пухлини – ураження лімфовузлів – метастази) Союзу міжнародного контролю онкологічних захворювань (UICC), що надає інформацію, як для ведення пацієнтів з ККМ, так і для прогнозу (див. Додаткові таблиці S1-S4, доступні за адресою <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102977>).³⁰ Ця класифікація була розроблена на основі даних, зібраних від 9387 пацієнтів з ККМ у Національній базі даних онкологічних захворювань. Процедури зі стадіювання і оцінки ризиків визначаються на основі клінічної картини на час діагностування захворювання.³¹

Початкова оцінка при ККМ має включати повний огляд шкіри з особливою увагою до будь-яких підозрілих на рак утворень шкіри, сателітних утворень біля пухлини, транзитних метастазів, регіонарних ЛВ і системних метастазів. Обов'язковою є оцінка поширеності захворювання в усіх пацієнтів: ультразвукове дослідження регіонарних ЛВ для пацієнтів з захворюванням I-II клінічної стадії і

комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини і малого тазу (і голови/шиї у разі первинних утворень в ділянці голови/шиї).³²

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)–КТ демонструє більшу чутливість, ніж лише КТ, за результатами опублікованих метааналізів та інших ретроспективних досліджень; було показано, що у 16,8% пацієнтів, у яких було виконано ПЕТ–КТ, стадія була підвищена у порівнянні з 6,9% тих, у яких було виконано лише КТ.^{33,34} З огляду на це, якщо ПЕТ та/або ПЕТ–КТ з [¹⁸F]2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозою (ФДГ) доступні, їм має надаватися перевага серед візуалізаційних методів з отриманням зображень у вигляді зрізів тканин для оцінки місцевого і віддалених уражень.¹⁶ Якщо наявні додаткові клінічні симптоми, може бути виконане деталізоване візуалізаційне обстеження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ).

***Коментар робочої групи:** Застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.*

Біопсія сторожового ЛВ (БСЛВ) з тестуванням за відповідною імунопанеллю вважається найбільш надійною процедурою стадіювання для ідентифікації субклінічного ураження ЛВ. З огляду на це, вона рекомендується для усіх пацієнтів з клінічно негативними ЛВ, придатних для радикальної терапії. БСЛВ має виконуватися разом із місцевим хірургічним втручанням на первинній пухлині з особливою увагою до характеру дренажування. Спостережувані хибнонегативні результати БСЛВ на рівні 17,1% можуть мати місце у імуноскомпроментованих пацієнтів або з пухлинами, локалізованими в ділянці голови, шиї або по серединній лінії тулуба.^{35,36} БСЛВ дозволяє виявити мікрометастази у приблизно одній третині пацієнтів з ККМ з клінічно негативними ЛВ, і її рівень позитивності становить ~20% при ККМ стадії T1 і 40%-50% при ККМ стадії T2.³⁷⁻³⁹ У разі локалізацій ЛВ, складних для виконання БСЛВ, слід використовувати методики однофотонної емісійної КТ.⁴⁰

Ознайомлення з повним звітом про результати патогістологічного дослідження із зазначеною кількістю уражених ЛВ, розміром метастатичних уражень і статусом екстракапсулярного поширення є критично важливим для стадіювання, прогнозування і прийняття рішень щодо тактики ведення пацієнта.⁴¹ У пацієнтів з клінічно явним ураженням ЛВ на момент виявлення захворювання необхідно виконати біопсію для гістологічного підтвердження ККМ.^{12,42}

5-річний показник загальної виживаності (ЗВ) в усіх пацієнтів з ККМ становить від 48% до 63%: 64% у пацієнтів без метастазів (стадія I-II), 51% у пацієнтів з ураженням регіонарних ЛВ (стадія III), 68% у пацієнтів з невідомою первинною пухлиною і 17%-29% у пацієнтів з віддаленими метастазами (стадія IV).^{39,43-45}

Дані ретроспективних досліджень показують, що несприятливими клінічними прогностичними факторами є наявність регіонарних та віддалених метастазів, діаметр первинної пухлини > 2 см та/або її поширення за межі дерми, локалізація в ділянці голови/шиї, вік > 75 років, чоловіча стать і наявність супутніх захворювань, особливо імуносупресії (наприклад, ВІЛ-інфекція, хронічний

лімфоцитарний лейкоз).^{3,39,43,46} Несприятливий прогноз також пов'язується з такими патогістологічними характеристиками, як позитивні краї резекції після видалення пухлини, високий мітотичний індекс, інфільтративний (а не відмежований) характер росту, лімфоваскулярна інфільтрація і експресія p63, у той час як експресія білків LT і RB1 і внутрішньопухлинна інфільтрація CD8+ Т-лімфоцитів корелюють з більш сприятливим прогнозом.^{10,12,24} Проте, наразі відсутні дані проспективних досліджень з цього питання при ККМ.

Експресія ліганду програмованої смерті типу 1 (PD-L1) часто виявляється в пухлинних клітинах ККМ і в пухлинному мікрооточенні. Тим не менш, наявність його експресії не корелює з прогнозом.⁴⁷⁻⁴⁹ Сироваткові маркери, такі як антитіла до ПВКМ або NSE, вимагають додаткової валідації в проспективних дослідженнях.^{50,51}

Рекомендації

- БСЛВ показана для покращення прогностичного стадіювання, а саме, для виключення прихованого ураження ЛВ, але точність БСЛВ є менш надійною у імуноскопроментованих пацієнтів і у пацієнтів, у яких пухлини локалізуються в ділянці голови, шиї або по серединній лінії тулуба і з незвичайним характером дренивання в ЛВ [III, A].
- Обов'язкові візуалізаційні дослідження включають КТ-сканування органів грудної клітки, черевної порожнини, малого тазу і голови/шиї (при первинних пухлинах в ділянці голови/шиї). Якщо є можливість проведення цього обстеження, виконання ФДГ–ПЕТ/КТ має перевагу над КТ-скануванням з контрастуванням; за клінічними показаннями слід виконувати МРТ-сканування конкретних органів [III, A].
- Цінність визначення імуногістохімічних маркерів, таких як p63, PD-L1, NSE або CD200, наразі чітко не встановлена [IV, B].

Коментар робочої групи: *TNM класифікація та стадіювання карциноми з клітин Меркеля засновано на Union for International Cancer Control (UICC) TNM 8, що має використовуватись для стадіювання усіх пухлин з 1 січня 2018¹.*

Первинна пухлина (pT)

- TX* Первинна пухлина не може бути оцінена
- T0* Немає ознак первинної пухлини
- Tis* Пухлина *in situ*
- T1* Максимальний клінічний діаметр пухлини ≤ 2 см (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)
- T2* Пухлина >2 см до ≤ 5 см в максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)

- T3* Пухлина >5 см в максимальному розмірі (це клінічний розмір, але патогістологічний розмір, зазвичай який вимірюється під час макроскопічного дослідження, може використовуватись, якщо клінічні дані не доступні)
- T4* Пухлина, що розповсюджується в кістки, м'язи, фасцію чи хрящ

Регіонарні лімфатичні вузли (pN)

- pNX* Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені
- pN0* Метастатичне ураження не виявлене
- pN1* Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
- pN1a(sn)* Клінічно приховані метастази в регіонарні лімфатичні вузли, виявлені лише за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла
- pN1a* Клінічно приховані метастази регіонарних лімфатичних вузлів після повної лімфодисекції
- pN1b* Клінічно та/або радіологічно виявлені метастази в регіонарні лімфатичні вузли *
- pN2* Транзитні метастази (відокремлені від від первинної пухлини; розташовані між первинною пухлиною та дренируючим регіональним лімфоколектором або дистально від первинної пухлини) без метастазування в лімфатичні вузли
- pN3* Транзитні метастази (відокремлені від від первинної пухлини; розташовані між первинною пухлиною та дрениуючим регіональним лімфоколектором або дистально від первинної пухлини) з метастазуванням в лімфатичні вузли

* Підкатегорія *pN1b* залежить від клінічної інформації, яка може бути недоступна патологоанатомові. Якщо ця інформація недоступна, слід вибрати категорію (*pN1*)

Віддалені метастази (M)

- M0* Віддалених метастазів не виявлено при клінічному та/або радіологічному дослідженні
- pM1* Віддалені метастази, підтверджені мікроскопічно
- pM1a* Метастази у віддалені ділянки шкіри, віддалену підшкірну тканину або віддалений(і) лімфатичний(і) вузол(и), підтверджені мікроскопічно
- pM1b* Метастази в легені, підтверджені мікроскопічно
- pM1c* Метастази в інші віддалені органи, підтверджені мікроскопічно

Групування за стадією

Стадія 0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадія I	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадія IIА	<i>T2-3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадія IIВ	<i>T4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Стадія IIIА	<i>T1-4</i>	<i>N1a(sn)</i> або <i>N1a</i>	<i>M0</i>

	<i>T0</i>	<i>N1b</i>	<i>M0</i>
<i>Стадія IIIВ</i>	<i>T1-4</i>	<i>N1b-3</i>	<i>M0</i>
<i>Стадія IV</i>	<i>Будь-яка T</i>	<i>Будь-яка N</i>	<i>M1</i>

I - Edition, S., Edge, S., & Byrd, D. (2017). AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual, 13; P. 549 – 562

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЛОКАЛЬНИМ / ЛОКОРЕГІОНАРНИМ ПУХЛИННИМ УРАЖЕННЯМ

Основним підходом до лікування пацієнтів з локалізованою ККМ є широке висічення первинної пухлини (ШВ) з подальшою променевою терапією (ПТ) ділянки ложа пухлини і втручання в зоні регіонарного лімфоколектора. Запропонований алгоритм ведення локорегіонарної ККМ показаний на Рисунку 1.

Оскільки ШВ може потенційно ушкодити лімфатичний дренаж, БСЛВ слід виконувати одночасно з хірургічним втручанням на первинній пухлині ККМ. Замість ШВ в окремих випадках можна розглянути можливість виконання хірургічного втручання за методикою Mohs з огляду на результати метааналізів у пацієнтів з ККМ I стадії, які показали подібну частоту рецидивів при обох підходах до хірургічного втручання: частота місцевих рецидивів становила 6,8% після ШВ у порівнянні з 8,5% після операції за Mohs, і частота регіонарних рецидивів була подібною, ~15%, хоча до цих метааналізів не було включено жодного рандомізованого дослідження (РКД), де б порівнювалася традиційне ШВ з операцією за Mohs.⁵²

Після резекції необхідно отримати чисті краї резекції за результатами патологістологічного дослідження, хоча розмір хірургічного відступу є предметом обговорення.⁵³ В одній публікації відступ розміром > 2 см асоціювався зі значущим покращенням ЗВ⁵⁴; проте інші дані не підтримують наявність кореляції між розміром відступу понад 1 см і додатковою клінічною користю. У дослідженні, що включило 6156 пацієнтів з локалізованою ККМ, краї резекції > 1 см асоціювалися з покращенням ЗВ у порівнянні з краями резекції < 1 см; 5-річні рівні виживаності становили 90% і 77% (P < 0,001) відповідно.⁵⁵

Згідно з результатами одного ретроспективного дослідження, що включало когорту пацієнтів, які мали чисті краї резекції після видалення пухлини і отримали післяопераційну ПТ, хірургічна резекція з краями 0,5-1,0 см у порівнянні з > 1,0 см не асоціювалася з якими-небудь значущими відмінностями за показником ЗВ, за будь-якими показниками безрецидивної виживаності (БРВ) або за показником локальної БРВ.⁵⁶ Таким чином, хірургічні відступи можуть бути зменшені для уникнення необхідності виконувати реконструкцію, особливо з метою косметичного (на обличчі) або функціонального збереження тканин (ділянки, близькі до суглобів). Результати цього ретроспективного дослідження також показали, що резекція, навіть з вузькими відступами (0,5-1,0 см), не асоціювалася з клінічними наслідками. Виживаність, специфічна для цього раку, становила 76,8% у порівнянні з 76,2% для пацієнтів з краями резекції 0,5-1,0 см у порівнянні з 1-2 см відповідно. Проте для пацієнтів з вузькими краями резекції обов'язковою

є післяопераційна ПТ в ділянці ложа пухлини.⁵⁶ Таким чином, існує необхідність отримати хірургічні відступи 1-2 см і гістологічно негативні краї резекції, якщо це можливо, після чого має виконуватися ад'ювантна ПТ незалежно від типу хірургічного втручання.^{15,57-59}

Користь виконання ад'ювантної ПТ після резекції первинної пухлини була показана в систематичному огляді і метааналізі, де оцінювалися > 17 000 пацієнтів з КKM стадій I-III з 29 обсерваційних досліджень.⁶⁰ Користь у вигляді переваг за показником ЗВ асоціювалася з виконанням хірургічного втручання плюс ад'ювантної ПТ у порівнянні з виконанням лише хірургічного втручання [відношення ризиків (ВР) 0,81, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,75-0,86, $P < 0,001$]. Це дослідження також продемонструвало значущу користь за показниками виживаності без локорегіонарних і місцевих ознак захворювання (ВБЗ), але не ВБЗ без віддалених метастазів (ВР 0,3, 95% ДІ 0,22-0,42; ВР 0,21, 95% ДІ 0,14-0,33 і ВР 0,79, 95% ДІ 0,49-1,14 відповідно).⁶⁰ Найбільше на сьогодні дослідження серії клінічних випадків, в якому оцінювалося, чи асоціюється ад'ювантна терапія з кращою виживаністю, включило 6908 випадків з Національної бази даних онкологічних захворювань.⁶¹ Воно показало, що при локалізованій КKM виконання хірургічного втручання і ад'ювантної ПТ асоціювалося зі статистично значущим покращенням за показником ЗВ у порівнянні з виконанням лише хірургічного втручання (стадія I: ВР 0,71, 95% ДІ 0,64-0,80; стадія II: ВР 0,77, 95% ДІ 0,66-0,89), але у пацієнтів з метастазами в регіонарні лімфовузли (стадія III), додавання як ад'ювантної ПТ, так і хіміотерапії (ХТ) не обумовлювало ніякого значущого впливу на ЗВ. Ці результати свідчать про те, що додавання ПТ може забезпечити перевагу для місцевого контролю локалізованого захворювання; проте доцільно вважати, що виживаність у пацієнтів з більш поширеним захворюванням може бути залежною від наявності субклінічних віддалених метастазів.⁶¹

Варто зауважити, що популяція пацієнтів з КKM включає пацієнтів похилого віку, що часто призводить до того, що клініцисти відхиляються від стандартних протоколів лікування. Це було нещодавно проілюстровано у дослідженні, яке вивчало узгодженість ад'ювантного лікування з відповідними настановами у пацієнтів з КKM стадій I-II.⁶² З 2330 пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, 1858 мали показання для ад'ювантної ПТ [згідно з критеріями настанов Національної загальної мережі онкологічних закладів США (NCCN)⁶³], але лише 57% з цих пацієнтів отримували ПТ; ті, які отримали ПТ, продемонстрували перевагу за 5-річним рівнем ЗВ у порівнянні з тими, які не отримали такого лікування (76% у порівнянні з 68%, $P < 0,0003$). І навпаки, з 472 пацієнтів, які не мали показань до виконання ад'ювантної ПТ (згідно з критеріями NCCN), ПТ отримали 43%; ця група не продемонструвала ніяких переваг за ЗВ у порівнянні з тими, які не отримали ПТ (79% у порівнянні з 75%, $P = 0,48$).⁶²

Оптимальна доза опромінення при виконанні ад'ювантної ПТ не з'ясована.⁶⁴ В одному ретроспективному дослідженні, яке включило 2093 пацієнтів, у яких було виконане хірургічне втручання з наступною ад'ювантною ПТ, аналізувалися чотири групи пацієнтів, які отримували ПТ у різних дозах (30-40 Гр, 40-50 Гр, 50-

55 Гр і 55-70 Гр); 3-річні рівні ЗВ у цих групах становили 41,8%, 69,0%, 69,2% і 66,0% відповідно.⁶⁵ Проведене в Австралії дослідження, де документувалася відповідь пацієнтів на різні дози опромінення, показало, що у жодного з пацієнтів з макроскопічними ознаками ККМ не виникло рецидивів у межах поля опромінення у дозах > 56 Гр.⁶⁶ Крім того, у великому популяційному дослідженні у пацієнтів з ККМ, що локалізувалися в ділянці голови і шиї (N = 1625), які отримували ад'ювантну ПТ (85% з негативними краями резекції і 15% з залишковими тканинами ККМ), дози в діапазоні 50-55 Гр забезпечували перевагу за виживаністю у порівнянні з дозами < 50 Гр. Не було відзначено ніякого суттєвого покращення при збільшенні доз за межами цього діапазону, що може відображати пов'язану з токсичністю захворюваність або смертність, обумовлені конкурентними ризиками у цій когорті пацієнтів переважно старшого віку.⁶⁵ З огляду на це при ККМ часто рекомендується доза 50-60 Гр, яка дозволяє досягти контролю захворювання у межах поля опромінення.

У деяких пацієнтів хірургічне втручання не є доцільним через поширеність захворювання (захворювання є технічно неоперабельним) або через наявність значущих (супутніх) захворювань. Оскільки ККМ є радіочутливою пухлиною, ПТ як самостійний метод лікування є альтернативою хірургічному втручанню у цій групі. Природний перебіг захворювання у пацієнтів, які отримують лікування за допомогою радикальної ПТ, характеризується виникненням рецидиву за межами поля опромінення, при досягненні контролю захворювання у межах поля опромінення у більшості пацієнтів.³⁸ В одному систематичному огляді був задокументований рівень контролю захворювання у межах поля опромінення після радикальної ПТ майже 90% при застосуванні дози в середньому трохи менше 50 Гр.³⁸ Рецидиви виникли в 39/332 ділянок (13 місцевих рецидивів, 26 регіонарних рецидивів), з сукупною частотою виникнення рецидивів у межах поля опромінення після ПТ 11,7%. Слід зазначити, що не було виявлено ніякого зв'язку між дозою ПТ і частотою виникнення рецидивів або відсутності рецидивів. ПТ в ділянці первинної пухлини може також проводитися з метою вилікування, коли резекція є неможливою через важке супутнє захворювання, через яке у пацієнта не може бути виконане хірургічне втручання, або у осіб, які відмовляються від хірургічного втручання.⁶⁷ Проте наразі відмічається недостатній консенсус щодо оптимальної дози / схеми фракціонування. Незалежно одна від одної міждисциплінарна настанова, підготовлена на основі європейського консенсусу, і настанова NCCN пропонують дози 60-66 Гр для радикального лікування пацієнтів з макроскопічно позитивними краями резекції первинної пухлини та/або клінічно явною лімфаденопатією.^{15,63}

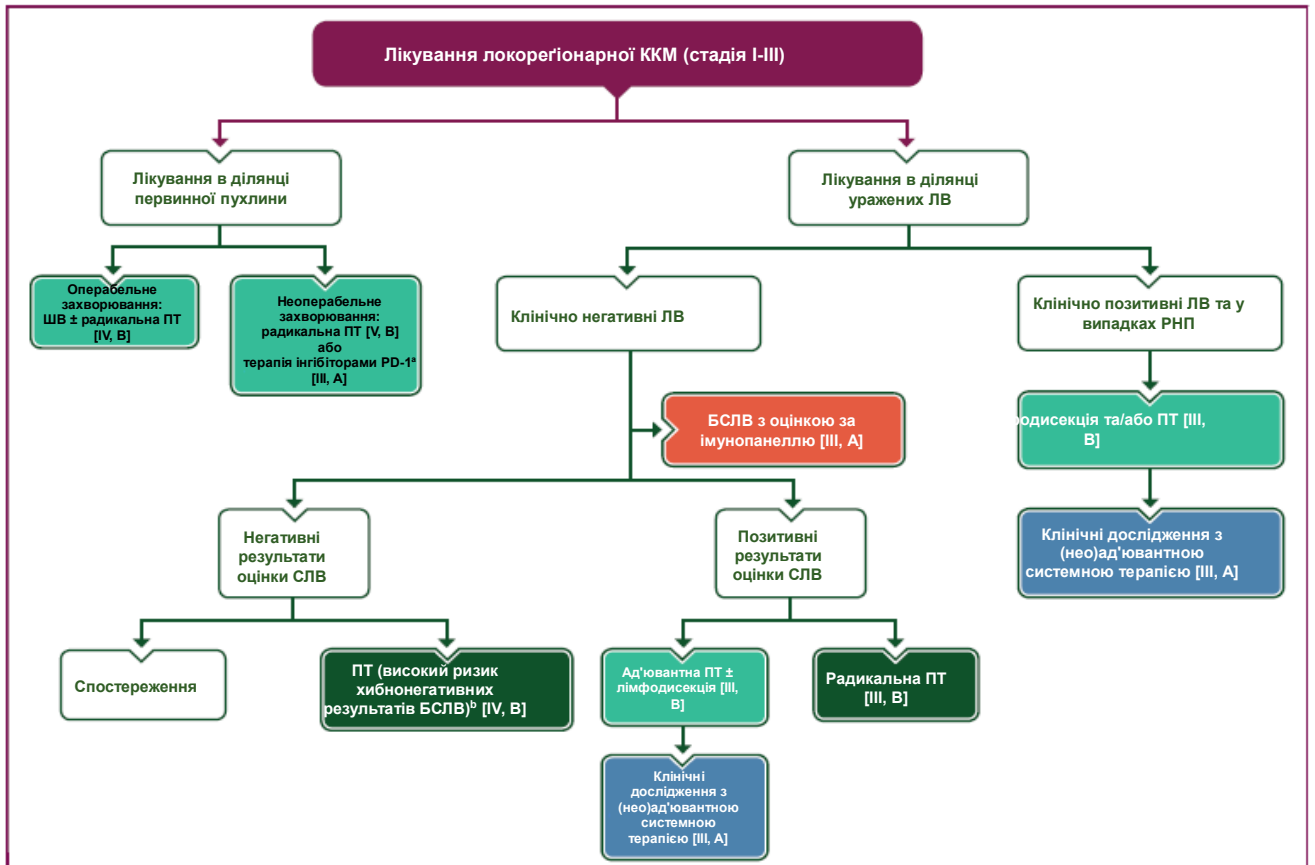


Рисунок 1. Лікування локорегіонарної ККМ (стадія I-III).

Пурпурний колір: загальні категорії або стратифікація; синій колір: системна протипухлинна терапія; темно-зелений колір: променева терапія; бірюзовий колір: комбінація різних методів лікування або інші системні методи лікування; червоний колір: хірургічне втручання; білий колір: інші аспекти ведення.

РНП – рак з невідомою первинною пухлиною; ЛВ – лімфатичний вузол; ККМ – карцинома з клітин Меркеля; МДК – мультидисциплінарна команда спеціалістів; N – ураження лімфовузлів; PD-1 – білок програмованої смерті клітин 1 типу; ПТ – променева терапія; СЛВ – сторожовий лімфатичний вузол; БСЛВ – біопсія сторожового лімфатичного вузла; ШВ – широке висічення первинної пухлини.

^a У пацієнтів із захворюванням N0, які підходять для імунотерапії, при зважуванні методу лікування перевагу має анти-PD-1 терапія, і МДК має виконувати у них повторні оцінки для визначення відповіді на лікування і придатності для проведення хірургічного втручання.

^b Хибнонегативні результати БСЛВ можуть відмічатися у пацієнтів (i) з вираженою імуносупресією, (ii) які мають анатомічні порушення, і (iii) з незвичайним характером дренажу в лімфовузлі та наявністю численних басейнів СЛВ при ККМ в ділянці голови, шиї або по серединній лінії тулуба.

Лікування ККМ ранніх стадій (стадія I-II)

При ККМ ранніх стадій (стадія I-II) стандартним підходом до лікування є ШВ первинної пухлини.^{15,68} При захворюванні T1-4N0M0 рекомендується ад'ювантна ПТ ділянки первинної ККМ (50-60 Гр на ложе пухлини).^{15,68} В окремих випадках ККМ з дуже низьким ризиком (T1N0M0; < 1 см) і за відсутності несприятливих прогностичних факторів більше не потрібно буде ніякої додаткової ПТ після ШВ, але відповідне рішення мають прийняти експерти.⁶⁸ Якщо планується ад'ювантна ПТ, необхідно уникати обширного переміщення тканин та пластики вільним шкірним клаптом.

Після гістологічного підтвердження негативних результатів БСЛВ МДК спеціалізованого центру має прийняти рішення щодо вибору між подальшим спостереженням або призначенням ад'ювантної ПТ в ділянці регіонарного лімфоколектора з врахуванням досвідченості хірурга і впевненості стосовно виконаної процедури БСЛВ.¹⁵ Метою БСЛВ є уникнення непотрібного ад'ювантного лікування. За результатами огляду 29 досліджень, які включили пацієнтів з ККМ I-II стадії, не було продемонстровано ніякої значущої різниці у частоті виникнення регіонарних рецидивів при застосуванні ад'ювантної ПТ у порівнянні з її відсутністю (14,3% у порівнянні з 4,6%, $P = 0,31$).³⁸ Крім того, подібна частота виникнення рецидивів в регіонарних ЛВ і ЗВ спостерігалися в когорті з 240 пацієнтів, у яких було виконано БСЛВ або елективну лімфодисекцію без попереднього стадіювання за результатами патологічного дослідження лімфовузлів ($P = 0,056$).⁶⁹ Проте в окремих клінічних ситуаціях ад'ювантна регіонарна ПТ має певну цінність. Вона рекомендується у пацієнтів з вираженою імуносупресією, якщо БСЛВ не виконувалася або якщо її точність є сумнівною [тобто якщо є анатомічні порушення, незвичайний характер дронування в ЛВ або наявність кількох басейнів сторожових ЛВ (СЛВ), що є типовим при ККМ голови, шиї або серединної лінії тулуба].⁷⁰

Лікування локорегіонарної ККМ (стадія III)

Пацієнти з ККМ стадії III мають конкуруючий ризик виникнення системного рецидиву. З іншого боку, у пацієнтів похилого віку важкі супутні захворювання можуть призводити до підвищеного ризику інтра-/післяопераційних ускладнень та підвищеної захворюваності, пов'язаної з місцевою терапією. Кожне рішення щодо ад'ювантної терапії в ідеалі має прийматися у межах МДК. У цій ситуації надається рекомендація включати пацієнтів до клінічних досліджень для проведення неoad'ювантної або ад'ювантної терапії, якщо такі доступні.

За наявності мікроскопічного метастазу, виявленого за результатами БСЛВ або під час лімфодисекції [патогістологічна стадія ША: T1-4, N1a, N1a(sn), M0], може бути розглянуте призначення ад'ювантної ПТ самостійно або в комбінації з повною лімфодисекцією (ПЛД), рішення, що вимагає індивідуалізованого підходу.

У проспективному дослідженні у 163 пацієнтів з метастазами в СЛВ виконувалася лише ПЛД або ПТ, і не було відзначено ніяких відмінностей за показниками виживаності (5-річний рівень ЗВ: 71% у порівнянні з 64%; $P = 1,0$; ВБЗ: 52% у порівнянні з 61%, $P = 0,8$; БРВ без рецидивів у лімфовузлі: 76% у порівнянні з 91%, $P = 0,3$ або безрецидивна виживаність без віддалених рецидивів: 65% у порівнянні з 75%; $P = 0,3$ відповідно). У випадку достатнього контролю в полі опромінення щодо макроскопічних ознак ККМ в окремих ослаблених пацієнтів, які не зможуть перенести видалення лімфовузлів під місцевим знеболенням, слід розглянути можливість виконання ПТ як монотерапії.⁷¹ Інше ретроспективне дослідження, в якому дані 447 пацієнтів з ККМ і позитивними результатами БСЛВ, отримані з Національної бази даних онкологічних захворювань, показали, що ад'ювантна ПТ \pm ПЛД забезпечували переваги у виживаності у порівнянні з виконанням лише ПЛД або здійснення

спостереження.⁷² З огляду на це, у пацієнтів більш молодого віку (віком < 75 років) з меншим тягарем супутніх захворювань перевагу може мати мультидисциплінарний підхід із застосуванням ад'ювантної ПТ і ПЛД. Проте потенційна користь може знизитися через потенційні ускладнення ПЛД, такі як лімфатичний набряк, інфекція післяопераційної рани, некроз шкіри і зяння рани, частота яких є вищою при втручанні на паховому басейні лімфовузлів у порівнянні з паховим басейном лімфовузлів (26% у порівнянні з 9% відповідно).⁷³

Жодне РКД не оцінювало ефективність ад'ювантної ХТ або хіміопроменевої терапії (ХПТ) у пацієнтів з ККМ. З огляду на це, рутинне призначення ад'ювантної ХТ не показано. Дані, які підтримують призначення ХПТ, отримані в ретроспективному дослідженні, що включило 4815 пацієнтів з ККМ голови і шиї.⁷⁴ У пацієнтів чоловічої статі з позитивними краями резекції і розміром пухлини > 3 см післяопераційні ХПТ і ПТ обидві забезпечували перевагу за виживаністю у порівнянні з виконанням лише хірургічного втручання (ВР 0,62, 95% ДІ 0,47-0,81; ВР 0,80, 95% ДІ 0,70-0,92 відповідно).⁷⁴ У дослідженні даних 6908 пацієнтів з Національної бази даних онкологічних захворювань не було виявлено ніякої користі (або шкоди) від застосування ад'ювантної ХТ у пацієнтів із захворюванням високого ризику.⁶¹ У цій популяції ослаблених пацієнтів ризик серйозних побічних ефектів є значущо вищим через наявні супутні захворювання, і пов'язана з ХТ смертність становить від 4% до 8%. Також актуальне занепокоєння щодо імуносупресивних ефектів ХТ, які можуть призвести до розвитку і прогресування ККМ.⁷⁵⁻⁷⁷

Обмежена кількість опублікованих звітів про клінічні випадки і серії клінічних випадків стосуються ККМ з невідомою первинною пухлиною (патологічна стадія ША: T0, N1b, M0). У цій групі спостерігаються кращі клінічні наслідки, ніж у пацієнтів з відомою первинною пухлиною і синхронними метастазами в лімфовузлах.^{12,42} У цій групі рекомендується виконати біопсію для підтвердження ККМ за результатами патологістологічного дослідження, ФДГ–ПЕТ–КТ для виключення віддалених метастазів і лікування ділянок уражених лімфовузлів, подібно до запропонованого для ККМ стадії ШВ.

Для пацієнтів з клінічно позитивним ураженням лімфовузлів (патологічна стадія ШВ, T1-4, N1b-3, M0) рекомендується виконати перед хірургічним втручанням візуалізаційне дослідження з отриманням зображень у вигляді зрізів тканин. Не проводилося ніяких проспективних досліджень, які б оцінювали прийнятний ступінь кліренсу ПЛД при ККМ; за відсутності таких доказових даних рекомендується дотримуватися Настанови для клінічної практики (CPG) ESMO з ведення меланоми шкіри.⁷⁸

Коментар робочої групи: уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Злоякісна меланома шкіри», розроблений на основі Клінічної настанови, заснованої на доказах «Злоякісна меланома шкіри», що адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови «Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up» містить в собі наступні рекомендації щодо особливостей

виконання ПЛД залежно від зони ураження:

- за наявності макрометастазів в паховій ділянці та за відсутності ознак ураження здухвинних ЛВ на КТ або ПЕТ/КТ (за можливості) виконання пахової лімфодисекції є достатнім;

- якщо на КТ або ПЕТ/КТ є ознаки ураження здухвинних ЛВ, необхідно виконати пахово-здухвинну лімфодисекцію;

- у випадку ураження аксиллярних ЛВ виконують аксиллярну лімфодисекцію з включенням I-III рівнів ЛВ;

- у разі ураження шийних ЛВ рекомендується виконання модифікованої радикальної лімфодисекції;

паротидектомію слід проводити лише за наявності ознак ураження привушної слинної залози¹.

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Злоякісна меланома шкіри» https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/ykpmid-1064_09062023_m.pdf

Аналіз бази даних SEER включив оцінку схильності у балах і парний аналіз з узгодженими характеристиками і показав відсутність відмінностей за КKM-специфічною виживаністю у пацієнтів, які отримали ПТ після ПЛД, у порівнянні з тими, у яких здійснювалось спостереження.^{79,80} В іншому дослідженні Lewis et al. виконали аналіз бази даних, що включила 1254 пацієнта, і виявили зниження частоти місцевих і регіонарних рецидивів з подібною частотою віддалених метастазів, але не встановили статистично значущих відмінностей за ЗВ і КKM-специфічною виживаністю.⁸¹ З огляду на це, пацієнти з КKM з позитивними ЛВ мають розглядатися як кандидати для участі у клінічних дослідженнях, в яких оцінювалася (нео)ад'ювантна системна терапія, оскільки ані ад'ювантна ПТ, ані ХТ не асоціювалися зі статистично значущим впливом на ЗВ.⁶¹

Сателітні або транзитні метастази (патогістологічна стадія ПІВ, Т1-4, N2-3, M0) за результатами післяопераційного гістологічного дослідження обумовлені інтралімфатичним поширенням у шкірі або в підшкірній клітковині. Частота виникнення таких явищ невідома, але вони завжди асоціюються з несприятливими показниками виживаності.^{42,82,83} При великому об'ємі метастазів, множинних метастазах та/або часто рецидивуючих локорегіонарних метастазах ізольована перфузія кінцівки може бути безпечним і ефективним методом лікування.⁸⁴ Рівні загальної відповіді і повної відповіді (ПВ) на лікування становлять ~80% і 50% відповідно.⁸⁴ Рекомендоване лікування при цих локорегіонарних метастазах за відсутності віддалених метастазів має включати хірургічне втручання та/або ПТ чи участь в клінічних дослідженнях, у той час як ад'ювантна ХТ не рекомендується.

Роль неоад'ювантної або ад'ювантної імунотерапії у веденні пацієнтів з КKM наразі вивчається. У дослідженні I-II фаз (CheckMate 358) з оцінки ніволумабу, що призначався як неоад'ювантна терапія, хірургічна резекція була виконана після введення двох доз ніволумабу 240 мг з інтервалом у 2 тижні між ними.⁸⁵ Серед 36 пацієнтів, у яких було виконане хірургічне втручання, у 17 була повна патоморфологічна ПВ (пПВ), і у 18 була часткова відповідь (ЧВ) за результатами

радіологічної оцінки. Після спостереження з медіаною тривалості 20 місяців у жодного пацієнта з пПВ не відмічалось рецидиву захворювання. Необхідне проведення додаткових досліджень для підтвердження ролі неоад'ювантної імунотерапії і об'єму хірургічного втручання або післяопераційної ПТ у пацієнтів з пПВ.⁸⁵ При застосуванні ад'ювантної терапії, хоча початкові звіти не показали терапевтичну користь іпіліумабу, як ад'ювантної монотерапії, проміжні результати одного проспективного РКД свідчать про певну користь за показником ВБЗ для інгібітора білка програмованої смерті клітин 1 типу (PD-1) ніволумабу. Проте необхідно отримати остаточні результати проспективних РКД для визначення дійсної користі застосування блокади PD-(L)1 як ад'ювантної терапії.⁸⁶

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ніволумаб та іпіліумаб в Україні не зареєстровані.

Рекомендації

- Для встановлення діагнозу і прийняття рішення щодо тактики лікування необхідно провести засідання МДК, що включатиме експертів з великим досвідом ведення пацієнтів з ККМ; варіантом, який має перевагу, є участь у клінічному дослідженні [III, A].

Лікування місцевого / локорегіонарного захворювання (стадія I-III)

- Після ексцизійної біопсії, ШВ з відступом 1-2 см вважається адекватним; якщо відступ резекції шириною 1-2 см не може бути забезпечений з технічних причин, може бути прийнятним більш вузький відступ (0,5-1,0 см) з проведенням ад'ювантної ПТ [IV, B].
- Ад'ювантна ПТ у дозі 50-60 Гр в ділянці ложа пухлини рекомендована для пухлин діаметром ≥ 1 см та/або з несприятливими прогностичними характеристиками (стадія \geq IB) [IV, A].
- У пацієнтів з дуже низьким ризиком локорегіонарних рецидивів (стадія IA) клінічне спостереження може бути альтернативою, але таке рішення має прийматися лише у спеціалізованих центрах [V, A].
- Якщо ШВ не є можливим, радикальна ПТ в ділянці первинної пухлини є альтернативним підходом [V, B].

Коментар робочої групи: згідно TNM класифікацією та стадіюванням карциноми з клітин Меркеля заснованої на Union for International Cancer Control (UICC) TNM 8, що має використовуватись для стадіювання усіх пухлин з 1 січня 2018, немає розподілу на IA та IB стадії захворювання.¹

¹ - Edition, S., Edge, S., & Byrd, D. (2017). AJCC cancer staging manual. AJCC cancer staging manual, 13; P. 549 – 562

Лікування КKM ранніх стадій (стадія I-II; захворювання T1-4 N0 M0)

- БСЛВ має виконуватися під час місцевого хірургічного втручання на первинній пухлині з особливою увагою до характеру дренивання [III, A].
- У пацієнтів з негативними результатами БСЛВ здійснення спостереження є варіантом ведення пацієнта, але у разі наявності ризику отримання хибногенативних результатів БСЛВ або якщо БСЛВ не виконувалася, може бути розглянута доцільність виконання ад'ювантної ПТ в ділянці первинної пухлини і басейну лімфовузлів. Це рішення має прийматися лише у спеціалізованих центрах [IV, B].

Лікування локорегіонарної КKM (стадія III; захворювання T1-4 N1-3 M0)

- Після отримання позитивних результатів БСЛВ рекомендується призначення ад'ювантної ПТ самостійно або у комбінації з ПЛД після обговорення в МДК [IV, B].
- При клінічно позитивних ЛВ наявність ураження численних лімфовузлів або екстракапсулярному поширенні пухлини в СЛВ, рекомендується виконання ПЛД разом із післяопераційною ПТ (або радикальної ПТ у пацієнтів з неоперабельним захворюванням) [III, B].
- Ад'ювантна ХТ не рекомендується [IV, D]; пацієнти мають розглядатися як кандидати для участі в клінічних дослідженнях з вивчення (нео)ад'ювантної системної терапії сучасними імунопрепаратами [III, A].

ВЕДЕННЯ ПОШИРЕНОГО / МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Незважаючи на досягнення останніх років у діагностиці і лікуванні КKM, неоперабельні стадії III і IV залишаються невиліковними. Рекомендується призначення імунотерапії як терапії першої / другої лінії (якщо немає протипоказань для імунотерапії).^{87,88} ХТ, паліативна ПТ, найкраще підтримуюче лікування або участь у клінічних дослідженнях мають розглядатися в залежності від клінічної ситуації. У пацієнтів з рецидивним олігометастатичним і резектабельним захворюванням може бути розглянуте хірургічне видалення або стереотаксичне опромінення метастазів, якщо системна імунотерапія є протипоказаною або якщо захворювання є рефрактерним до такої терапії. Запропонований алгоритм для ведення неоперабельної КKM стадій III і IV показаний на Рисунку 2.

Рисунок 2. Лікування неоперабельної / метастатичної КKM (стадія III-IV).

Пурпурний колір: загальні категорії або стратифікація; синій колір: системна протипухлинна терапія; бірюзовий колір: комбінація різних методів лікування або інші системні методи лікування; білий колір: інші аспекти ведення.

НПЛ – найкраще підтримуюче лікування; ХТ – хіміотерапія; ЕМА – Європейське агентство лікарських засобів; FDA – Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США; MCBS

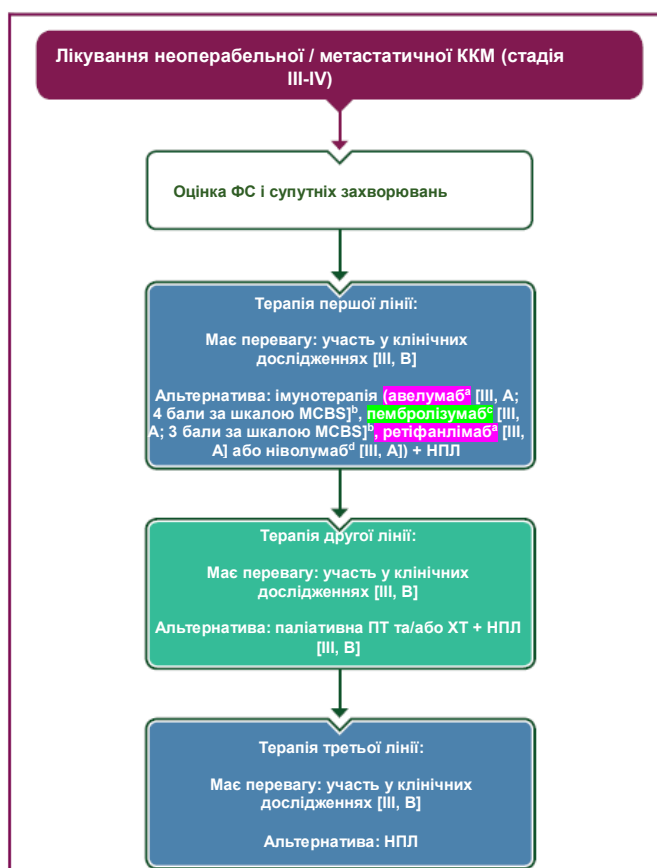
– Шкала ESMO для оцінки вираженості клінічної користі; КKM – карцинома з клітин Меркеля; ФС – функціональний статус; ПТ – променева терапія.

^a Схвалений EMA і FDA.

^b Шкала ESMO-MCBS версії 1.1¹²⁰ використовувалася для розрахунку кількості балів для нових засобів лікування / показань до застосування засобів лікування, схвалених EMA або FDA. Кількість балів розраховувалася і валідувалася робочою групою ESMO-MCBS і переглядалася авторами (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^c Схвалений FDA, не схвалений EMA.

^d Не схвалений EMA або FDA.



Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами авелумаб та ретіфанлімаб в Україні не зареєстровані.

Імунотерапія

Інгібітори імунних контрольних точок PD-(L)1 є ефективними для лікування метастатичної КKM.⁸⁹ Ці препарати забезпечують реактивацію Т-лімфоцитів та стимулювання адаптивної імунної системи шляхом блокування взаємодії між PD-L1 мікрооточення пухлини і PD-1, що експресується на поверхнях лімфоцитів. Блокада PD-1/PD-L1 відновлює протипухлинну активність ефекторних Т-клітин і функцію виснажених Т-клітин.⁸⁹

Незважаючи на підтверджену ефективність цих препаратів, може спостерігатися резистентність до інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ) внаслідок різних механізмів: вроджена резистентність у пацієнтів, які не відповідають на блокаду PD-1/PD-L1, або набута резистентність у пацієнтів з

прогресуючими пухлинами, що прогресують після досягнення початкової відповіді.⁹⁰⁻⁹² Наразі все ще залишаються відкритими і вивчаються питання щодо імуногенних характеристик як ПВКМ-позитивних, так і ПВКМ-негативних пухлин з клітин Меркеля і відсутність прогностичних біомаркерів відповіді на лікування. Клінічна користь не була асоційована з будь-якими іншими біомаркерами, які оцінювалися до цього часу, такими як статус за наявністю експресії PD-L1, статус за наявністю інфекції ПВКМ, мутаційний тягар пухлини або інфільтрація CD8⁺ Т-лімфоцитів.⁹⁰⁻⁹²

Імунотерапевтичні засоби, такі як авелумаб [кількість балів за Шкалою ESMO для оцінки вираженості клінічної користі (ESMO-MCBS), версія 1.1: 4; схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) і Європейським агентством лікарських засобів (EMA)], пембролізумаб [кількість балів за шкалою ESMO-MCBS, версія 1.1: 3; схвалений FDA, не схвалений EMA], ретіфанлімаб (схвалений FDA і EMA) і ніволумаб (не схвалений FDA або EMA), продемонстрували високі рівні відповіді на лікування при застосуванні, як терапії першої і другої лінії, з великою тривалістю відповіді на лікування і більшою довгостроковою користю за результатами непрямого порівняння з ХТ. З огляду на це імунотерапія в таких умовах є рекомендованою, якщо немає ніяких протипоказань до неї.

Ідеальна тривалість терапії ІКТ наразі невідома. В одному ретроспективному аналізі даних, що збиралися у рамках єдиного медичного закладу, було показано, що серед 65 пацієнтів, які отримували авелумаб, у 25 була досягнута ПВ, підтверджена ФДГ–ПЕТ–КТ. 12-місячний рівень БРВ у цих пацієнтів становив 88% (95% ДІ 0,74-1,0). Причини припинення лікування включали завершення 1-річного курсу лікування (13 пацієнтів), токсичність (5 пацієнтів) і персональне рішення пацієнта (7 пацієнтів).⁹³ З огляду на це необхідні проспективні дані, отримані від більших когорт пацієнтів і з більш тривалим періодом спостереження, для підтвердження ідеальної тривалості терапії ІКТ у пацієнтів з ККМ.

Авелумаб. Ефективність і безпечність авелумабу, анти-PD-L1 інгібітора, оцінювалися в дослідженні JAVELIN Merkel 200, яке було поділене на частини А і В.^{94,95} Частина А включила 88 пацієнтів з метастатичною ККМ, у яких відбулося прогресування після принаймні однієї лінії ХТ. Після > 2 років спостереження частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) становила 33,0% (11,4% ПВ), медіана тривалості відповіді (ТВ) становила 40,5 місяця, і ТВ була > 2 років у 67,0% пацієнтів, які відповіли на лікування.^{90,94,95} У частину В включалися пацієнти, які не отримували раніше системного лікування з приводу метастатичного захворювання; ЧОВ становила 39,7% (16,4% ПВ), при цьому у 30,2% відмічалася відповідь, яка тривала > 6 місяців; медіана ЗВ становила 20,3 місяця. Застосування авелумабу, як терапії першої лінії, загалом добре переносилося, і не відмічалася жодного випадку смерті, пов'язаної з лікуванням, або небажаних явищ (НЯ) 4 ступеня важкості. У популяції пацієнтів, які раніше отримували лікування, пов'язані з лікуванням НЯ (ЛНЯ) 3-4 ступеня важкості спостерігалися у 11,4%

пацієнтів. З грудня 2015 року по березень 2019 року 494 пацієнти отримували авелумаб, як терапію першої або другої лінії у зв'язку з ККМ у межах програми розширеного доступу до препарату (ЕАР); ЧОВ становила 46,7% (22,9% ПВ), і рівень контролю захворювання був 71,2%. Авелумаб також асоціювався з тривалим контролем захворювання і позитивним ефектом з боку ЗВ.^{90,94,95} Нові дані з реальної клінічної практики, які з'являються останнім часом, вказують на те, що результати застосування авелумабу в клінічній практиці відповідають тим, які спостерігалися в клінічних дослідженнях.⁹⁶ Нещодавно опубліковані глобальні дані з програм ЕАР і ретроспективних досліджень показали ЧОВ в діапазоні від 29,1% до 72,1% [ПВ 15,8%-37,2%; ЧВ 18,2%-42,1% і стабільне захворювання (СЗ) 7,1%-30,9%], з медіаною виживаності без прогресування (ВБП) в діапазоні від 8,1 до 24,1 місяців. Важливо зазначити, що пацієнти з імуносупресією також отримують користь від застосування авелумабу, з рівнями відповіді, еквівалентними таким у загальній популяції пацієнтів. Найкращі результати досягалися, коли авелумаб застосовувався як терапія першої лінії. Найбільш частими НЯ були підвищена втомлюваність і інфузійні реакції; також спостерігалися випадки аутоімунного гепатиту і тиреоїдиту.⁹⁷

Пембролізумаб. Пембролізумаб, гуманізоване моноклональне антитіло, що є імуноглобуліном G4 (IgG4), який селективно зв'язує PD-1 на поверхні Т-лімфоцитів, оцінювався, як терапія першої лінії у пацієнтів з ККМ.^{98,99} У клінічному дослідженні II фази (KEYNOTE-017) 50 пацієнтів отримували пембролізумаб протягом періоду тривалістю до 2 років. ЛНЯ будь-якого ступеня важкості виникли у 49 з 50 пацієнтів (98%), і у 15 пацієнтів (30%) були ЛНЯ \geq 3 ступеня важкості з одним випадком смерті, обумовленим перикардіальним і плевральним випотом. ЧОВ становила 58%, і 30% пацієнтів досягли ПВ. Через 3 роки ВБП становила 39,1% з медіаною тривалості ВБП 16,8 місяця; 3-річний рівень ЗВ становив 59,4%, медіана тривалості ЗВ не була досягнута.⁹⁹ Вік, стать, вихідне пухлинне навантаження, анатомічні ділянки метастазів і експресія PD-L1 в пухлині і статус за наявністю експресії вірусу не корелювали з ЧОВ, ВБП або ЗВ.^{98,99}

Ніволумаб. Ніволумаб, повністю людське моноклональне антитіло до PD-1, що є IgG4, оцінювався у двох проспективних дослідженнях в комбінації з іпілілумабом. Рандомізоване відкрите дослідження II фази показало, що у 50 пацієнтів [в тому числі 26, які раніше отримували анти-PD-(L)1 терапію] застосування ніволумабу–іпілілумабу [половина з цих пацієнтів також отримували стереотаксичну ПТ всього тіла (СПТТ) (24 Гр у трьох фракціях)] було асоційоване з високим рівнем відповіді і очікуваним профілем безпечності.¹⁰⁰ ПВ була досягнута у 41% пацієнтів, які раніше не отримували ІКТ, і у 15% пацієнтів, які раніше отримували ІКТ; проте СПТТ не впливала на ЧОВ. Хоча ефективність застосування ніволумабу–іпілілумабу виглядає багатообіцяючою, отримані дані наразі незрілі і обмежені невеликим розміром вибірки. Також важливо враховувати значний ризик виникнення важких НЯ в популяції людей похилого

віку з КKM. Результати дослідження I/II фаз CheckMate 358 також свідчать про те, що ніволумаб є активним, як монотерапія у пацієнтів з поширеною КKM. Серед 25 пролікованих пацієнтів (від 22 були отримані дані, що піддавалися оцінюванню) ЧОВ становила 68%, і 3-місячний рівень ВБП і ЗВ становили 82% і 92% відповідно.⁷⁷

Ретіфанлімаб. Ретіфанлімаб є гуманізованим, стабілізованим в шарнірній області антитілом до PD-1, що є IgG4k, яке було схвалене ЕМА і FDA для лікування метастатичної або рецидивної місцевопоширеної КKM, яка не може лікуватися за допомогою радикального хірургічного втручання або ПТ на основі даних дослідження II фази PODIUM-201. У цьому дослідженні лікування ретіфанлімабом призводило до ЧОВ 52% (95% ДІ від 40% до 65%) у пацієнтів, які не отримували ХТ (N = 65; ПВ 18% і ЧВ 34%) з медіаною ТВ від 1,1 місяця до > 24,9 місяця. У 22% пацієнтів виникли серйозні ЛНЯ, в тому числі підвищена втомлюваність, аритмія і пневмоніт, і 11% пацієнтів достроково припинили лікування через НЯ (найбільш частими НЯ були підвищена втомлюваність, м'язово-скелетний біль, свербіння, діарея, висипання, пірексія і нудота).¹⁰¹

Хіміотерапія

Оскільки не проводилося жодних РКД у пацієнтів з КKM і віддаленими метастазами, вплив системної ХТ на виживаність точно не відомий. На сьогоднішній день доступні дані є недостатніми для визначення того, чи забезпечують різні схеми ХТ найкращі рівні ВБП і ЗВ у пацієнтів з метастатичною КKM.

Схеми ХТ, які використовуються для лікування пацієнтів з КKM, включають застосування таксанів, топотекану, комбінації етопозиду–цісплатину, етопозиду–карбоплатину або циклофосфаміду–доксорубіцину–вінкристину.¹⁰² Рівні відповіді були в діапазоні від 20% до 75%, з більш високими рівнями відповіді при застосуванні цих схем, як терапії першої лінії (53%-61%) у порівнянні з їхнім застосуванням як терапії другої лінії (23%-45%); серед пацієнтів, які відповіли на лікування, медіана ТВ становила ~2-9 місяців.^{76,103,104}

На жаль, у цій популяції ослаблених людей похилого віку випадки смерті через токсичність обмежують використання ХТ; випадки смерті через токсичність спостерігалися у 3%-10% пацієнтів.^{76,103,104} Проте ХТ може бути запропонована після неуспішності імунотерапії або якщо імунотерапія протипоказана.

Таргетна терапія

У дослідженні UKMCC-01 ефективність пазопанібуну оцінювалася у 16 пацієнтів з КKM і з медіаною віку 73 роки (діапазон: 56-90 років).¹⁰⁵ Клінічна користь була визначена у 9 пацієнтів (у 3 була отримана ЧВ, і у 6 – ПВ), з медіаною тривалості 8,0 тижнів (діапазон: 1,3-38,4 тижнів). Це дослідження було зупинене через повільний набір пацієнтів.¹⁰⁵ Також у дослідженні II фази була показана недостатня активність і обмежена переносимість кабозантинібуну у пацієнтів з

рецидивною / метастатичною ККМ після неспішності препаратів платини.¹⁰⁶ З огляду на опубліковані результати використання таргетної терапії не рекомендується.

Що стосується радіолігандної терапії, хоча ККМ часто експресують рецептори соматостатину, Ga68-DOTATOC і Lu177-DOTATATE вивчалися лише у кількох пацієнтів, і необхідні подальші клінічні дослідження для визначення їхньої ролі при ККМ.^{102,107} З огляду на це вони на сьогоднішній день не розглядаються, як стандарт терапії.

Паліативна ПТ

Паліативна ПТ оцінювалася переважно ретроспективно. У дослідженні, в якому застосовувалася разова фракція 8 Гр, ПВ з майже 80% контролю новоутворення в межах поля опромінення була задокументована у 45% пацієнтів.⁸⁷ Інше дослідження, в якому порівнювалось опромінення у дозі 8 Гр як разової фракції або кількох фракцій (3 x 8 Гр), задокументувало ПВ у 10% пацієнтів у порівнянні з 48%, і частоту рецидивів 41% у порівнянні з 5% (P = 0,04) відповідно.¹⁰⁸ У пацієнтів з незадовільним функціональним статусом слід розглядати можливість застосування схеми гіпофракціонування нижчими дозами (наприклад, по 20 Гр у 5 фракціях або по 30 Гр у 10 фракціях), яке все одно може забезпечити досягнення регресії пухлини.

Рекомендації

- Пацієнти повинні отримувати індивідуалізоване комплексне лікування в спеціалізованих центрах з ведення рідкісних онкологічних захворювань шкіри, які надають доступ до участі в клінічних дослідженнях [III, B].
- При олігометастатичному прогресуванні захворювання у пацієнтів із задовільним загальним станом здоров'я може розглядатися хірургічне видалення або стереотаксичне опромінення операбельних локорегіональних рецидивів або єдиного віддаленого метастазу, хоча як перший крок слід розглядати системну імунотерапію [V, B].
- Імунотерапевтичні засоби, такі як авелумаб (III, A; кількість балів за шкалою ESMO-MCBS, версія 1.1: 4; схвалений FDA і EMA), пембролізумаб (III, A; кількість балів за шкалою ESMO-MCBS, версія 1.1: 3; схвалений FDA, не схвалений EMA), ретифанлімаб (III, A; схвалений FDA і EMA) і ніволумаб (III, A; не схвалений EMA або FDA) рекомендуються, як терапія першої і другої лінії, якщо немає ніяких протипоказань.
- У випадках неоперабельного / дисемінованого захворювання терапія першої лінії анти-PD-(L)1 антитілом пропонується як більш ефективне і безпечне лікування, ніж ХТ [II, B].
- У пацієнтів з протипоказаннями або після неспішності імунотерапії паліативна ПТ та/або ХТ можуть бути варіантами лікування, але їхній вплив на ЗВ наразі точно не відомий [III, B].

ОСОБЛИВИ ПОПУЛЯЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

Оскільки ККМ спостерігається переважно у пацієнтів похилого віку, важливе використання геріатричних оціночних шкал і оцінок супутніх захворювань з метою прийняття рішення щодо досягнення контролю захворювання та забезпечення прийнятної якості життя. Для пацієнтів, які не є медичними кандидатами для хірургічного втручання, може бути зважена можливість використання лише ПТ. Проте у пацієнтів з неоперабельним / метастатичним захворюванням, враховуючи відносно задовільну переносимість ІКТ, ці засоби є препаратами вибору для системної терапії.

Рекомендації

- Для прийняття рішень важливе використання геріатричних оціночних шкал і оцінок супутніх захворювань [V, A].
- У пацієнтів, які не підходять для хірургічного втручання, може бути розглянута можливість використання лише ПТ [IV, A].
- У пацієнтів похилого віку з неоперабельним / метастатичним захворюванням ІКТ є препаратами вибору для системної терапії [IV, A].

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ

Після хірургічної резекції первинної пухлини місцеві рецидиви виникають у 27%-60% пацієнтів, ураження регіонарних лімфовузлів відмічається у 45%-91% пацієнтів, і віддалені метастази виявляються у 18%-52% пацієнтів.^{42,109,110} Фактори ризику виникнення рецидивів включають імуносупресію, похилий вік, пізню стадію захворювання (стадія II-IV), осіб з визначеною при народженні чоловічою статтю, метастази в не СЛВ, ПВКМ-негативний статус, а також додаткові фактори, визначені лікуючими лікарями. Жодні формальні клінічні дослідження не оцінювали оптимальну схему здійснення спостереження при ККМ, як за частотою, так і за типом діагностичних оцінок. Оскільки ризик рецидиву є вищим протягом перших 2-3 років після початкового лікування (метастази в лімфовузлі у 40%-50% пацієнтів і віддалені метастази у 33% пацієнтів),¹⁵ у цей період слід здійснювати більш інтенсивне спостереження. Обстеження у рамках подальшого спостереження рекомендується виконувати кожні 3-6 місяців у перші 3 роки, і у подальшому кожні 6 місяців до закінчення року 5. Після 5 років спостереження рекомендується виконувати загальний медичний огляд кожні 12 місяців пожиттєво, включно з повним оглядом шкіри. Загальний медичний огляд має включати повний огляд шкіри усього тіла і оцінку ЛВ, з особливою увагою до місця післяопераційного рубця, що включає ділянку локалізації первинної пухлини, ділянку локалізації транзитних метастазів і басейн регіонарних ЛВ. Віддалені метастази можуть виникати у широкому діапазоні анатомічних локалізацій; з огляду на це пацієнтам високого ризику можуть пропонуватися рутинні візуалізаційні обстеження з отриманням зображень у вигляді зрізів тканин.

Радіологічне обстеження може виконуватися у вигляді діагностичної КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / малого тазу (і голови/шиї для пацієнтів з первинними пухлинами в області голови/шиї) або ПЕТ–КТ всього тіла, що мають проводитися кожні 6-12 місяців протягом перших 3 років, з використанням ультразвукового обстеження для оцінки місцевих ЛВ. Після 3 років візуалізаційні обстеження мають виконуватися за клінічними показаннями. Пацієнти з ККМ мають підвищений ризик розвитку інших онкологічних захворювань шкіри^{9,15,39,111,112}; з огляду на це цінним є навчання пацієнтів самостійним оглядам усієї поверхні шкіри. Роль тестування на антитіла до онкобілка ПВКМ наразі точно не встановлена, але воно може використовуватися у пацієнтів, які є серопозитивними на вихідному рівні.^{50,113,114} Рано виявлений локорегіонарний рецидив може бути видалений шляхом хірургічного втручання. Проте неоперабельний / метастатичний рецидив має лікуватися, як метастатичне захворювання, як описано у попередньому розділі.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Терапія має координуватися МДК в спеціалізованому центрі.^{87,118,119}

Рекомендації

- Обстеження у рамках подальшого спостереження у пацієнтів, у яких було проведене радикальне лікування, рекомендується виконувати кожні 3-6 місяців у перші 3 роки, і у подальшому кожні 6 місяців до закінчення року 5. Після 5 років спостереження рекомендується виконувати загальний медичний огляд кожні 12 місяців пожиттєво, включно з повним оглядом шкіри [IV, A].
- Цінним є навчання пацієнтів самостійним оглядам усієї поверхні шкіри, оскільки пацієнти з ККМ мають підвищений ризик розвитку інших онкологічних захворювань шкіри [IV, A].
- Роль тестування на антитіла до онкобілка ПВКМ наразі точно не встановлена, але воно може використовуватися у пацієнтів, які є серопозитивними на вихідному рівні [V, A].
- Пацієнтам високого ризику можуть пропонуватися рутинні візуалізаційні обстеження з отриманням зображень у вигляді зрізів тканин [IV, A].

МЕТОДОЛОГІЯ

Ця СРГ була розроблена ESMO у партнерстві з EURACAN, згідно зі стандартними операційними процедурами ESMO щодо розробки СРГ (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-GuidelinesMethodology>). Відповідна література була відібрана авторами-експертами. Ця настанова створена з метою надати інформацію про стандартний підхід до діагностики, лікування і ведення пацієнтів, які вижили після перенесеного захворювання, при ККМ. Через рідкісність виникнення ККМ проспективні і рандомізовані дослідження цього захворювання є обмеженими; у зв'язку з цим в основі цієї настанови знаходяться переважно дані, отримані у ретроспективних, обсерваційних когортних дослідженнях, як проведених у медичних установах, так і виконаних на основі даних реєстрів онкологічних захворювань, часто з отриманням гетерогенних

результатів. Ці дослідження характеризуються численними обмеженнями, такими як упередженість відбору пацієнтів, наявність факторів, які впливають на отримані результати, обмежені і відсутні дані та відсутність рандомізації. Рекомендовані втручання пропонуються як такі, що відповідають «стандартним» підходам згідно з поточним консенсусом європейської мультидисциплінарної спільноти експертів з питань ККМ. Вони представлені членами Підрозділу ESMO з питань меланоми і експертами, призначеними всіма медичними закладами, залученими до питань рідкісних онкологічних захворювань в EURACAN. Експериментальні втручання, які були розцінені корисними, позначені як "досліджувані". Окремому пацієнту можуть пропонуватися інші, нестандартні підходи у рамках спільного прийняття рішення пацієнтом і лікарем в разі непевності, за умови доступності якихось підтверджувальних доказових даних (навіть якщо вони є не повністю переконливими). До тексту додаються алгоритми, які стосуються основних типових аспектів захворювання і призначені для скеровування користувача протягом тексту. Таблиця ESMO-MCBS з балами за шкалою ESMO-MCBS включена в Додаткову таблицю S5, що доступна за адресою <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102977>. Шкала ESMO-MCBS версії 1.1¹²⁰ використовувалася для розрахунку кількості балів для нових засобів лікування / показань до застосування засобів лікування, схвалених EMA та/або FDA (<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS>). Кількість балів розраховувалася і валідувалася робочою групою ESMO-MCBS і переглядалася авторами. Статус схвалення FDA/EMA або іншими регуляторними органами нових засобів лікування / показань до застосування засобів лікування наведений станом на час написання цієї CPG. Рівні доказовості і клас рекомендацій зазначалися з використанням системи, відображеної у Додатковій таблиці S6, доступній на сторінці <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102977>.¹²¹ Твердження, які не мають такої класифікації, були розцінені акторами як обґрунтована стандартна клінічна практика. Майбутні оновлення цієї CPG, в тому числі оновлювані в реальному часі настанови, будуть публікуватися на вебсайті Настанов ESMO: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/endocrine-and-neuroendocrine-cancers>.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Song Y, Azari FS, Tang R, et al. Patterns of metastasis in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(1):519-529.
2. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017;71:53-69.
3. Stang A, Becker JC, Nghiem P, et al. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: an international assessment. *Eur J Cancer.* 2018;94:47-60.
4. Cogshall K, Tello TL, North JP, et al. Merkel cell carcinoma: an update and review: pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):433-442.
5. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105 (1):107-110.
6. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2565-2578.
7. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg.* 2015;81(8):802-806.
8. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, et al. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):864-872.
9. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37(1):20-27.
10. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, et al. Risk of Merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107 (2):dju382.
11. D'Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, et al. Risk of rare cancers among solid organ transplant recipients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):199- 207.
12. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):716-723.
13. Russo T, Piccolo V, Lallas A, et al. Dermoscopy of malignant skin tumours: what's new? *Dermatology.* 2017;233(1):64-73.
14. Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, et al. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology.* 2012;224(2):140-144.
15. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;171:203-231.
16. Sauer CM, Haugg AM, Chteinberg E, et al. Reviewing the current evidence supporting early B-cells as the cellular origin of Merkel cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:99-105.
17. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, et al. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene.* 2018;37(11):1409-1416.
18. Tolstov YL, Pastrana DV, Feng H, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformational capsid epitope immunoassays. *Int J Cancer.* 2009;125(6):1250-1256.
19. Harms PW, Harms KL, Moore PS, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):763-776.
20. Houben R, Shuda M, Weinkam R, et al. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol.* 2010;84(14):7064-7072.
21. Knepper TC, Montesion M, Russell JS, et al. The genomic landscape of Merkel cell carcinoma and clinicogenomic biomarkers of response to immune checkpoint inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(19): 5961-5971.

22. Reisinger DM, Shiffer JD, Coggnetta AB Jr, et al. Lack of evidence for basal or squamous cell carcinoma infection with Merkel cell polyomavirus in immunocompetent patients with Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):400-403.
23. DeCaprio JA. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:69-91.
24. Tetzlaff MT, Harms PW. Danger is only skin deep: aggressive epidermal carcinomas. An overview of the diagnosis, demographics, molecular-genetics, staging, prognostic biomarkers, and therapeutic advances in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2020;33(suppl 1):42-55.
25. Harary M, Kavouridis VK, Thakuria M, et al. Predictors of survival in neurometastatic Merkel cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2018;101:152-159.
26. Marghalani S, Feller JK, Mahalingam M, et al. Huntingtin interacting protein 1 as a histopathologic adjunct in the diagnosis of Merkel cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2015;54(6):640-647.
27. Kervarrec T, Tallet A, Miquelstorena-Standley E, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2019;32(4):499-510.
28. Pasternak S, Carter MD, Ly TY, et al. Immunohistochemical profiles of different subsets of Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2018;82:232-238.
29. Farah M, Reuben A, Spassova I, et al. T-cell repertoire in combination with T-cell density predicts clinical outcomes in patients with Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2020;140(11):2146-2156.e2144.
30. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2016.
31. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):849-851.
32. Zijlker LP, Bakker M, van der Hiel B, et al. Baseline ultrasound and FDG-PET/CT imaging in Merkel cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2023;127 (5):841-847.
33. Treglia G, Kakhki VR, Giovanella L, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(6):437-447.
34. Singh N, Alexander NA, Lachance K, et al. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):330-339.
35. Straker RJ 3rd, Carr MJ, Sinnamon AJ, et al. Predictors of false negative sentinel lymph node biopsy in clinically localized Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):6995-7003.
36. Song Y, Zheng C, Shannon AB, et al. Sentinel lymph node positivity and overall survival in immunosuppressed patients with Merkel cell carcinoma: a national cohort study. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):569-571.
37. Rodrigues LK, Leong SP, Kashani-Sabet M, et al. Early experience with sentinel lymph node mapping for Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(2):303-308.
38. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):273-281.
39. Gonzalez MR, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco A, et al. Treatment and survival outcomes in metastatic Merkel cell carcinoma: analysis of 2010 patients from the SEER database. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100665.
40. Doepker MP, Yamamoto M, Applebaum MA, et al. Comparison of single-photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT/CT) and conventional planar lymphoscintigraphy for sentinel node localization in patients with cutaneous malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):355-361.
41. Grabowski J, Saltzstein SL, Sadler GR, et al. A comparison of Merkel cell carcinoma and melanoma: results from the California cancer registry. *Clin Med Oncol.* 2008;2:327-333.

42. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564-3571.
43. Silling S, Kreuter A, Gambichler T, et al. Epidemiology of Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6176.
44. Tam M, Luu M, Barker CA, et al. Improved survival in women versus men with Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2): 321-329.
45. Fazio N, Maisonneuve P, Spada F, et al. Nodal Merkel cell carcinoma with unknown primary site and no distant metastasis: a single-center series. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4777.
46. Yaghi M, Benedetto P, Greskovich J, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, disease presentation, and current clinical practice outcomes. *JAAD Int*. 2022;9:128-136.
47. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, et al. Transcriptome-wide studies of Merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1539-1546.
48. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Merkel cell polyomavirus infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4806-4813.
49. Stetsenko GY, Malekirad J, Paulson KG, et al. p63 expression in Merkel cell carcinoma predicts poorer survival yet may have limited clinical utility. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(6):838-844.
50. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: a prospective validation study. *Cancer*. 2017;123(8):1464-1474.
51. van Veenendaal LM, Bertolli E, Korse CM, et al. The clinical utility of neuron-specific enolase (NSE) serum levels as a biomarker for Merkel cell carcinoma (MCC). *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):1019-1028.
52. Carrasquillo OY, Cancel-Artau KJ, Ramos-Rodriguez AJ, et al. Mohs micrographic surgery versus wide local excision in the treatment of Merkel cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2022;48(2):176-180.
53. Uitentuis SE, Bambach C, Elshot YS, et al. Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2022;48(4):387-394.
54. Yan L, Sun L, Guan Z, et al. Analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma outcomes after different surgical interventions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1422-1434.
55. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):540-548.
56. Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84 (4):921-929.
57. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(2):149-154.
58. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):593-599.
59. Levy S, Blankenstein SA, Grünhagen DJ, et al. Postoperative radiotherapy in stage I-III Merkel cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2022;166:203-211.
60. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2019;134:211-219.
61. 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):djw042.
62. Wong WG, Stahl K, Olecki EJ, et al. Survival benefit of guideline-concordant postoperative radiation for local Merkel cell carcinoma. *J Surg Res*. 2021;266:168-179.

63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel cell carcinoma version 2.2022. 2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf. Accessed February 21, 2023.
64. Sundaesan P, Hrubby G, Hamilton A, et al. Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(9):e131-e136.
65. Patel SA, Qureshi MM, Sahni D, et al. Identifying an optimal adjuvant radiotherapy dose for extremity and trunk Merkel cell carcinoma following resection: an analysis of the national cancer database. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1007-1014.
66. Veness M, Foote M, Gebiski V, et al. The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):703-709.
67. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3401-3405.
68. Migliano E, Monarca C, Rizzo MI, et al. Merkel cell carcinoma: our therapeutic algorithm: treatment of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3211-3213.
69. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):425-432.
70. Mattavelli I, Patuzzo R, Torri V, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma patients undergoing sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(8):1536-1541.
71. Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK, et al. Completion lymph node dissection or radiation therapy for sentinel node metastasis in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(2):386-394.
72. Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for Merkel cell carcinoma. *Am J Surg*. 2020;220(4):982-986.
73. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005;242(3):302-311. discussion 311-303.
74. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, et al. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(2): 137-141.
75. Tai P, Yu E, Assouline A, et al. Multimodality management for 145 cases of Merkel cell carcinoma. *Med Oncol*. 2010;27(4):1260-1266.
76. Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85(12):2589-2595.
77. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017;77(13_Supplement):CT074.
78. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-1901.
79. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(7):1783-1790.
80. Kim JA, Choi AH. Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma: a propensity score surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):831-838.
81. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, et al. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):693-700.
82. Grotz TE, Tarantola TI, Otley CC, et al. Natural history of Merkel cell carcinoma following locoregional recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2556-2562.

83. Poulsen M, Round C, Keller J, et al. Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb-a review of 60 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):393-397.
84. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, et al. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): a multicenter experience. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(11):2157-2162.
85. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2476-2487.
86. Becker JC, Ugurel S, Leiter-Stoppe U, et al. 787O - Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl 7):S356-S409.
87. 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.
88. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1223-1225.
89. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1148-1157.
90. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000674.
91. 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.
92. Walker JW, Lebbe C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000313.
93. Zijlker LP, Levy S, Wolters W, et al. Avelumab treatment for patients with metastatic Merkel cell carcinoma can be safely stopped after 1 year and a PET/CT-confirmed complete response. *Cancer.* 2024;130(3):433-438.
94. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open.* 2021;6(6):100290.
95. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer.* 2021;9(7):e002646.
96. Levy S, Aarts MJB, Eskens F, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001076.
97. Lohray R, Verma KK, Wang LL, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma: global real-world data on patient response and survival. *Pragmat Obs Res.* 2023;14:149-154.
98. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable tumor regression and overall survival (OS) in patients with advanced Merkel cell carcinoma (aMCC) receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):9506.
99. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4): e002478.
100. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400(10357):1008-1019.

101. Food and Drug Administration. Retifanlimab-dlwr prescribing information. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761334s000lbl.pdf. Published 2023. Accessed April 28, 2023.
102. Zaggana E, Konstantinou MP, Krasagakis GH, et al. Merkel cell carcinoma-update on diagnosis, management and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):103.
103. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13(14):1263-1279.
104. 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.
105. Nathan PD, Gaunt P, Wheatley K, et al. UKMCC-01: a phase II study of pazopanib (PAZ) in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):9542.
106. Rabinowits G, Lezcano C, Catalano PJ, et al. Cabozantinib in patients with advanced Merkel cell carcinoma. *Oncologist*. 2018;23(7):814-821.
107. Sachpekidis C, Sidiropoulou P, Hassel JC, et al. Positron emission tomography in Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10): 2897.
108. Cimbak N, Barker CA. Short-course radiation therapy for Merkel cell carcinoma: relative effectiveness in a “radiosensitive” tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96[2(suppl)]:S160.
109. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(11): 793-801.
110. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Second cancers following the diagnosis of Merkel cell carcinoma: a nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2010;34(1):62-65.
111. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2300-2309.
112. Farley CR, Perez MC, Soelling SJ, et al. Merkel cell carcinoma outcomes: does AJCC8 underestimate survival? *Ann Surg Oncol*. 2020;27(6):1978-1985.
113. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. Antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res*. 2010;70(21):8388-8397.
114. Samimi M, Molet L, Fleury M, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):813-822.
115. Bzhalava D, Bray F, Storm H, et al. Risk of second cancers after the diagnosis of Merkel cell carcinoma in Scandinavia. *Br J Cancer*. 2011;104(1):178-180.
116. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg*. 2011;254(3):465-473. discussion 473-465.
117. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, et al. Management recommendations for Merkel cell carcinoma-a Danish perspective. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):554.
118. Poulsen M, Rischin D. Merkel cell carcinoma-current therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(12):2187-2192.
119. Tai P. A practical update of surgical management of Merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg*. 2013;2013:850797.
120. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-2366.
121. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-144 [Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):421].