



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

# Карцинома Меркеля

МКБ 10: **C44**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Ассоциация специалистов по проблемам меланомы**
- **Российское общество клинической онкологии**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ 201\_ г.

Оглавление	
Ключевые слова .....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация .....	6
2. Диагностика .....	10
3. Лечение.....	14
4. Реабилитация .....	19
5. Профилактика .....	19
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	19
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	20
Список литературы.....	21
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	24
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	277
Приложение В. Информация для пациентов .....	29

**Ключевые слова**

- Карцинома Меркеля
- Рак кожи
- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия
- Системная химиотерапия

## **Список сокращений**

КТ – компьютерная томография

МРТ – магниторезонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФИ – ультрафиолетовое излучение

КМ – карцинома Меркеля

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

МСПуV – полиомавирус клеток Меркеля

SSTR2 – рецепторы соматостатина 2 типа

ЦК20 – цитокератин 20

НЭО – нейроэндокринные опухоли

### **Термины и определения**

Местно-распространенный неоперабельный процесс – распространение опухоли ограничено одной областью, но в связи с обширным поражением выполнение радикального хирургического вмешательства не возможно;

Транзиторные метастазы - метастазы, располагающиеся между первичной опухоль и регионарным коллектором либо дистальнее первичной опухоли.

## **1. Краткая информация**

### **1.1 Определение**

**Карцинома Меркеля** в соответствии с классификацией Всемирной организацией здравоохранения – редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой [1].

### **1.2 Этиология**

Существует несколько известных факторов риска развития данного заболевания: *возраст старше 65 лет* - средний возраст большинства (71.6%) пациентов на момент постановки диагноза составляет 69-70 лет, при этом наблюдается 5-10-кратное увеличение заболеваемости среди пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами, возраст которых менее 60 лет; *воздействие УФИ*; *состояние иммуносупрессии* организма – отмечено 2.3-кратное увеличение риска развития КМ среди пациентов, страдающих СПИД; ~ 5-кратное увеличение среди пациентов после трансплантации органа; 15.7-кратное увеличение риска развития карциномы Меркеля у пациентов с В-клеточными неоплазиями[2-6].

В январе 2008 года Н. Feng и соавторы представили доказательства о возможном вирусном онкогенезе. Впервые был идентифицирован полиомавирус, который был назван полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV). Его последовательности были обнаружены у 8 из 10 (80%) образцов КМ, но только у 5 из 59 (8%) контрольных образцов из различных участков тела и у 4 из 25 (16%) контрольных образцов кожи. Авторы описали, что в 6 из 8 MCPyV - позитивных образцов КМ вирусная ДНК была найдена встроенной в геном опухоли. Таким образом, авторы делают вывод о том, что MCPyV может быть фактором в развитии КМ [7-10].

### **1.3 Эпидемиология**

Карцинома Меркеля в России не выделена в отдельную нозологическую единицу, показатели заболеваемости и смертности регистрируются для С44 в целом (рак кожи, кроме меланомы). В то время как в США ежегодно регистрируется порядка 1500 новых случаев, в странах Европейского Союза ~ 2500 новых случаев в год [11-12]. Таким образом, с учетом численности населения США, стран ЕС и России можно предполагать порядка 650 новых случаев КМ в год.

### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

#### **С 44 Другие злокачественные новообразования кожи**

Включены: злокачественные новообразования: сальных желез, потовых желез.

Исключены: саркома Капоши (С46), злокачественная меланома кожи (С43), кожи половых органов (С51-С52, С60, С63).

**Другие злокачественные новообразование кожи (С44):**

С44.0 – губы (исключены С00)

С44.1 – кожи века, включая спайку век (исключены: соединительной ткани века (С49))

С44.2 – кожи уха и наружного слухового прохода (исключены: соединительной ткани (С49))

С44.3 – кожи других и неуточненных частей лица

С44.4 – кожи волосистой части головы и шеи

С44.5. – кожи туловища

С44.6 – кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса

С44.7 – кожи нижней конечности, включая тазобедренную область

С44.8 – поражение кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С44.9 – Злокачественные новообразования кожи неуточненной локализации

**1.5 Классификация****1.5.1 Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г)**

**8247/3 Рак из клеток Меркеля (С44.)** Опухоль из клеток Меркеля (С44.) Первичный нейроэндокринный рак кожи(С44.)

**1.5.2 Международная гистологическая классификация опухолей кожи****I. Эпителиальные опухоли:**

1. Базальноклеточная карцинома
2. Плоскоклеточная карцинома
3. Болезнь Боуэна
4. Кератозы
5. Бородавки
6. Акантомы

**II. Меланоцитарные опухоли:**

1. Меланома
2. Доброкачественные меланоцитарные опухоли

**III. Опухоли из придатков кожи:**

1. Эккринные и апокринные опухоли
2. Опухоли с фолликулярной дифференцировкой
3. Опухоли с сальной дифференцировкой

#### **IV. Лимфомы кожи**

#### **V. Опухоли мягких тканей**

#### **VI. Нейральные опухоли:**

- a.
  - a. Примитивная нейроэктодермальная опухоль
  - b. Саркома Юинга
  - c. Миксома нервных оболочек/ нейротекома
  - d. **Карцинома из клеток Меркеля**
  - e. Зернистоклеточная опухоль

### **1.6 Стадирование**

#### **1.6.1 Стадирование карциномы Меркеля по системе TNM7 (2009)**

Для карциномы Меркеля используется единая классификация [13-14].

**Символ Т (первичная опухоль) содержит следующие градации:**

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> – отсутствие первичной опухоли (например, метастазы в лимфатические узлы при отсутствии первичной опухоли).

T<sub>is</sub> – преинвазивная карцинома (инвазия эпидермиса; очень редкая ситуация для карциномы Меркеля).

T<sub>1</sub> – первичная опухоль не более 2 см.

T<sub>2</sub> – первичная опухоль более 2 см, но менее 5 см.

T<sub>3</sub> – первичная опухоль более 5 см.

T<sub>4</sub> – первичная опухоль прорастает подлежащие ткани, такие как мышца, кость или хрящ.

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

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов нет.



cN<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов по данным обследования (УЗИ, КТ, осмотр) нет.

pN<sub>0</sub> – поражения регионарных лимфатических узлов нет данным биопсии сторожевого лимфатического узла и морфологического исследования.

N<sub>1</sub> – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

N<sub>1a</sub> – микрометастазы (морфологически подтвержденные после биопсии сторожевого лимфатического узла или профилактической лимфаденэктомии).

N<sub>1b</sub> – макрометастазы (определяемые клинически, но подтвержденные морфологическим исследованием после выполнения лимфаденэктомии или игольной биопсии).

N<sub>2</sub> – транзиторные метастазы (метастазы, располагающиеся между первичной опухоль и регионарным коллектором либо дистальнее первичной опухоли).

**Символ М характеризует наличие или отсутствие**

**отдаленных метастазов**

M<sub>0</sub> – отдаленных метастазов нет.

M<sub>1</sub> – наличие отдаленных метастазов.

M<sub>1a</sub> – наличие отдаленных метастазов в кожу, подкожную клетчатку и отдаленные лимфатические узлы.

M<sub>1b</sub> – наличие отдаленных метастазов в легкие.

M<sub>1c</sub> – наличие отдаленных метастазов в другие висцеральные органы.

Группировка по стадиям представлена ниже:

**Стадии карциномы Меркеля**

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IIIA	Любая T	N1a	M0
IIIB	Любая T	N1b/N2	M0

IV	Любая	Любая	M1
----	-------	-------	----

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента. Как правило, пациент указывает на появление безболезненного образования на коже розового или красно-фиолетового цвета, которое быстро растет (в 2 и более раза за последние 3 месяца) [15]. Наиболее часто образования располагаются на подверженных солнцу участках кожных покровов (голова и шеи, конечности).  
**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарии:** При сборе анамнеза пациент указывает на появление и быстрый рост (в 2 и более раза за последние 3 месяца) образования. Необходимости в проведении дерматоскопического исследования нет, так как нет специфических дерматоскопических признаков для карциномы Меркеля.

### 2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр всех кожных покровов пациента, а также периферических лимфатических узлов.  
**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

### 2.3 Морфологическое исследование

- Рекомендуется выполнение морфологического исследования морфологического исследования (гистологического и +/- цитологического).

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарии:** Цитологическое исследование. Анализ цитологического материала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, показал, что опухоль имеет характерную цитологическую картину. Поэтому применение цитологического метода представляется целесообразным. Как правило, производится тонкоигольная аспирационная биопсия, как первичной опухоли, так и метастатических очагов с последующим цитологическим исследованием. Мазки высушиваются на воздухе, затем фиксируются в краске Лейшмана, докрашиваются смесью азур и эозина. В первую очередь, при малом увеличении микроскопа, это очень плотный клеточный инфильтрат, преимущественно из округлых недифференцированных клеток, расположенных солидно; а также на отдельных участках могут встречаться структуры сходные с железистыми. Как правило, даже при малом увеличении отмечается большое количество митозов. При большом увеличении микроскопа отличительными чертами опухоли являются отчетливо выраженные признаки злокачественности клеток; признаки нейроэндокринной

дифференцировки (сходство с МРЛ), наличие характерных перинуклеарных глобул; большое количество митозов. Спектр морфологического разнообразия КМ варьирует от плотного клеточного инфильтрата до разрозненно лежащих клеток и плотных скоплений из разрушенных пикнотичных ядер. При типичной картине КМ цитоплазма отсутствует либо определяется в виде узкого ободка, однако встречаются варианты с более обильной цитоплазмой, где более отчетливо выявляется эпителиальная природа клеток [16]. В клинической практике можно использовать и другие гематологические краски. При необходимости можно использовать иммуноцитохимический метод исследования с набором антител для НЭО [57].

#### **Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.**

- Морфологическое исследование материала необходимо проводить в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кожи ВОЗ. Операционный/ биопсийный материал первичных и/или метастатических опухолей фиксируют в нейтральном забуференном 10% растворе формалина и заключают в парафин по обычной методике. Срезы с парафиновых блоков окрашиваются гематоксилином и эозином для проведения рутинного гистологического исследования. Для оценки гистологического строения первичных опухолей кожи, также морфологических особенностей регионарных метастазов исследуют парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином.

Оценка проводится по следующим морфологическим параметрам: а) гистологическое строение опухоли, б) глубина инвазии или толщина (возможно по Бреслоу), в) сосудистая и периневральная инвазия, г) митотический индекс. Для первичных опухолей обязательно указание размера первичного очага и его распространение на подлежащую мышцу, фасцию, кость или хрящ.

#### **Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**

- Рекомендуется для иммуногистохимического исследования серийные парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм депарафинируют и регидратируют по стандартной схеме. ИГХ исследование проводят по стандартной методике с применением специфических антител к маркерам эпителиальной дифференцировки – цитokerатину AE1/3, цитokerатину 18, цитokerатину 20 (ЦК20), маркерам нейроэндокринной дифференцировки - хромогранину А (ХрА), синаптофизину (Син), CD56 и антигену клеточной пролиферации Ki 67. “Золотым стандартом” диагностики является определение экспрессии цитokerатина 20 [17-20].

#### **Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**

- Рекомендуется в качестве дополнительного маркера возможной чувствительности опухоли к аналогам соматостатина показано определение экспрессии рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) с использованием моноклональных антител к SSTR2A (клон UMB-1) («Epitomics»). Оценка иммунореактивности проводят в соответствии с системой, предложенной Körner M. et al. [21]. Учитывается только мембранное окрашивание опухолевых клеток. Реакция считается негативной (0) при отсутствии окрашивания и позитивной (+) при окрашивании более 10% опухолевых клеток. При этом позитивную иммунореактивность оценивают как 1+

при слабом окрашивании мембран, наблюдаемом при большом увеличении микроскопа (x400), 2+ - при сильном, но неполном мембранном окрашивании и 3+ при сильном полном окрашивании всей мембраны опухолевых клеток. Оценка реакции «2+/3+» соответствует высокому уровню экспрессии рецепторов и «0/1+» – низкому уровню иммунореактивности. Высокий уровень мембранной экспрессии рецепторов коррелирует с чувствительностью опухоли к лечению аналогами соматостатина. Цитоплазматическая реакция не учитывается при анализе экспрессии рецепторов в опухоли [21-23].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

Критерии оценки иммунореактивности:

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

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

**Таблица 1. Система оценки экспрессии рецепторов соматостатина.**

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

#### **2.4 Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови (включая определения уровня ЛДГ), маркеры нейроэндокринных опухолей (хромогранин А и серотонин в сыворотке крови), исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи [24-26].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - IIb)**

#### **2.5 Инструментальная диагностика**

2.4.1 Рекомендуется следующее минимальное обязательное обследование:

- Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования первичной опухоли и соответствующих локализации первичной опухоли групп лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза;

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)**

- Рекомендуется выполнение рентгенография органов грудной клетки (флюорография недопустима)

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

2.4.2 Рекомендуется следующее оптимальное обследование при наличии возможностей в учреждении:

- ПЭТ/КТ для выявления распространенности опухолевого процесса.

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

При невозможности выполнения ПЭТ/КТ, возможно выполнение:

- Рекомендовано выполнение КТ органов грудной клетки;

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендовано выполнение КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием;

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендовано выполнение КТ/МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием;

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендовано выполнение КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии клинических симптомов/показаний;

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендовано выполнение сцинтиграфии костей скелета.

**Уровень убедительности рекомендаций** - В (уровень достоверности доказательств - Па)

**Комментарий:** *План лечения не следует составлять до получения данных о распространенности опухолевого процесса. ПЭТ/КТ является стандартом уточняющей диагностики при карциноме Меркеля в большинстве развитых стран. Использование ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса меняет стадию в 22% случаев. Мета-анализ 6 исследований продемонстрировал 90% чувствительность и 98% специфичность метода. На практике данное исследование отчасти может быть заменено выполнением КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием. При отсутствии возможности выполнения КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием данное исследование отчасти может быть заменено УЗИ органов брюшной полости и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшим размером первичной опухоли [24-29].*

## **2.6 Иная диагностика**

- Рекомендуется выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла у всех пациентов с первичной опухолью в отсутствии клинических данных за наличие метастатического поражения лимфатических узлов [30-34].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

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

- Рекомендуется проводить гистологическое и иммуногистохимическое исследование (включая цитокератин 20) для подтверждения метастатического поражения сторожевого лимфатического узла после его удаления [32-33].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

## **3. Лечение**

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных карциномой Меркеля [34-38].

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

**Комментарии:** *по показаниям дополнительно проводится адъювантная лучевая терапия [34, 39-43].*

- **При карциноме Меркеля 0-I стадии ( $T_{is}N_0M_0$ ,  $T_1N_0M_0$ )** рекомендуется выполнение хирургического лечения – иссечение первичной опухоли с отступом в пределах 1-2 см от видимых краев опухоли.  
**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)
- **При карциноме Меркеля II стадии ( $T_{2-4}N_0M_0$ )** рекомендуется выполнение хирургического лечения – иссечение первичной опухоли с отступом в пределах 1-2 см от видимых краев опухоли. В послеоперационном периоде показана лучевая терапия на область удаленной первичной опухоли (см. блок схему 2, таблицу 3).

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

- **При карциноме Меркеля III стадии ( $T_{любая}N_{1-2}M_0$ )** рекомендуется выполнение хирургического лечения – иссечение первичной опухоли с отступом в пределах 1-2 см от видимых краев опухоли, а также выполнение лимфаденэктомии при клинически определяемых лимфатических узлах или после биопсии сторожевого лимфатического узла в случае его поражения. Проведение лучевой терапии необходимо рассматривать в зависимости от клинической ситуации (см. табл.3).

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

- При метастатической карциноме Меркеля IV стадия (T<sub>любая</sub>N<sub>любая</sub>M<sub>1</sub>) рекомендуется проведение системной химиотерапии [34, 44-47].

#### Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендуется в качестве терапии первой линии (при отсутствии противопоказаний к лечению) необходимо рассмотреть вариант комбинации EP: этопозид 120мг/м<sup>2</sup> с 1 по 3 дни в/в капельно + цисплатин 60-80мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1, цикл – каждые 21 день; либо ЕС: карбоплатин AUC 5–6 (доза в мг = 5–6 × [скорость клубочковой фильтрации + 25]) в/в в день 1 и этопозид 100-120мг/м<sup>2</sup> с 1 по 3 дни, цикл – каждые 21 день.

#### Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендовано при наличии экспрессии SSTR2 в опухоли возможно назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия совместно с ПХТ, а также в последующем в «поддерживающем» режиме 1 раз в 28 дней: октреотид (сандостатин Лар, октреотид Лонг/ Депо) в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней [48-52].  
**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV).**
- Рекомендуется в качестве терапии второй линии, а также схемы резерва могут быть использованы следующие варианты:
- **CAV:** циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 и доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в день 1 и винкристин 1,4мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1, цикл – каждые 21 день;
- топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 дни, цикл – каждые 21 день;
- этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 21 день р.о., цикл – каждые 28 дней.

#### Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Рекомендуется с паллиативной целью по показаниям возможно проведение лучевой терапии. **Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Пб)**

**Комментарий:** Стандартом химиотерапии при КМ является сочетание этопозида с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC). Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек. Обычно проводится 6 циклов химиотерапии 1 линии. Каждые 2–3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта. При прогрессировании процесса, которое развилось в течении 6 месяцев после окончания химиотерапии 1 линии проводят химиотерапию 2 линии в соответствии с указанными схемами. В случае если прогрессирование процесса развилось через 6 месяцев и более, то возможно вернуться к назначению химиотерапии, которая была использована в первую линию (ЕС/EP). Как правило, проводят 4–6 циклов химиотерапии 2 линии. Оценка эффекта лечения производится каждые 2 цикла химиотерапии. При дальнейшем прогрессировании процесса проводят химиотерапию схемами резерва (как правило, монотерапия топотеканом или этопозидом).

При наличии клинических исследований в учреждении рекомендуется участие в клиническом исследовании.

*Возможно использование анти-PD1 терапии (нембролизумаб). Предварительные результаты нерандомизированного исследования II фазы, куда было включено 26 пациентов с метастатической карциномой Меркеля, которые ранее не получали химиотерапию продемонстрировало схожую со стандартной химиотерапией частоту объективных ответов (56%) [53]. Однако при использовании иммуноонкологической терапии (анти-PD1) возможно рассчитывать на более длительные показатели выживаемости.*

### **3.1 Хирургическое лечение**

- Рекомендуется в качестве основного варианта лечения первичной опухоли и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при отсутствии противопоказания - хирургическое лечение.

Основные цели:

Иссечение первичной опухоли с отступом в пределах неизмененных тканей на 1–2 см.

Во всех ситуациях (когда это клинически осуществимо) стремиться получить морфологически негативные края резекции.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

**Комментарии:** необходимо соблюдать баланс между хирургическим краем (отступом) и размерами болезни. Чтобы в последующем избежать задержек в проведении лучевой терапии там где это показано. В случае расширенных реконструктивных операций, если планируется в последующем проведение лучевой терапии, то более расширенное и глубокое иссечение с реконструкцией может быть сведено к минимуму для закрытия дефекта раны и более быстрого начала лучевой терапии [34].

### **3.2 Адьювантная химиотерапия**

- Рутинное использование адьювантной химиотерапии при I-III стадии карциномы Меркеля не рекомендовано [34, 54-55].

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Ib)

**Комментарии:** Улучшения выживаемости не было продемонстрировано ни в одном из доступных ретроспективных исследований. Но индивидуально при III стадии может быть рассмотрено (при отсутствии противопоказаний) назначение адьювантной химиотерапии по схеме ЕС или ЕР в случае молодого возраста пациента, отрицательных морфологических факторах: поражение более 4 лимфатических узлов, выход опухолевых клеток за пределы капсулы лимфоузла.



### 3.3 Системная химиотерапия

- Рекомендуется в качестве первой линии терапии у пациентов с **метастатическим или местно-распространенным неоперабельным процессом** (статус ECOG 0-2) сочетание этопозид с препаратами платины (карбоплатин или цисплатин). При прогрессировании заболевания (в зависимости от сроков развития прогрессирования) переход на вторую линию терапии (табл.2).

*Задачи системной химиотерапии – увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни.*

Табл. 2. Режимы химиотерапии.

<i>Первая линия терапии</i>	
<i>EP</i>	<i>Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, цисплатин 60-80 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день.</i>
<i>ЕС</i>	<i>Этопозид 100-120 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с 1-го по 3-й дни, карбоплатин АUC 5-6 в/в инфузия в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день.</i>
<i>Вторая линия терапии</i>	
<i>CAV</i>	<i>Циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в день 1, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1, винкристин 1,4мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1. Начало очередного курса на 22-й день.</i>
<i>Схемы резерва</i>	
<i>топотекан</i>	<i>1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с 1-го по 5-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.</i>
<i>этопозид</i>	<i>50 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 21 день р.о. Начало очередного курса на 29-й день.</i>
<i>Проведение химиотерапии в соответствии с рекомендациями может быть только при условии наличия в клинике лекарственных препаратов</i>	

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

### 3.4 Лучевая терапия

- Рекомендуется проведение лучевой терапия:
- в адьювантом режиме (см. табл.3 и блок схему 2);

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- при лечении местно-распространенной опухоли в сочетании с химиотерапией;

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

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

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

Таблица 3. Принципы лучевой терапии

	Рекомендуемая доза лучевой терапии
Первичный очаг (ПО):	50–56 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• негативные края резекции</li> </ul>	56–60 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• микроскопически измененные края резекции</li> </ul>	60–66 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• макроскопически измененные края резекции/ нерезектабельный (ПО)</li> </ul>	
Лимфатические узлы:	46–50 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• БСЛУ или ЛАЭ не выполнялись</li> </ul>	60–66 Гр <sup>1, 2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• клинически неизмененные (но есть риск наличия субклинических проявлений)</li> </ul>	лучевая терапия не показана
<ul style="list-style-type: none"> <li>• клинически измененные</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• После БСЛУ без ЛАЭ</li> </ul>	лучевая терапия не показана
<ul style="list-style-type: none"> <li>• негативная БСЛУ: подмышечная и паховая области</li> </ul>	46–50 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• негативная БСЛУ: область головы и шеи (риск ложноотрицательного результата БСЛУ)</li> </ul>	50 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• микроскопически N+ при БСЛУ: подмышечная и паховая области</li> </ul>	50–56 Гр
<ul style="list-style-type: none"> <li>• микроскопически N+ при БСЛУ: область головы и шеи</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• После ЛАЭ:</li> </ul>	50–54 Гр <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛАЭ: подмышечная и паховая области</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛАЭ: область головы и шеи</li> </ul>	50 – 60 Гр
<sup>1</sup> – рекомендовано выполнение ЛАЭ при клинически измененных подмышечных или паховых лимфатических узлах с последующей лучевой терапией по показаниям	
<sup>2</sup> – методика поэтапного сокращения размеров полей облучения	
<sup>3</sup> – лучевая терапия после хирургического лечения показана в случае множественных метастазов в лимфатических узлах или при распространении за пределы капсулы лимфатического узла	

**Комментарии:** Сроки начала адъювантной лучевой терапии должны быть в рамках 8 недель с момента хирургического лечения, в случае отсутствия послеоперационных осложнений. По возможности, необходимо стремиться к более раннему началу адъювантной лучевой терапии после хирургического лечения. [34].

### **3.5 Симптоматическая терапия**

- В лечении болевого синдрома рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии, медикаментозной терапии в зависимости от причины болевого синдрома.

**Уровень убедительности рекомендаций – С** (уровень достоверности доказательств - IV)

**Комментарии:** целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

### **4. Реабилитация**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств – IV)

### **5. Профилактика**

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения по поводу карциномы Меркеля: в течение первых 2-х лет рекомендовано не реже 1 раза в 3 мес., затем каждые 6 мес. в течение 3-х лет, затем ежегодно. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен. Объем обследования:
- физикальные осмотры с тщательной оценкой состояния кожных покровов и периферических лимфатических узлов;
- инструментальное обследование (РГ ОГК, УЗИ органов брюшной полости, периферических и отдаленных лимфоузлов); по показаниям: КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости;
- у пациентов с впервые выявленными метастазами в регионарные лимфатические узлы рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ для исключения отдаленного метастатического
- анализ крови на хромогранин А и серотонин: регулярно при каждом визите в случае, если было повышение показателей при первичном лечении; при каждом прогрессировании заболевания – в случае нормальных показателей при первичном лечении.

**Уровень убедительности рекомендаций – В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

**Комментарии:** задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или лучевой терапии или хирургического лечения в случае хирургически операбельных клинических ситуаций.

### **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренной хирургии	IIa	B
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у больных с III стадией заболевания после хирургического лечения	IV	C
3.	Наличие назначения на определение статуса рецепторов соматостатина 2 типа (III и IV стадия) и, если ранее тест не выполнялся)	IV	C
4.	Выполнена консультация лучевого терапевта после хирургического лечения по поводу II-III стадии заболевания	IIa	B
5.	Наличие назначений обследования перед хирургическим лечением в соответствии с рекомендациями	IIa	B
6.	Выполнение хирургического лечения в объеме, соответствующем указанным в рекомендациях	Ia	A
7.	Выполнение анестезии в соответствии с объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента	IV	C
8.	Выполнение гистологического и иммуногистохимического исследования удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IIa	B
9.	Выполнение химиотерапии 1 курса не позже 30 дня от выявления метастатической болезни или хирургического удаления первичной опухоли при наличии метастазов (в отсутствии послеоперационных осложнений)	IV	C
10.	Выполнение 1 курса адъювантной химиотерапии не позже 30 дней от хирургического лечения (у пациентов, кому показано проведение адъювантной химиотерапии, при условии отсутствия послеоперационных осложнений)	IIb	B
11.	Выполнение хирургического лечения в течение 14 дней с момента госпитализации (перевода) в хирургическое отделение (в случае если состояние больного тяжелое ECOG 3-4, этот период мог	IV	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	быть увеличен до 28 дней)		
12.	Назначение адъювантной лучевой терапии при II-III стадии заболевания в срок не более 8 недель после операции	IIa	B
13.	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов	IIa	B
14.	Выполнена компьютерная томография и/или рентгенография органов грудной клетки	IIa	B
15.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости с в/в контрастированием (при установлении диагноза)	IIa	B
16.	Выполнение дозиметрической верификации рассчитанного плана (при лучевой терапии)	IIa	B
17.	Выполнение клинического анализа не более чем за 5 дней до начала курса лекарственной терапии и/или лучевой терапии	IIa	B

### Список литературы

1. Kohler S., Kerl H. Neural tumors. WHO Classification of tumours. 2006; № 6: с.272.
2. Lanoy E., Costagliola D., Engels E.A. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. Int J Cancer 2010;126(7):1724-31.
3. Lanoy E., Dores G.M., Madeleine M.M., Toro J.R., Fraumeni J.F., Jr., Engels E.A. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. AIDS 2009;23(3):385-93.
4. Koljonen V., Kukko H., Tukiainen E., Bohling T., Sankila R., Pukkala E., et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2009;24(10):3231-5.
5. Lunder E.J., Stern R.S. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. N Engl J Med. 1998; 339: с.1247-1248.
6. Popp S., Waltering S., Herbst C., Moll I. Boukamp P. Uv-b-type mutations and chromosomal imbalances indicate common pathways for the development of merkel and skin squamous cell carcinomas. Int. J. Cancer. 2002; 99: с.352–360.
7. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science. 2008; 319: с.1096-1100.
8. Киселев, Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению рака. М.:ГЕОС. 2013: с.38-40.
9. Rollison D.E., Giuliano A.R., Becker J.C. New virus associated with merkel cell carcinoma development. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:874-880.
10. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg. 2013;39:232- 238.

11. Schwartz R.A. Skin Cancer. Recognition and Management. Book 2d ed. 2008; №13:c. 220-225.
12. IMMOMEC (European Commission). Merkel cell carcinoma. Available at: <http://www.immomec.eu/project/objectives/background/merkel-cell-carcinoma/> Last accessed April 2015
13. Edge S., Byrd D. et al. Merkel cell carcinoma. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition, 2010:c.315-323.
14. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. Merkel cell carcinoma. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Edition.
15. Heath M., Jaimes N., Lemos B. et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the “AEIOU” features. J Am Acad Dermatol. 2008; №58: c. 375-381.
16. Орлова К.В., Изучение клинико-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля. Диссер. на соискание уч. степ. кан.мед.наук. 2015:c.49-51.
17. Rao P., Balzer B.L., Lemos B.D. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with merkel cell carcinoma of the skin. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:341-344.
18. Andea A.A., Coit D.G., Amin B., Busam K.J. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. Cancer 2008;113:2549-2558.
19. Scott M.P., Helm K.F. Cytokeratin 20: a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1999;21:16-20.
20. Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, et al. Analysis of thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 separates merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. J Cutan Pathol 2000;27:118-120.
21. Körner M., Wasr B., Schonbrunn A., Perren A., Reubi J.C. Somatostatin receptor subtype 2a immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36(2):c.242-52.
22. Buder K., Lapa C., Kreissl M.C., Schirbel A., Herrmann K., Schnack A., Bröcker E.B., Goebeler M., Buck A.K., Becker J.C. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. BMC Cancer. 2014; (14): 268.
23. Reisine T., Bell G. Molecular biology of somatostatin receptors. Endocr Rev. 1995; (16): c.427-442.
24. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D. et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer. 2007;110:1-12.
25. Becker J.C. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii81- vii85.
26. Schneider S., Thurnher D., Erovic B.M. Merkel cell carcinoma: interdisciplinary management of a rare disease. J Skin Cancer 2013;2013:189342.
27. Siva S., Byrne K., Seel M. et al. 18F-FDG PET Provides High-Impact and Powerful Prognostic Stratification in the Staging of Merkel Cell Carcinoma: A 15-Year Institutional Experience. J Nucl Med 2013.
28. Hawryluk E.B., O'Regan K.N., Sheehy N., et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. J Am Acad Dermatol 2013;68:592-599.
29. Treglia G., Dabbagh Kakhki V.R., Giovanella L., Sadeghi R. 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.
30. Schmalbach C.E., Lowe L., Teknos T.N., et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131:610-614.

31. Gupta S.G., Wang L.C., Penas P.F., et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142:685-690.
32. Allen P.J., Busam K., Hill A.D., et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:1650-1655.
33. Su L.D., Lowe L., Bradford C.R., et al. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:661-666.
34. Bichakjian C.K., et al. Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2017; (1).
35. Ilen P.J., Zhang Z.F., Coit D.G. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg.* 1999;229:97-105.
36. Santamaria-Barria J.A., Boland G.M., Yeap B.Y., et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1365-1373.
37. Schneider S., Thurnher D., Erovic B.M. Merkel cell carcinoma: interdisciplinary management of a rare disease. *J Skin Cancer* 2013; 2013:189342.
38. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg* 2013;2013:850797.
39. Kim J.A., Choi A.H. 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;149:831-838.
40. Mojica P., Smith D., Ellenhorn J.D. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2007;25:1043-1047.
41. Rush Z., Fields R.C., Lee N., Brownell I. Radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma: current perspectives. *Expert Rev Dermatol.* 2011;6:395-404.
42. Lewis K.G., Weinstock M.A., Weaver A.L., Otley C.C. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142:693-700.
43. Jouary T., Leyral C., Dreno B., et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol.* 2012;23:1074- 1080.
44. Voog E., Biron P., Martin J.P., Blay J.Y. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85:2589-2595.
45. Tai P.T., Yu E., Winquist E., et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol.* 2000;18:2493-2499.
46. Pectasides D., Pectasides M., Psyrris A., et al. Cisplatin-based chemotherapy for merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest.* 2006;24:780-785.
47. Desch L., Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer.* 2013;2013:327150.
48. Sidéris L., Dubé P., Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012; 17(6):c.747- 55.
49. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(24):c.2963-70.
50. C. Susini L. Buscail. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol.* 2006; 17(12):c.1733-1742.
51. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* 1996; (77): c.402-408.
52. Fakiha M., Letertre P., Vuillez J.P., Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(3):c.382-384.

53. Nghiem P.T., Shailender B., Lipson E.J. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 19Apr: 1-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1603702.
54. Garneski K.M., Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:166-169.
55. Poulsen M.G., Rischin D., Porter I., et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:114-119.
56. Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(1): 20–7.
57. DeMay R.M. *Merkel cell carcinoma. The art and science of cytopathology*, 2<sup>nd</sup> edition. 2012; 717.

### Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Вишневская Я.В.**, к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Демидов Л.В.**, профессор, д.м.н., руководитель отделения биотерапии опухолей (хирургическое № 10) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
3. **Делекторская В.В.**, д.м.н., заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. **Кондратьева Т.Т.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. **Орлова К.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии опухолей (хирургическое № 10) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
6. **Орел Н.Ф.**, профессор, д.м.н. ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
7. **Субраманиан С.**, хирург-онколог, основатель и директор Евразийской федерации онкологии, Научно-образовательного Центра «Евразийская онкологическая программа «ЕАФО» и Евразийского общества специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO);
8. **Трофимова О.П.**, д.м.н. ведущий научный сотрудник радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Конфликта интересов нет**

### Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;



5. Врачи-морфологи;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

**Таблица П1** – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

<b>Уровень убедительности рекомендации</b>	<b>Уровни достоверности доказательств</b>	<b>Описание</b>
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.**

### **Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с КМ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента с подозрением на карциному Меркеля (или опухоль кожи)

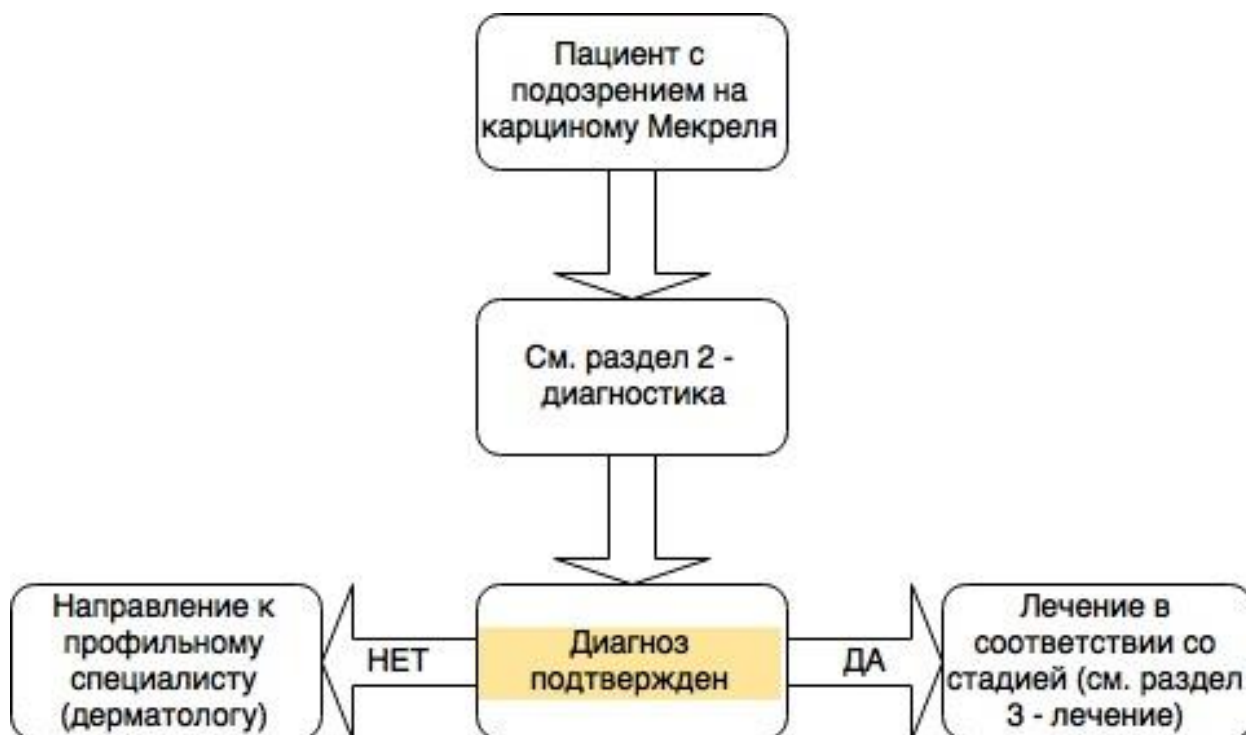
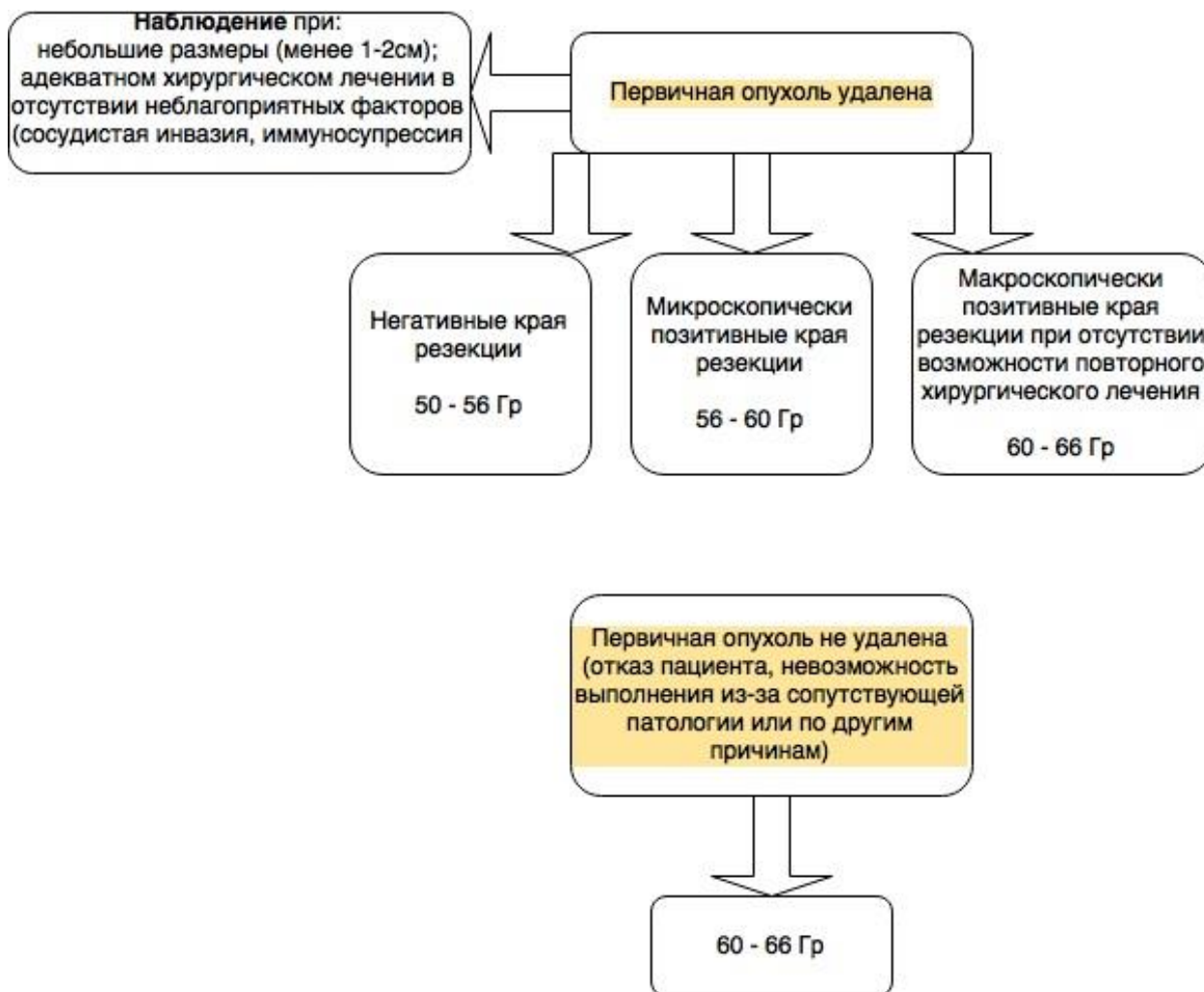
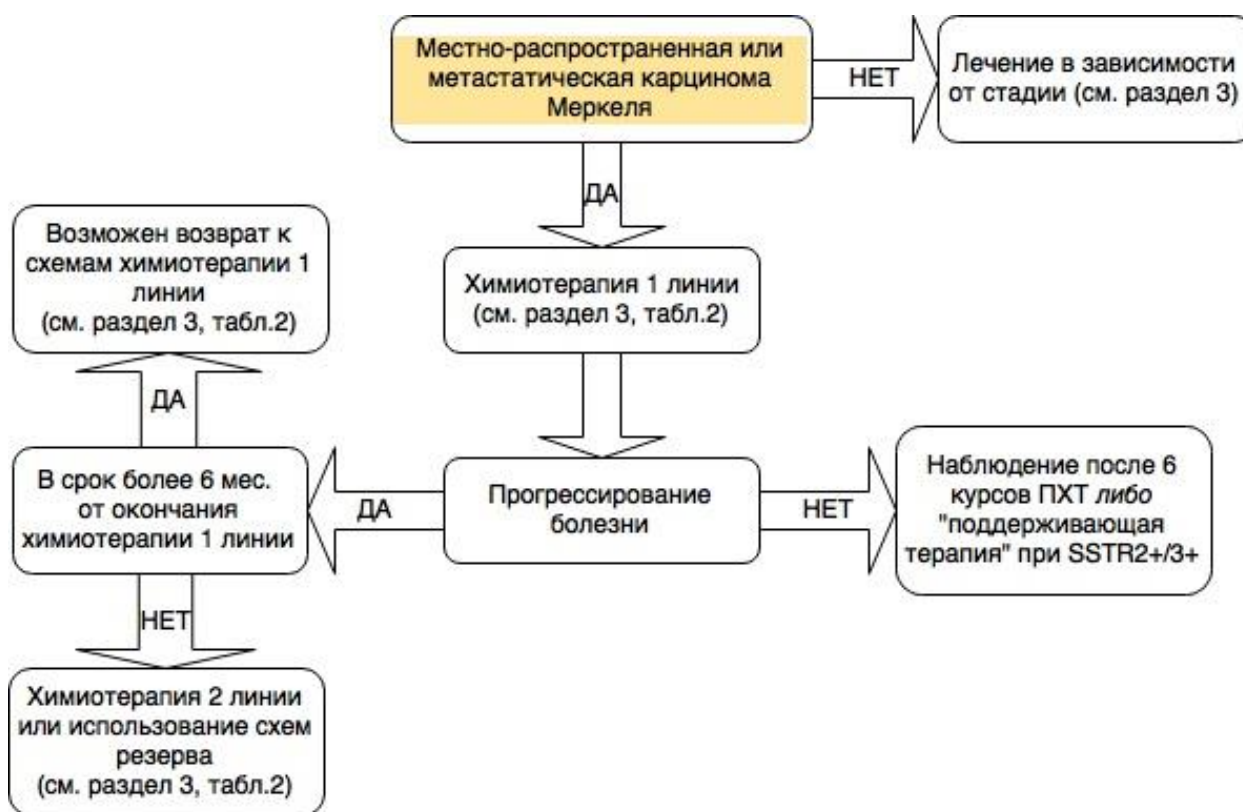


Схема 2. Блок-схема: алгоритм выбора лучевой терапии на зону первичной опухоли



**Схема 3. Блок-схема: алгоритм выбора химиотерапии при местно-распространенной или метастатической карциноме Меркеля.**



## Приложение В. Информация для пациентов

### Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

#### 1) При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

#### 2) При стоматите.

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

#### 3) При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

#### 4) При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта