

Д.А. Андреев<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>2</sup>

## КАРЦИНОМА ИЗ КЛЕТОК МЕРКЕЛЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

<sup>1</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Завьялов Александр Александрович: azavialov@fmbcfmba.ru

### Резюме

Карцинома из клеток Меркеля (КМ) является редкой, но очень опасной (быстро прогрессирующей) злокачественной опухолью. Необходимость раннего выявления КМ определяет важность и актуальность информирования дерматологов, косметологов, врачей других специальностей об актуальных аспектах диагностики и лечения данного заболевания, несмотря на его относительно редкую встречаемость.

В обзоре освещены современные подходы к диагностике и лечению КМ. Раннее начало лечения КМ является жизненно важной задачей, поскольку заболевание прогрессирует крайне быстро с образованием очагов отдаленного метастазирования.

Для лечения КМ на локализованных стадиях положительные результаты в отношении прогноза у пациентов приносит применение стандарта комбинированного лечения: хирургическое вмешательство с адьювантной лучевой терапией. Хорошей альтернативой является также применение ЛТ в самостоятельном виде.

Результативная терапия поздних вариантов КМ включает назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Иммунотерапия обеспечивает стойкий ответ у значительной части пациентов с метастатическим или рецидивирующим процессом. Однако в популяции пожилых и ослабленных пациентов применение иммунотерапии лимитировано в связи с развитием нежелательных явлений. В программы дальнейших клинических исследований и разработок внесены задачи по определению оптимальных режимов терапии, обладающих лучшим профилем эффективности и лекарственной безопасности.

**Ключевые слова:** карцинома Меркеля, диагностика, лечение, иммунотерапия, врачебная практика

**Для цитирования:** Андреев Д.А., Завьялов А.А. Карцинома из клеток Меркеля: современные тенденции врачебной практики // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №3. С. 30–34. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-3-30-34

D.A. Andreev<sup>1</sup>, A. A. Zavyalov<sup>2</sup>

## Merkel Cell Carcinoma: Current Trends in Medical Practice

<sup>1</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Zavyalov Alexandr Alexandrovich: azavialov@fmbcfmba.ru

### Abstract

Merkel cell carcinoma (CM) is a rare but very dangerous (rapidly progressive) malignancy. The need for early detection of CM determines the importance and relevance of informing dermatologists, cosmetologists, doctors of other specialties about the current aspects of the diagnosis and treatment of this disease, despite its relatively rare occurrence.

The review highlights modern approaches to the diagnosis and treatment of CM. Early treatment of CM is vital because the disease progresses extremely rapidly with the formation of distant metastases.

For the treatment of CM at localized stages, positive results in terms of prognosis in patients are brought by the use of the standard of combined treatment: surgery with adjuvant radiation therapy. A good alternative is also to use of RT only.

Effective therapy for late variants of CM includes the appointment of immune response checkpoint inhibitors. Immunotherapy provides a sustained response in a significant proportion of patients with metastatic or recurrent disease. However, in the population of elderly and debilitated patients, the use of immunotherapy is limited due to the development of adverse events. The tasks of determining the optimal therapy regimens with the best efficacy and drug safety profiles have been included in the programs for further clinical research and development.

**Keywords:** merkel's carcinoma, diagnostics, treatment, immunotherapy, medical practice

**For citation:** Andreev DA, Zavyalov AA. Merkel Cell Carcinoma: Current Trends in Medical Practice. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.3:30-34. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-3-30-34

### Введение

Карцинома из клеток Меркеля (КМ) является редкой, но очень опасной (быстро прогрессирующей) злокачественной опухолью. В структуре всех злокачественных новообразований кожи КМ занимает менее 1% [1]. Это заболевание чаще

встречается у пожилых пациентов и/или у пациентов с ослабленным иммунитетом.

В 1972 году заболевание впервые описал Токер С. Опухоль считали «трабекулярной карциномой» эккринового происхождения. К 1980 году, по результатам исследований, проведенных с помощью

модернизированной электронной микроскопии, было окончательно принято современное название – карцинома из клеток Меркеля [2], [3].

Известными факторами риска развития КМ являются: инфицирование полиомавирусом клеток Меркеля (МСРyV [4]) в анамнезе; прямое воздействие ультрафиолета; иммуносупрессия (СПИД; трансплантация органов и тканей; воздействие некоторых лекарственных средств; злокачественные опухоли кроветворной ткани); принадлежность к Европеоидной этнической группе; хроническое воздействие мышьяка; другие синхронные злокачественные новообразования (такие как плоскоклеточный рак); хронические воспалительные заболевания [5], [6]. Приблизительно в 80% случаев патогенез заболевания ассоциирован с МСРyV [7], [8].

Прогноз КМ крайне неблагоприятный. Общая пятилетняя выживаемость пациентов с МК, по разным источникам, находится в интервале от 48% до 70% [1], [9]. Смертность непосредственно ассоциированная со злокачественным новообразованием при КМ выше, чем при меланоме в 3 раза (46% по сравнению с 16%) [10]. Это обстоятельство, определяет важность и актуальность информирования дерматологов, косметологов, врачей общей практики о новых подходах к клинической диагностике и лечению КМ, несмотря на ее относительно редкую встречаемость.

### Результаты

КМ встречается значительно реже, чем меланомы, плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи [11]. Эпидемиологический анализ свидетельствует, что заболеваемость КМ в различных регионах мира составляет от 0,13 на 100 тыс. до 2,15 на 100 тыс. с более высокими показателями в солнечной Австралии, где распространено светлокотее население. При этом, например, встречаемость меланомы оказывалась в 33 раза выше [12].

Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составляет 76 лет. Среди мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще, чем среди женщин, хотя в отдельных исследованиях обнаруживалась более высокая заболеваемость у женского населения [13]. Агрессивность течения заболевания и смертность ассоциированная с КМ выше среди пациентов со скомпрометированным иммунным статусом [14]. Позитивные по МСРyV варианты КМ характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с УФ-индуцированными опухолями [15].

КМ обычно манифестирует в виде твердого, бессимптомного, безболезненного узла или бляшки телесного или красного цвета (рис. 1). Обычно элемент быстро и значительно увеличивается в размерах на протяжении нескольких недель или месяцев. Редкими первичными проявлениями болезни являются изъязвление и кровотечение. Эти изменения чаще наблюдаются на поздних стадиях КМ [16]. Опухоль обычно локализуется на открытых участках головы, шеи (29% – 43,9%) и конеч-

ностей (36,9% – 45%). В менее 5 – 10% случаев опухоль развивается на частично (живот, бедра, волосистая часть головы) или даже максимально защищенных от воздействия солнечных лучей участках кожи (ягодицы). Внекожная локализация отмечается в 0,5% всех случаев КМ: вульва, влагалище, слизистая оболочка полости рта, околоушная или поднижнечелюстная железа, полость носа. Необходимо отметить, что нетипичная локализация КМ во многих случаях затрудняет раннюю диагностику.

В современной врачебной практике диагностическое стадирование КМ принято проводить по AJCC/UICC 8 [12], [17]. Клинически пальпируемые узлы следует оценивать с помощью ультразвука и толстоигольной или тонкоигольной аспирационной биопсии [1]. Для подтверждения диагноза и дифференциации КМ от элементов со схожими характеристиками применяется иммуногистохимическое исследование [18]. Обязательно или крайне желательно проведение биопсии сторожевых лимфатических узлов. Информацию о распространенности опухоли также получают методами визуализации: КТ, ПЭТ-КТ или МРТ [19]. Дифференциальный диагноз проводится с амеланотической меланомой, плоскоклеточным раком, кожной формой лимфомы, опухолевыми метастазами в кожу, доброкачественными новообразованиями (кисты и т.д.) и т.п. [12].

Патогистологические проявления КМ хорошо изучены. При окрашивании гематоксилин-эозином клетки КМ представляют собой дермальные опухоли, состоящие из небольших круглых базофильных единиц, расположенных в виде пластин или трабекулярных массивов. Клетки КМ имеют круглые гиперхроматические ядра с «пыльным» хроматином, незаметными ядрышками и скудной цитоплазмой с нейроэндокринными гранулами. Часто наблюдается высокая скорость митоза, инвазия сосудов и обильный воспалительный инфильтрат из



Рис. 1. Нодулярный вариант карциномы из клеток Меркеля (адаптировано из: Farooq Baba et al 2021 [11])  
Fig. 1 Nodular variant of Merkel cell carcinoma (adapted from: Farooq Baba et al 2021 [11])

лимфоцитов и плазматических клеток в микроокружении опухоли. Обычно выявляется разграничительная зона между опухолью и эпидермисом [20]. После гистологического исследования обычно устанавливаются молекулярный профиль опухоли.

Выбор алгоритмов ведения пациента зависит от стадии заболевания и проводится с обязательным обсуждением клинических случаев на мультидисциплинарных онкологических консилиумах. Пациентам показано комбинированное лечение. Радикальное лечение местнораспространенных форм КМ обычно включает широкую хирургическую экцизию (на первом этапе лечения) с или без выполнения биопсии сторожевых ЛУ и назначение адъювантной лучевой терапии [21].

Возможно применение следующих хирургических подходов: а) широкая локальная экцизия; б) микрографическое хирургическое вмешательство (MOHS, операция по Мосу); в) биопсия сторожевых ЛУ ± лимфодиссекция.

Цель радикальной экцизии состоит в удалении первичного очага в пределах гистологически подтвержденных здоровых тканей. Оптимальный размер границ хирургической резекции до конца точно не определен [21]. В ряде клинических ситуаций рекомендуется соблюдение широких краев резекции с размером, варьирующим от 1 см до 3 см в зависимости от локализации опухоли [22]. Рекомендации NCCN включают выполнение экцизии с краями: а) от 1 до 2 см – в случае отсутствия исходных факторов риска; б) индивидуализированный выбор размеров резекции – при наличии  $\geq 1$  факторов риска исходно. Факторами риска являются: крупный первичный опухолевый очаг ( $> 1$  см); хроническая Т-клеточная иммуносупрессия, ВИЧ, ХЛЛ, трансплантация паренхиматозных органов; локализация первичного очага в области головы/шеи; наличие лимфоваскулярной инвазии.

Даже при небольших первичных очагах КМ высок риск лимфогенного метастазирования, в связи с чем рекомендуется выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов [23]. По рекомендациям NCCN в случае выявления позитивных ЛУ выполняется лимфодиссекция и/или лучевая терапия (в самостоятельном варианте на область лимфатического бассейна или в адъювантном режиме после лимфодиссекции). При этом, принимаются во внимание возраст пациента и возможные риски развития осложнений после лимфодиссекцией (отеки и т.д.).

Лучевая терапия КМ может применяться в самостоятельном и адъювантном режимах. Опухоль чувствительна к лучевому воздействию и положительный эффект ЛТ может быть достигнут в том числе при невозможности выполнения полной экцизии с необходимыми характеристиками резецируемых краев [23]. Применение ЛТ на область первичного очага или пораженных ЛУ без выполнения хирургической экцизии позволяет добиться 90% частоты 5-летней выживаемости без признаков рецидива [24]. Адъювантная ЛТ на область первичного очага вошла в стан-

дарты лечения, проводимого с целью снижения риска местного рецидива.

При КМ может применяться широкий набор химиопрепаратов: цисплатин или карбоплатин плюс этопозид; комбинации на основе антрациклинов. Общая частота ответа на химиотерапию составляет до 75% [25]. Роль адъювантной или неоадъювантной химиотерапии в повседневной практике менеджмента пациентов с операбельной КМ до конца не установлена. По литературным сведениям назначение ХТ при I и II стадиях заболевания не приводит к значительному улучшению показателей выживаемости. ХТ (как правило, платиновые препараты и этопозид) обычно назначается в составе паллиативного лечения КМ на поздних распространенных стадиях, а также при локальных рецидивах.

Иммунотерапия на основе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа демонстрирует определенную эффективность при лечении пациентов с КМ: авелумаб (моноклональные антитела IgG1 человека к PD-L1); пембролизумаб и ниволумаб (анти-PD-1 – антитела).

Авелумаб является первым препаратом из класса ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, который был одобрен FDA для лечения КМ. Частота объективного ответа на терапию авелумабом в первой линии среди пациентов с КМ IV стадии составляет – 62% [26] и 32% [27] – при применении во второй линии у пациентов с метастатической ХТ-рефрактерной КМ. Продолжается изучение эффективности и безопасности применения авелумаба в первой линии и в адъювантных схемах.

Пембролизумаб одобрен FDA для лечения метастатической КМ. Частота объективного ответа при назначении пембролизумаба (доза: 2 мг / кг каждые три недели) в первой линии в рамках исследований была 56%, а двухгодичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость – 48% и 69% соответственно [28].

Частота объективного ответа, вызванного назначением ниволумаба (200 мг каждые 2 недели) в составе первой и второй терапевтических линий пациентам с метастатической КМ достигает 68%, выживаемость без прогрессирования – 82%, общая выживаемость – 92% (временная точка – три месяца) [29].

### Обсуждение

Карцинома из клеток Меркеля остается редкой злокачественной опухолью кожи, хотя в последние годы отмечается интенсивный рост числа случаев зарегистрированных впервые [21]. Это значительно увеличивает нагрузку на доступные ресурсы здравоохранения [12].

Разработанные подходы к лечению КМ демонстрируют значительную эффективность в отношении улучшения общего прогноза у пациентов. Для лечения КМ на локализованных стадиях, положительные результаты в отношении прогноза, приносит применение комбинированного

лечения: хирургическое вмешательство с адъювантной лучевой терапией. Хорошей альтернативой является также применение ЛТ в самостоятельном виде.

Для выбора оптимальных алгоритмов лечения пациентов с КМ необходимо применение междисциплинарных подходов, реализуемых предпочтительнее в рамках специализированной сети экспертных центров [21]. Врачам косметологам/дерматологам следует проявлять онконастороженность при выявлении новообразований кожи у пациентов и своевременно диагностировать КМ. Ранняя диагностика и начало лечения КМ является жизненно важной задачей, поскольку заболевание прогрессирует крайне быстро, с образованием очагов отдаленного метастазирования.

Важно выявить молекулярный профиль опухоли, поскольку экспрессия молекул-мишеней служит обоснованием для назначения инновационных терапевтических режимов: авелумаб (моноклональные антитела IgG1 человека к PD-L1); пембролизумаб и ниволумаб (анти-PD-1 - антитела) [30].

При проведении молекулярного профилирования часто встречаются мутации в генах RB1, TP53 и NOTCH, а также в путях PI3K-AKT-mTOR. Путь PI3K-AKT-mTOR часто гиперактивирован в клетках КМ; p16 (INK4A) активируется почти во всех случаях КМ [31]. Следовательно, в качестве перспективных моделей можно рассматривать пока еще экспериментальные препараты, воздействующие на перечисленные звенья молекулярного патогенеза.

Результативная терапия поздних вариантов КМ включает назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Иммунотерапия обеспечивает стойкий ответ у значительной части пациентов с метастатическим или рецидивирующим процессом.

Однако в популяции пожилых и ослабленных пациентов применение иммунотерапии лимитировано в связи с развитием нежелательных явлений. В программы дальнейших клинических исследований и новейших разработок, внесены задачи по определению оптимальных режимов терапии, обладающих лучшим профилем эффективности и лекарственной безопасности.

Важно обращать особое внимание на дерматологические проявления НЯ, ассоциированных с назначением моноклональных антител. Иммуноопосредованные НЯ — особый класс явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммуноопосредованные НЯ со стороны кожи могут развиваться в любой момент проведения иммунотерапии. Сыпь чаще всего развивается на коже туловища и конечностей; ладони, стопы и голова, как правило, не поражаются [32]. Лечение является патогенетическим и симптоматическим.

В целом, необходимо знать и уметь дифференцировать данную патологию. Своевременная диагностика и адекватное лечение являются залогом успеха в борьбе с опухолевыми заболеваниями [33].

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Gauci M.-L., Aristei C., Becker J.C., Blom A., Bataille V., Dreno B., et al. Diagnosis and Treatment of Merkel Cell Carcinoma: European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline – Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;171:203–231. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804922002532>.
- Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin. *Arch. Dermatol.* 1972;105;1:107–110.
- Kroll M.H., Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin: Further Clinicopathologic and Morphologic Study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982;106;8:404–408.
- Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch. für Mikroskopische Anat.* 1875;11;1:636–652. <https://doi.org/10.1007/BF02933819>.
- Goon P.K.C., Greenberg D.C., Igali L., Levell N.J. Merkel Cell Carcinoma: Rising Incidence in the East of England. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30;12:2052–2055.
- Sahi H., Sihto H., Artama M., Koljonen V., Böhling T., Pukkala E. History of Chronic Inflammatory Disorders Increases the Risk of Merkel Cell Carcinoma, But Does not Correlate with Merkel Cell Polyomavirus Infection. *Br. J. Cancer*. 2017;116;2:260–264.
- Colunga A., Pulliam T., Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin cancer Res an off J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2018;24;9:2035–2043.
- Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., Lachance K., Thomas H., Chapuis A.G., et al. Merkel Cell Carcinoma: Current US Incidence and Projected Increases Based on Changing Demographics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78;3:457–463.e2.
- Farley C.R., Perez M.C., Soelling S.J., Delman K.A., Harit A., Wuthrick E.J., et al. Merkel Cell Carcinoma Outcomes: Does AJCC8 Underestimate Survival? *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27;6:1978–1985.
- Babadzhanov M., Doudican N., Wilken R., Stevenson M., Pavlick A., Carucci J. Current Concepts and Approaches to Merkel Cell Carcinoma. *Arch. Dermatol. Res.* 2021;313;3:129–138.
- Farooq Baba P.U., Rasool Z., Younas Khan I., Cockerell C.J., Wang R., Kassir M., et al. Merkel Cell Carcinoma: From Pathobiology to Clinical Management. *Biology (Basel)*. 2021;10;12.
- Mistry K., Levell N.J., Craig P., Steven N.M., Venables Z.C. Merkel Cell Carcinoma. *Ski. Heal. Dis.* 2021;1;4. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ski.255>.
- Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P., Sober A.J., Johnson T.M., Bichakjian C.K., 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.
- Paulson K.G., Iyer J.G., Blom A., Warton E.M., Sokil M., Yelistratova L., et al. Systemic Immune Suppression Predicts Diminished Merkel Cell Carcinoma-Specific Survival Independent of Stage. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133;3:642–646.
- Ricci C., Righi A., Ambrosi F., Gibertoni D., Maletta F., Uccella S., et al. Prognostic Impact of MCPyV and TIL Subtyping in Merkel Cell Carcinoma: Evidence from a Large European Cohort of 95 Patients. *Endocr. Pathol.* 2020;31;1:21–32.
- Lebbe C., Becker J.C., Grob J.-J., Malvehy J., Del Marmol V., Pehamberger H., et al. Diagnosis and Treatment of Merkel Cell Carcinoma. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline. *Eur. J. Cancer*. 2015;51;16:2396–2403.
- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. United States. 2017;67:93–99.
- Walsh N.M., Ceroni L. Merkel Cell Carcinoma: A Review. *J. Cutan. Pathol.* 2021;48;3:411–421. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cup.13910>.
- Yusuf M.B., McKenzie G., Rattani A., Tennant P., Bumpous J., Miller D., et al. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Epidemiology, Pathogenesis, Current State of Treatment and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2021;13;14. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/14/3506>.
- Ordóñez N.G. Value of Thyroid Transcription Factor-1 Immunostaining in Distinguishing Small Cell Lung Carcinomas from Other Small

- Cell Carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000;24;9:1217–1223. URL: <http://journals.lww.com/0000478-200009000-00004>.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2022 — March 24, 2022. URL: <https://www.nccn.org/>. (Date of Access: 10.10.2022).
  22. Zwijnenburg E.M., Lubeek S.F.K., Werner J.E.M., Amir A.L., Weijs W.L.J., Takes R.P., et al. Merkel Cell Carcinoma: New Trends. *Cancers (Basel)*. 2021;13;7.
  23. Conic R.R.Z., Ko J., Saridakis S., Damiani G., Funchain P., Vidimos A., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma: Predictors of Sentinel Lymph Node Positivity and Association with Overall Survival. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;81;2:364–372. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962219304414>
  24. Harrington C., Kwan W. Outcomes of Merkel Cell Carcinoma Treated with Radiotherapy without Radical Surgical Excision. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21;11:3401–3405. URL: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3757-8>.
  25. Tai P.T., Yu E., Winquist E., Hammond A., Stitt L., Tonita J., et al. Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel Cell Carcinoma of the Skin: Case Series and Review of 204 Cases. *J. Clin. Oncol. off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;18;12:2493–2499.
  26. D'Angelo S.P., Russell J., Lebbé C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.-J., et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Pre-planned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4;9:e180077.
  27. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., 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.
  28. Nghiem P., Bhatia S., Lipson E.J., Sharfman W.H., Kudchadkar R.R., Brohl A.S., et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J. Clin. Oncol. off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019;37;9:693–702.
  29. Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., Boer J.P. De, Kudchadkar R.R., 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–CT074. URL: [https://aacrjournals.org/cancerres/article/77/13\\_Supplement/CT074/622279/Abstract-CT074-Non-comparative-open-label-multiple](https://aacrjournals.org/cancerres/article/77/13_Supplement/CT074/622279/Abstract-CT074-Non-comparative-open-label-multiple).
  30. Zaggana E., Konstantinou M.P., Krasagakis G.H., de Bree E., Kalpakis K., Mavroudis D., et al. Merkel Cell Carcinoma—Update on Diagnosis, Management and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;15;1:103. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/1/103>.
  31. Stachyra K., Dudzisz-Śledź M., Bylina E., Szumera-Ciećkiewicz A., Spałek M.J., Bartnik E., et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22;12:6305. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6305>.
  32. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Злокачественные опухоли. 2022. Т.12, № 3s2-2. С. 101–122. URL: DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-101-122. Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Gorbunova V.A., Kogoniya L.M., Kruglova L.S., et al. Practical Guidelines for Drug Treatment of Dermatological Reactions in Patients Receiving Anti-cancer Drug Therapy. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours*. 2022;12;3s2-2:101–122. URL: DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-101-122 (In Russ.).
  33. Грибкова И.В., Крысанова В.С., Завьялов А.А. Экономическое бремя меланомы кожи // Вопросы онкологии. 2020. Т.66, № 3. С. 233–238. Gribkova I.V., Krysanova V.S., Zavyalov A.A. Economic Burden of Skin Melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020;66;3:233–238 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 15.06.2023. Принята к публикации: 16.07.2023.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 15.06.2023. Accepted for publication: 16.07.2023