© Р.Ш. Агбалян, 2026
УДК 616.5-006.6
ББК 55.694.583 + 55.621.1
DOI: 10.31917/2702200

КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Р.Ш. Агбалян

MERKEL CELL CARCINOMA: CURRENT STATE OF THE PROBLEM, MOLECULAR BASIS, AND THERAPEUTIC OPTIONS

Р.Ш. Агбалян
Врач-онколог.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

R.Sh. Agbalyan
Medical Oncologist.
197758, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya st., 68A.

Карцинома Меркеля (КМ) – редкая, но крайне агрессивная нейроэндокринная опухоль кожи, характеризующаяся ранним метастазированием и неблагоприятным прогнозом. За последние годы существенно расширены представления об ее этиологии, включая роль полиомавируса *Merkel cell (MCPyV)*, ультрафиолетового облучения (УФ) и иммунодефицитных состояний. В обзоре рассматриваются современные данные по эпидемиологии, факторам риска, молекулярному патогенезу (*MCPyV*-ассоциированный и УФ-индуцированный пути), а также гистологическим и иммуногистохимическим критериям диагностики КМ. Описаны клиническая картина, принципы стадирования по системе AJCC 8-й редакции и ключевые прогностические факторы, включая стадию заболевания, иммунный статус, возраст и молекулярный подтип опухоли. Особое внимание уделено современным подходам к лечению: при местнораспространенном процессе его основу составляют широкое хирургическое иссечение и адъювантная лучевая терапия; при метастатическом заболевании высокую частоту объективных ответов и значительное увеличение продолжительности жизни больных по сравнению с предшествующими химиотерапевтическими режимами демонстрируют ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (авелумаб, пембролизумаб). В заключении подчеркивается важность интеграции молекулярной биологии, ранней диагностики и персонализированных иммуноонкологических стратегий в комплексную терапию карциномы Меркеля.

Ключевые слова: *карцинома Меркеля, полиомавирус Merkel cell (MCPyV), ультрафиолетовое облучение, иммунотерапия.*

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but highly aggressive neuroendocrine skin tumor characterized by early metastasis and an unfavorable prognosis. In recent years, our understanding of its etiology has substantially expanded, including the role of Merkel cell polyomavirus (*MCPyV*), ultraviolet radiation, and immunodeficiency-related conditions. This review summarizes current data on the epidemiology, risk factors, and molecular pathogenesis of MCC (*MCPyV-associated* and UV-induced pathways), as well as histological and immunohistochemical criteria for diagnosis. The article describes the clinical presentation, staging according to the 8th edition of the AJCC system, and key prognostic factors, including disease stage, immune status, age, and tumor molecular subtype. Particular attention is paid to modern treatment approaches: for locoregionally advanced disease, wide surgical excision and adjuvant radiotherapy form the backbone of local control; in metastatic MCC, immune checkpoint inhibitors (avelumab, pembrolizumab) have demonstrated high objective response rates and

improved survival compared with previous chemotherapy regimens. The review concludes that integrating molecular biology, early diagnosis, and personalized immunooncologic strategies is essential for optimizing the management of Merkel cell carcinoma.

Key words: *Merkel cell carcinoma (MCC), Merkel cell polyomavirus (MCPyV), Ultraviolet (UV) radiation, Immunotherapy.*

Введение

Карцинома Меркеля представляет собой редкое злокачественное новообразование из нейроэндокринных клеток кожи, которое отличается быстрым темпом роста и склонностью к раннему метастазированию. В последние годы заболеваемость КМ неуклонно растет: в США ежегодно регистрируется около 1500 новых случаев в год, а в странах Европейского союза – порядка 2500 новых случаев. В Российской Федерации отдельный статистический учет КМ не ведется, однако с учетом численности населения оценочно ожидается порядка 600–700 новых случаев в год. За последние 20 лет частота выявления КМ выросла в 4 раза, что вероятнее всего связано со старением населения и улучшением диагностики [1–3].

Важным открытием в понимании этиологии развития карциномы Меркеля стало выявление в 2008 г. полиомавируса *Merkel cell* группой исследователей под руководством H. Feng et al. [4]. Это позволило разделить КМ на вирус-позитивный и вирус-негативный (УФ-ассоциированный) подтипы с разными молекулярными механизмами, прогнозом и ответом на лечение.

Эпидемиология и факторы риска

Заболеваемость КМ невысока, но в настоящее время во многих странах отмечается ее рост, что связывают со старением населения и лучшей диагностикой. К числу наиболее значимых факторов риска относят хроническое воздействие ультрафиолетового излучения, возраст пациентов (риск значительно увеличивается у людей старше 70 лет), мужской пол и светлый фенотип кожи [5].

Сводные данные по основным эпидемиологическим факторам риска представлены в таблице 1.

Не менее значимым фактором риском является иммуносупрессия, чаще всего наступающая в результате трансплантации органов, ВИЧ-инфекции и гематологических заболеваний. Иммунодефицит не только повышает риск возникновения опухоли, но и ухудшает прогноз, что подтверждается как клиническими наблюдениями, так и литературными данными [6].

Роль различных вариантов иммунодефицита в развитии карциномы Меркеля представлена в таблице 2.

Отмечено, что в районах с высокой солнечной инсоляцией чаще доминирует УФ-ассоциированный путь канцерогенеза, тогда как в других популяциях существенную роль играет вирусный фактор. Такая биологическая неоднородность важна для понимания патогенеза и ожидаемого ответа на терапию.

Таблица 1.

Основные эпидемиологические факторы риска карциномы Меркеля и кратность повышения риска по сравнению с общей популяцией

Фактор риска	Кратность повышения риска КМ в сравнении с общей популяцией
Возраст >70 лет	выше в 5–10 раз
Мужской пол	выше в 2 раза
Светлый фототип кожи (I–II по Фитцпатрику)	выше в 3–4 раза
Хроническое УФ-излучение	выше в 3–5 раз

Таблица 2.

Иммунодефицитные состояния и риск развития КМ

Тип иммунодефицита	Кратность повышения риска КМ в сравнении с общей популяцией
ВИЧ/СПИД	Выше в 2–3 раза
Трансплантация солидных органов	Выше в 5 раз
В-клеточные неоплазии (ХЛЛ, лимфомы)	Выше в 15,7 раз

Патогенез

Выделяют 2 основных пути патогенеза: *MCPyV*-ассоциированный и УФ-индуцированный.

MCPyV-ассоциированный путь

Встречается в 60–80% случаев и реализуется путем интеграции в геном клетки ДНК полиомавируса, что приводит к постоянной экспресии вирусных онкобелков – малого (sT) и большого (LT) Т-антигенов [7]. LT-антиген инактивирует белки ретинобластомы (pRb) и высвобождение транскрипционного фактора E2F, что приводит к нарушению контроля клеточного цикла. Его механизм схематически выглядит так: sT-онкобелок подавляет 4E-BP1 и активирует путь PI3K-AKT-mTOR, тем самым усиливая пролиферацию и блокируя апоптоз [8]. Имеются данные о специфической активации экспрессии MDM2 sT-онкобелком, что приводит к подавлению p53-опосредованной опухолевой супрессии.

Важно отметить, что мутационная нагрузка в вирус-положительных опухолях низкая, в отличие от опухолей, вызванных УФ-излучением.

Вирус-негативный (УФ-ассоциированный) путь

Встречается в 20–40% случаев и реализуется посредством возникновения мутаций в белках-онкосупрессорах TP53 (более 70%) и NOTCH1, а также в ряде случаев в результате мутаций в онкогенах *HRAS/KRAS*. Результатом данных изменений является нарушение клеточного цикла и бесконтрольное деление клеток Меркеля [9–10]. Есть данные о том, что из-за высокой мутационной нагрузки данный подтип КМ лучше отвечает на иммунотерапию [11].

Гистологическая и иммуногистохимическая диагностика

Гистологически КМ относится к группе мелкоклеточных опухолей. Дифференциальный диагноз следует проводить с мелкоклеточным раком легкого и мелкоклеточной меланомой, лимфомой кожи и базальноклеточной карциномой. Для КМ характерны мелкие мономорфные клетки со скудной цитоплазмой, высоким митотическим индексом, частыми некрозами и, нередко, лимфоидной инфильтрацией [12].

Иммуногистохимический профиль включает в себя экспрессию панцитокератинов (AE1/AE3) с перинуклеарным «dot-like» окрашиванием, CK20 (встречается в 80–90%), а также нейроэндокринные маркеры (synaptophysin, chromogranin A, NSE). Показатель Ki-67 часто превышает 50% и коррелирует с агрессировностью опухоли [12–14].

Клиническая картина и стадирование

Карцинома Меркеля чаще возникает в области головы и шеи (примерно в 50% случаев) и конечностях (около 40%). Клинически проявляет себя как быстрорастущий безболезненный узел красного или синюшно-розового цвета, иногда с изъязвлением. Часто (в 30–40%) на момент постановки диагноза у пациента уже имеются метастазы в лимфатические узлы. Также возможно гематогенное распространение, при котором чаще поражаются печень, легкие, кости, головной мозг.

Для определения стадий заболевания используется AJCC 8-й редакции (2017):

- I ст. – узел размером до 2 см, без метастазов;
- II ст. – узел размером более 2 см, без метастазов;
- III ст. – имеется поражение регионарных лимфатических узлов;
- IV ст. – имеются отдаленные метастазы [15].

Прогностические факторы

Прогностические факторы включают в себя клинические, морфологические и молекулярные признаки. Наиболее значимым фактором прогноза является клиническая стадия заболевания, которая коррелирует с пятилетней выживаемостью [16]. Влияние стадии заболевания на пятилетнюю выживаемость отражено в таблице 3.

Имеются также данные о том, что пациенты с иммунодефицитом различного генеза (чаще на фоне ХЛЛ или трансплантации органов) имеют более неблагоприятный прогноз.

К другим факторам, влияющим на общую выживаемость пациентов, относятся возраст старше 70 лет, мужской пол, лимфоваскулярная инвазия. Считается, что при *MCPyV*-позитивном статусе опухоли прогноз более благоприятен [17].

Важное значение имеет также и опухолевое микроокружение. Так, пациенты с высоким содержанием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров (CD8+) в опухоли имеют более благоприятный прогноз [18, 19]. Сводные данные о влиянии клинико-морфологических и молекулярных факторов на выживаемость пациентов приведены в таблице 4.

Таблица 3.

Стадия КМ на момент постановки диагноза и пятилетняя общая выживаемость

Категория на момент диагноза	Доля пациентов, %	Пятилетняя выживаемость, %
I–II стадии заболевания	65	51
Поражение регионарных лимфатических узлов	26	35
Наличие отдаленных метастазов	8	14

Таблица 4.

Прогностические факторы и показатели выживаемости при КМ

Прогностический фактор	Пятилетняя общая выживаемость, %
Возраст	<70 лет: 55–65 ≥70 лет: 40–50
Пол	Женщины: 55–60 Мужчины: 45–50
Лимфоваскулярная инвазия	Отсутствует: 60–70 Присутствует: 30–40
MCPyV-статус	Позитивный: 55–65 Негативный: 35–45

Результаты некоторых исследований позволили обнаружить, что при экспрессии p63 клетками КМ прогноз был менее благоприятным, однако данные по этой проблеме остаются противоречивыми [20, 21].

Подходы к лечению

При местнораспространенном процессе золотым стандартом лечения являются широкое иссечение опухоли с отступами 1-2 см и биопсия сигнального лимфоузла [22]. Если выявляется поражение сигнального лимфоузла, показана лимфодиссекция. Для некоторых групп пациентов (в основном, пожилых), можно рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии на пораженные лимфатические узлы. По данным литературных источников, адъювантная лучевая терапия на ложе опухоли и регионарные лимфатические узлы снижает риск местного рецидива более чем в 2 раза – с 25% до 10% [23].

В настоящее время адъювантная системная терапия не является стандартом лечения при резектабельной карциноме Меркеля и не рекомендуется вне клинических исследований. Это связано с отсутствием убедительных данных о преимуществе адъювантной химиотерапии по общей выживаемости, а также с ее существенной токсичностью, что ограничивает целесообразность применения данной опции после радикального хирургического лечения [24, 25]. В отношении адъювантной иммунотерапии наиболее значимые данные получены в исследовании II фазы ADMEC-O, в котором профилактическое применение ниволумаба после полного удаления опухоли обеспечило численное улучшение безрецидивной выживаемости по сравнению с наблюдением: 85% vs 77% через 1 год и 84% vs 73% через 2 года; при этом абсолютное снижение риска рецидива составило 9% и 10% соответственно [26]. Однако данные по общей выживаемости в этом исследовании остаются незрелыми, а частота нежелательных явлений III–IV степени в группе ниволумаба составила 42% vs 11% в группе наблюдения [27]. Данные обобщены в таблице 5.

Таким образом, адъювантная иммунотерапия при карциноме Меркеля пока рассматривается как перспективный, но еще не окончательно утвержденный подход, применение которого целесообразно прежде всего в рамках клинических исследований.

При метастатическом процессе традиционно использовались режимы, включающие в себя препараты платины и этопозид (EC/EP) – частота объективных ответов при этом составляла до 60% [28, 29]. Но несмотря на это, медиана длительности ответа была короткой – 2,8 мес, что говорит о быстром развитии химиорезистентности у данной группы пациентов. Бóльшую эффективность лечения демонстрирует схема CAV (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин) – частота объективного ответа при ее применении была, по результатам некоторых исследований, выше, чем при применении схемы EC/EP – 57–76%, а медиана длительности ответа составляла 8,3 месяца [30–32]. Однако применение данного режима ограничено высокой токсичностью [33]. Опцией выбора для пожилых и ослабленных пациентов являлось применение топотекана в качестве первой линии лекарственного лечения в связи с удовлетворительной переносимостью данного препарата, однако эффективность такого режима была значительно ниже – частота объективных ответов не превышала 30% [33, 34]. Сравнительная таблица эффективности различных режимов химиотерапии представлена в таблице 6.

Таблица 5.

Результаты исследования ADMEC-O: адъювантная иммунотерапия

Показатель	Выживаемость без прогрессирования, %	Общая выживаемость, %	НЯ III–IV степени, %
Ниволумаб (n=119)	1 год: 85 2 года: 84	1 год: 94 2 года: 94	42
Наблюдение (n=60)	1 год: 77 2 года: 73	1 год: 96 2 года: 92	11

Таблица 6.

Сравнительная таблица режимов химиотерапии первой линии при метастатической КМ

Режим химиотерапии	ЧОО, %	Медиана длительности ответа, мес	мОВ, мес
Платина + этопозид (EC/EP)	55–60	2,8	9
CAV (циклофосфамид + доксорубицин + винкристин)	57–76	8,3	9

В настоящее время предпочтительным методом системного лечения при метастатической КМ признана иммунотерапия, поскольку КМ чувствительна к ингибиторам контрольных точек [35]. Это объясняется высокой экспрессией PD-L1 как на опухолевых клетках, так и опухолевом микроокружении [36].

Авелумаб (анти-PD-L1) был одобрен FDA для пациентов с КМ, имеющих отдаленные метастазы на основании исследования II фазы JAVELIN Merkel 200. В него включались пациенты по крайней мере с одной предшествующей линией лекарственной терапии по поводу метастатического процесса. Участникам вводили авелумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (полный или частичный регресс); на лечение она составила 33% (95% ДИ: 23,3–43,8), при этом полный регресс была достигнут в 11% случаев, а частичный – в 22% случаев. Медиана ОВ составила 12,6 мес, а мВБП – 2,6 мес. Важно отметить, что эффективность лечения не зависела от уровня экспрессии PDL и наличия полиомавируса клеток Меркеля [37].

Пембролизумаб (анти-PD-1) был одобрен для лечения пациентов с метастатической КМ в первой линии на основании исследования II фазы KEYNOTE-017. В исследование были включены пациенты с ранее леченной КМ. Им вводили пембролизумаб в дозе 2 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели. Частота объективных ответов составила 56% как у вирус-позитивных, так и у вирус-негативных пациентов. Медиана общей выживаемости не была достигнута; двух- и трехлетняя ОВ составила 68,7% и 59,4% соответственно. Основные показатели эффективности пембролизумаба были таковы: ЧОО – 56%, мОВ не была достигнута, а мВБП составила 16,8 мес [38].

Применение препарата в первой линии изучалось в исследовании CITN-09 и продемонстрировало ЧОО до 63%, что значительно выше, чем при применении химиотерапии [39].

Сравнительная эффективность химиотерапии и иммунотерапии в первой линии при метастатической карциноме Меркеля представлена ва таблице 7.

Тактика при прогрессировании

Если на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 происходит прогрессирование метастатической карциномы Меркеля, дальнейшая тактика определяется характером такового, предшествующим ответом и общим состоянием пациента. У больных с олигопрогрессированием можно продолжать системную иммунотерапию в сочетании с локальными методами контроля, включая хирургическое удаление прогрессирующих очагов или лучевую терапию, тогда как при генерализованном прогрессировании чаще требуется смена системного подхода [40]. Результаты анализа последующего лечения после неудачи анти-PD-(L)1-терапии свидетельствуют, что повторное применение иммунотерапии в комбинации с другими методами у отдельных пациентов обеспечивало частоту объективного ответа 56% при медиане длительности ответа 20,2 мес. Для сравнения: двойная платиновая химиотерапия давала частоту объективного ответа 67%, но существенно менее продолжительный эффект – медиана длительности ответа в этом случае составляла только 5,0 мес. Это подтверждает гипотезу, что при вторичной резистентности к ингибиторам контрольных точек предпочтение по возможности следует

Таблица 7.

Сравнительная эффективность химиотерапии и иммунотерапии в первой линии при метастатической карциноме Меркеля

Показатель	Химиотерапия	Пембролизумаб (KEYNOTE-017)	Авелумаб (JAVELIN Merkel 200, часть B)
ЧОО, %	20–60	56	39,7
Длительность ответа, мес	2,8	Не достигнута	Не достигнута (54,3 мес наблюдения)
мОВ, мес	9	Не достигнута	20,3
НЯ любой степени, %	98	69	89

отдавать стратегиям, сохраняющим иммунологический контроль заболевания, а цитотоксическую химиотерапию рассматривать преимущественно как опцию быстрого паллиативного контроля опухолевой массы [41].

Наблюдение пациентов

Высокий риск рецидива, особенно в первые 2–3 года после завершения лечения, означает, что пациенты с карциномой Меркеля нуждаются в активном динамическом наблюдении. Согласно рекомендациям NCCN, клинический осмотр с оценкой кожи и пальпацией регионарных лимфатических узлов должен проводиться каждые 3–6 мес в течение первых трех лет, а затем каждые 6–12 мес; методы визуализации в подобных случаях применяются по клиническим показаниям и могут использоваться чаще у больных высокого риска [43]. Отдельное внимание в современных рекомендациях уделяется циркулирующей опухолевой ДНК, которая рассматривается как перспективный инструмент раннего выявления молекулярного рецидива и мониторинга минимальной остаточной болезни. У иммунокомпрометированных пациентов, риск рецидива у которых выше, вполне оправдано более частое наблюдение [44].

Перспективы лечения

Современные исследования в области карциномы Меркеля направлены на преодоление первичной и вторичной резистентности к ингибиторам PD-1/PD-L1, а также на расширение возможностей лечения у пациентов с рецидивным или диссеминированным заболеванием. Наиболее перспективными направлениями считаются комбинированные иммуноонкологические подходы, включающие сочетание ингибиторов контрольных точек с лучевой терапией, новыми иммуномодулирующими агентами, а также с таргетными препаратами.

Таргетная терапия: ингибиторы MDM2

Одним из наиболее перспективных направлений в терапии пациентов с карциномой Меркеля является применение ингибитора *MDM2*. Есть данные о том, что онкопротеины *MCPyV*, особенно малый Т-антиген, специфически активируют экспрессию *MDM2*, что приводит к подавлению *p53*-опосредованной опухолевой супрессии [45, 46]. Это создает уникальную терапевтическую возможность блокирования *MDM2*, что приводит к восстановлению функции *p53* [45, 46].

В исследовании KRT-232-103 (NCT03787602) эффективность ингибитора MDM2 (препарат навтемадлин) оценивалась у больных метастатической карциномой Меркеля с диким типом *TP53*, у которых было отмечено прогрессирование на фоне анти-PD-1/PD-L1-терапии [47]. По предварительным данным, навтемадлин при циклическом приеме по 5 дней в дозе 180 мг каждые 28 дней продемонстрировал подтвержденную частоту объективного ответа 25%, а с учетом неподтвержденных ответов – 38%; при этом частота контроля заболевания составила 63% [48]. Медиана длительности ответа не была достигнута (диапазон 6–16,2+ мес), что превосходит результаты стандартной химиотерапии у данной категории пациентов (см. таблицу 8). Данные по общей выживаемости пока не предоставлены [48].

В настоящее время продолжается исследование, посвященное применению навтемадлина как в монорежиме после неэффективной иммунотерапии, так и в комбинации с авелумабом у пациентов, не получавших ранее анти-PD-1/PD-L1-препараты.

Комбинированные стратегии

Комбинация ниволумаба с ипилимумабом рассматривается как одна из наиболее важных опций для пациентов с метастатической или рецидивной карциномой Меркеля, особенно после неэффективности предшествующей анти-PD-1/PD-L1-терапии. В рандомизированном исследовании II фазы комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом с добавлением стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) или без добавления таковой продемонстрировала клинически значимую активность: у тех больных, кого ранее не лечили системно, объективный ответ был достигнут в 100% случаев, причем полные ответы были зафиксированы у 41%, тогда как у пациентов, которые в прошлом неудачно проходили иммунотерапию, частота объективного ответа составила около 31%. При этом добавление СЛТ не привело к достоверному улучшению эффективности по сравнению с одной лишь комбинацией «ниволумаб+ипилимумаб»: в исследовании не было показано значимого преимущества по частоте объективного ответа между группами с СЛТ и без нее. Эти данные позволяют рассматривать схему «ниволумаб+ипилимумаб» как

Таблица 8.

Результаты исследования KRT-232-103

Параметр	Результат
ЧОО, %	25
Частота контроля заболевания, %	63
Медиана длительности ответа, мес	Не достигнута (диапазон 6–16,2)

разумную стратегию у части больных с рефрактерной КМ, тогда как рутинное добавление СЛТ к данной комбинации пока не имеет убедительно доказанного обоснования и, вероятно, должно обсуждаться индивидуально – прежде всего при олигопрогрессировании или необходимости локального контроля симптомных очагов [49].

Активно изучаются и другие перспективные стратегии лечения карциномы Меркеля. К ним относятся комбинации иммунотерапии с пептидной рецепторной радионуклидной терапией, которая позволяет доставлять радиоактивные изотопы непосредственно к опухолевым клеткам, экспрессирующим соматостатиновые рецепторы [50, 51]. Также разрабатываются биспецифические антитела и Т-клеточные энгейджеры, направленные на одновременное связывание опухолевых антигенов и активацию эффекторных Т-клеток [52]. Отдельное внимание уделяется неоадъювантному и адъювантному применению ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) у пациентов с ранними стадиями высокого риска, что потенциально может снизить частоту рецидивов и улучшить долгосрочные результаты [53, 54]. В целом современный терапевтический ландшафт карциномы Меркеля характеризуется переходом к мультимодальным и персонализированным подходам с использованием биомаркеров, включая статус *TP53*, вирусную нагрузку *MCPyV* и циркулирующую опухолевую ДНК для оптимизации выбора терапии [55].

Заключение

Карцинома Меркеля представляет собой редкую, но крайне агрессивную опухоль кожи, для которой характерны высокая биологическая вариабельность, раннее метастазирование и значительная зависимость прогноза от стадии заболевания. Современные представления о патогенезе КМ позволяют выделить 2 основных молекулярных пути – *MCPyV*-ассоциированный и УФ-индуцированный, что имеет принципиальное значение для понимания опухолевой гетерогенности, прогноза и возможного ответа на лечение. Несмотря на накопление данных о роли хирургического лечения, лучевой терапии, цитостатической химиотерапии и иммунотерапии, именно ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в настоящее время формируют основу системного лечения метастатической КМ. Дальнейшее улучшение результатов лечения карциномы Меркеля, вероятно, связано с более ранней диагностикой, точной стадирование, учетом молекулярных особенностей опухоли и персонализацией терапии с использованием современных иммуноонкологических подходов.

Список литературы

1. *Kohler S., Kerl H.* Neural tumors // World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours / LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A., editors. – Lyon: IARC Press, 2006. – P. 272.

2. *Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., Lachance K. et al.* Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics // J Invest Dermatol. – 2018. – Vol. 138, № 7. – P. 1543–1551.

3. *Hodgson N.C.* Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends // J Surg Oncol. – 2005. – Vol. 89, № 1. – P. 1–4.

4. *Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma // Science. – 2008. – Vol. 319, № 5866. – P. 1096–1100.

5. *Lewis D.J., Sobanko J.F., Etzkorn J.R., Shin T.M., Zhang P.J., Miller C.J.* Merkel cell carcinoma // Dermatol Clin. – 2023. – Vol. 41, № 1. – P. 101–115.

6. The Skin Cancer Foundation. Risk factors for Merkel cell carcinoma [Интернет]. – New York: The Skin Cancer Foundation, 2026 Mar 23 [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://www.skincancer.org/ru/skin-cancer-information/merkel-cell-carcinoma/mcc-risk-factors/

7. *Shuda M., Feng H., Kwun H.J., Rosen S.T., Gjoerup O., Moore P.S., et al.* T antigen mutations are a human tumor–specific signature for Merkel cell polyomavirus // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – Vol. 105, № 42. – P. 16272–16277.

8. *Shuda M., Kwun H.J., Feng H., Chang Y., Moore P.S.* Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator // Cell Host Microbe. – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 439–452.

9. *Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schroder J., Madore J., Wilmott J.S., et al.* UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75, № 24. – P. 5228–5234.

10. *Harms P.W., Vats P., Verhaegen M.E., Robinson D.R., Wu Y.M., Dhanasekaran S.M., et al.* The distinct mutational spectra of Merkel cell polyomavirus–positive and –negative Merkel cell carcinomas // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75, № 23. – P. 4986–4998.

11. *Knepper T.C., Montesion M., Russell J.S., Sokol E.S., Frampton G.M., Miller V.A., et al.* The genomic landscape of Merkel cell carcinoma and clinicogenomic biomarkers of response to immune checkpoint inhibitor therapy // J Immunother Cancer. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 339.

12. *Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I., Karkavelas G., Papadimitriou C.S.* Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell lung carcinoma // Am J Dermatopathol. – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 99–104.

13. *Moll R., Löwe A., Laufer J., Franke W.W.* Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies // Am J Pathol. – 1992. – Vol. 140, № 2. – P. 427–447.

14. *Gould V.E., Moll R., Moll I., Lee I., Schwechheimer K., Franke W.W.* Neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin // Semin Diagn Pathol. – 1984. – Vol. 1, № 3. – P. 233–246.

15. *Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., editors.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. – New York: Springer, 2017.

16. *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. – Vol. 23, № 11. – P. 3564–3571.

17. *Moshiri A.S., Doumani R., Yelistratova L., Blom A., Lachance K., Shinohara M.M., et al.* Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: A more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection // J Invest Dermatol. – 2017. – Vol. 137, № 4. – P. 819–827.

18. *Sihto H., Bohling T., Kavola H., Koljonen V., Salmi M., Jalkanen S., et al.* Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: A population-based study // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 2872–2881.

19. *Paulson K.G., Iyer J.G., Tegeder A.R., Thibodeau R.M., Schelter J., Koba S., 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. – Vol. 29, № 12. – P. 1539–1546.

20. *Asioli S., Righi A., Volante M., Eusebi V., Bussolati G.* p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma // Cancer. – 2007. – Vol. 110, № 3. – P. 640–647.

21. *Lim C.S., Whalley D., Haydu L.E., Guitera P., Thompson J.F., Quinn M.J., et al.* Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma // Ann Surg Oncol. – 2012. – Vol. 19, № 11. – P. 3325–3334.

22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2023. – Plymouth Meeting (PA): NCCN, 2023.

23. *Lewis K.G., Weinstock M.A., Weaver A.L., Otley C.C.* Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma // Arch Dermatol. – 2006. – Vol. 142, № 6. – P. 693–700.

24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2026. – Plymouth Meeting (PA): NCCN, 2026.

25. *Lugowska I., Becker J.C., Grob J.J., Lebbé C., Malvehy J., Del Marmol V., et al.* Merkel-cell carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // ESMO Open. – 2024. – Vol. 9, № 5. – P. 101432.

26. *Lebbé C., Becker J.C., Grob J.J., Malvehy J., Del Marmol V., Pehamberger H., et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): Disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10404. – P. 798–808.

27. Adjuvant nivolumab vs observation for patients with completely resected Merkel cell carcinoma // ASCO Post. – 2023 Aug 10.

28. *Iyer J.G., Blom A., Doumani R., Lewis C., Tarabadkar E.S., Anderson A., et al.* Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma // Cancer Med. – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. 2294–2301.

29. *Voog E., Biron P., Martin J.P., Blay J.Y.* Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol. 85, № 12. – P. 2589–2595.

30. *Poulsen M.* Merkel cell carcinoma: Chemotherapy // Curr Opin Oncol. – 2005. – Vol. 17, № 2. – P. 173–177.

31. *Tarabadkar E.S., Thomas H., Blom A., Parvathaneni U., Bhatia S., Nghiem P.* Clinical benefits of combination chemotherapy versus immunotherapy and sequential treatment in Merkel cell carcinoma // Future Oncol. – 2019. – Vol. 15, № 27. – P. 3107–3117.

32. *Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z., Alam M., Andersen J.S., Blitzblau R., et al.* Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J Natl Compr Canc Netw. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 742–774.

33. American Cancer Society. Chemotherapy for Merkel cell carcinoma: [Электронный ресурс]. – URL: https://www.cancer.org. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2023. – Дата обращения: 2026 May 22.

34. Merkel Cell Carcinoma Institute. Chemotherapy for Merkel cell carcinoma [Интернет]. – [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://merkelcell.org/treatment/chemotherapy/

35. *Tai P.T., Yu E., Winquist E., Hammond A., Stitt L., Tonita J.* Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases // J Clin Oncol. – 2000. – Vol. 18, № 12. – P. 2493–2499.

36. *Lipson E.J., Vincent J.G., Loyo M., Kagohara L.T., Luber B.S., Wang H., et al.* PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival // Cancer Immunol Res. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 54–63.

37. *Stropp U., Penttinen J., Dancing C.J., Becker J.C., Cowey C.L., Nghiem P., 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 // Br J Cancer. – 2022. – Vol. 126, № 10. – P. 1421–1430.

38. *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 // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1374–1385.

39. *Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., de Boer J.P., Kudchadkar R.R., et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 22. – P. 2476–2487.

40. *Becker J.C., Eigentler T., Frerich B., Gambichler T., Grabbe S., Höller U., et al.* Clinical questions of guidelines for Merkel cell carcinoma 2025 // J Dermatol. – 2025. – Vol. 52, № 5. – P. e123–e132.

41. *Mo J., Barker C.A., Wong M.K.K., Boland G.M., Cohen J.V., Parvathaneni U., et al.* Clinical outcomes and management following progressive disease with anti-PD-(L)1 therapy in patients with advanced Merkel cell carcinoma // Eur J Cancer. – 2025. – Vol. 220. – P. 115358.

42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2025 [Электронный ресурс]. – URL:https://merkelcell.org/wp content/uploads/2025/06/NCCN_MCC_2025Guidelines.pdf

43. *Akaike K., Bhatia S., Brohl A.S., Busam K.J., Conic R.Z., Cowey C.L., et al.* Merkel cell carcinoma, version 1.2024, featured updates to the NCCN Guidelines // J Natl Compr Canc Netw. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. e240002.

44. Natera, Inc. NCCN strengthens guidance on ctDNA in colon cancer, rectal cancer and Merkel cell carcinoma [Интернет]. – San Carlos (CA): Natera, 2025 Feb 9 [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://www.natera.com

45. *Verhaegen M.E., Mangelberger D., Harms P.W., Eberl M., Wilbert D.M., Meireles J., et al.* Merkel cell polyomavirus small T antigen promotes pro-glycolytic metabolic perturbations required for transformation // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. e1005223.

46. *Park D.E., Cheng J., Berrios C., Montero J., Cortés-Cros M., Ferretti S., et al.* Dual inhibition of MDM2 and MDM4 in virus-positive Merkel cell carcinoma enhances the p53 response // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 116, № 3. – P. 1027–1032.

47. National Cancer Institute. Navtemadlin (KRT-232) with or without anti-PD-1/anti-PD-L1 for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03787602 [Интернет]. – Bethesda (MD): National Library of Medicine, updated 2025 Aug 19 [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787602

48. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Sharfman W.H., Kudchadkar R.R., Brohl A.S., et al.* Navtemadlin (KRT-232) activity after failure of anti-PD-1/L1 therapy in patients with TP53WT Merkel cell carcinoma (MCC) // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 16_suppl. – P. 9506.

49. *Kim C., Almhanna K., Sidiqi M.H., Deutsch J.S., Bhatia S., Barthel R.V., 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. – Vol. 400, № 10357. – P. 1008–1019.

50. *Sandhu S., et al.* GoTHAM trial: Avelumab in combination with peptide receptor radionuclide therapy or external beam radiotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma [Интернет]. – Melbourne: MASC Trials, 2023 [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://www.masc.org.au/new-therapy-rare-cancer/

51. National Cancer Institute. Phase II study of peptide receptor radionuclide therapy in combination with immunotherapy for patients with Merkel cell cancer – Bethesda (MD): National Cancer Institute [дата обращения: 2026 May 22]. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials/disease/merkel-cell/treatment

52. Advanced Merkel Cell Carcinoma Pipeline Insight 2025: Emerging therapies and targeted agents [Интернет]. – DelveInsight, 2025 [дата обращения: 2026 May 22]. – Доступно по: https://www.linkedin.com/pulse/advanced-merkel-cell-carcinoma-pipeline-insight-2025-emerging-bora-ftbqc

53. *Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., de Boer J.P., Kudchadkar R.R., et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 22. – P. 2476–2487.

54. Adjuvant pembrolizumab in resected Merkel cell carcinoma shows improved distant metastasis-free survival – ecancer, 2025 Oct 20 [дата обращения: 2026 May 22]. – [Электронный ресурс]. – URL: https://ecancer.org/en/video/12525

55. Merkel Cell Carcinoma: Evolving therapeutics, continued challenges // Head Neck. – 2025. – Vol. 47, № 3. – P. e70054.

References

1. *Kohler S., Kerl H.* Neural tumors. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006: 272.

2. *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 Invest Dermatol. 2018; 138(7): 1543-1551.

3. *Hodgson N.C.* Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. J Surg Oncol. 2005; 89(1): 1-4.

4. *Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science. 2008; 319(5866): 1096-1100.

5. *Lewis D.J., Sobanko J.F., Etzkorn J.R., Shin T.M., Zhang P.J., Miller C.J.* Merkel cell carcinoma. Dermatol Clin. 2023; 41(1): 101-115.

6. The Skin Cancer Foundation. Risk factors for Merkel cell carcinoma [Internet]. New York: The Skin Cancer Foundation; 2026 Mar 23 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL: https://www.skincancer.org/ru/skin-cancer-information/merkel-cell-carcinoma/mcc-risk-factors/

7. *Shuda M., Feng H., Kwun H.J., Rosen S.T., Gjoerup O., Moore P.S., et al.* T antigen mutations are a human tumor–specific signature for Merkel cell polyomavirus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(42): 16272-16277.

8. *Shuda M., Kwun H.J., Feng H., Chang Y., Moore P.S.* Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. Cell Host Microbe. 2011; 9(6): 439-452.

9. *Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schroder J., Madore J., Wilmott J.S., et al.* UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res. 2015; 75(24): 5228-5234.

10. *Harms P.W., Vats P., Verhaegen M.E., Robinson D.R., Wu Y.M., Dhanasekaran S.M., et al.* The distinct mutational spectra of Merkel cell polyomavirus–positive and –negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res. 2015; 75(23): 4986-4998.

11. *Knepper T.C., Montesion M., Russell J.S., Sokol E.S., Frampton G.M., Miller V.A., et al.* The genomic landscape of Merkel cell carcinoma and clinicogenomic biomarkers of response to immune checkpoint inhibitor therapy. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 339.

12. *Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I., Karkavelas G., Papadimitriou C.S.* Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell lung carcinoma. Am J Dermatopathol. 2006; 28(2): 99-104.

13. *Moll R., Löwe A., Laufer J., Franke W.W.* Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J Pathol. 1992; 140(2): 427-447.

14. *Gould V.E., Moll R., Moll I., Lee I., Schwechheimer K., Franke W.W.* Neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin. Semin Diagn Pathol. 1984; 1(3): 233-246.

15. *Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., editors.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

16. *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.

17. *Moshiri A.S., Doumani R., Yelistratova L., Blom A., Lachance K., Shinohara M.M., et al.* Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: A more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. J Invest Dermatol. 2017; 137(4): 819-827.

18. *Sihto H., Bohling T., Kavola H., Koljonen V., Salmi M., Jalkanen S., et al.* Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: A population-based study. Clin Cancer Res. 2012; 18(10): 2872-2881.

19. *Paulson K.G., Iyer J.G., Tegeder A.R., Thibodeau R.M., Schelter J., Koba S., 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.

20. *Asioli S., Righi A., Volante M., Eusebi V., Bussolati G.* p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. Cancer. 2007; 110(3): 640-647.

21. *Lim C.S., Whalley D., Haydu L.E., Guitera P., Thompson J.F., Quinn M.J., et al.* Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012; 19(11): 3325-3334.

22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2023. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2023.

23. *Lewis K.G., Weinstock M.A., Weaver A.L., Otley C.C.* Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol. 2006; 142(6): 693-700.

24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2026. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2026.

25. *Lugowska I., Becker J.C., Grob J.J., Lebbé C., Malvehy J., Del Marmol V., et al.* Merkel-cell carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open. 2024; 9(5): 101432.

26. *Lebbé C., Becker J.C., Grob J.J., Malvehy J., Del Marmol V., Pehamberger H., et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): Disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2023; 402(10404): 798-808.

27. Adjuvant nivolumab vs observation for patients with completely resected Merkel cell carcinoma. ASCO Post. 2023 Aug 10.

28. *Iyer J.G., Blom A., Doumani R., Lewis C., Tarabadkar E.S., Anderson A., et al.* Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016; 5(9): 2294-2301.

29. *Voog E., Biron P., Martin J.P., Blay J.Y.* Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer. 1999; 85(12): 2589-2595.

30. *Poulsen M.* Merkel cell carcinoma: Chemotherapy. Curr Opin Oncol. 2005; 17(2): 173-177.

31. *Tarabadkar E.S., Thomas H., Blom A., Parvathaneni U., Bhatia S., Nghiem P.* Clinical benefits of combination chemotherapy versus immunotherapy and sequential treatment in Merkel cell carcinoma. Future Oncol. 2019; 15(27): 3107-3117.

32. *Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z., Alam M., Andersen J.S., Blitzblau R., et al.*Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(6): 742-774.

33. American Cancer Society. Chemotherapy for Merkel cell carcinoma [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2023 [cited 2026 May 22]. Available from: https://www.cancer.org.

34. Merkel Cell Carcinoma Institute. Chemotherapy for Merkel cell carcinoma [Internet]. [cited 2026 May 22]. Available from: https://merkelcell.org/treatment/chemotherapy/

35. *Tai P.T., Yu E., Winquist E., Hammond A., Stitt L., Tonita J.* Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases. J Clin Oncol. 2000; 18(12): 2493-2499.

36. *Lipson E.J., Vincent J.G., Loyo M., Kagohara L.T., Luber B.S., Wang H., et al.* PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. Cancer Immunol Res. 2013; 1(1): 54-63.

37. *Stropp U., Penttinen J., Dancing C.J., Becker J.C., Cowey C.L., Nghiem P., 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. Br J Cancer. 2022; 126(10): 1421-1430.

38. *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. Lancet Oncol. 2016; 17(9): 1374-1385.

39. *Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., de Boer J.P., Kudchadkar R.R., et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. J Clin Oncol. 2020; 38(22): 2476-2487.

40. *Becker J.C., Eigentler T., Frerich B., Gambichler T., Grabbe S., Höller U., et al.* Clinical questions of guidelines for Merkel cell carcinoma 2025. J Dermatol. 2025; 52(5): e123-e132.

41. *Mo J., Barker C.A., Wong M.K.K., Boland G.M., Cohen J.V., Parvathaneni U., et al.* Clinical outcomes and management following progressive disease with anti-PD-(L)1 therapy in patients with advanced Merkel cell carcinoma. Eur J Cancer. 2025; 220: 115358.

42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 Apr 18 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://merkelcell.org/wp-content/uploads/2025/06/NCCN_MCC_2025Guidelines.pdf.

43. *Akaike K., Bhatia S., Brohl A.S., Busam K.J., Conic R.Z., Cowey C.L., et al.* Merkel cell carcinoma, version 1.2024, featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22(1): e240002.

44. Natera, Inc. NCCN strengthens guidance on ctDNA in colon cancer, rectal cancer and Merkel cell carcinoma [Internet]. San Carlos (CA): Natera; 2025 Feb 9 [cited 2026 May 22]. Available from: https://www.natera.com.

45. *Verhaegen M.E., Mangelberger D., Harms P.W., Eberl M., Wilbert D.M., Meireles J., et al.* Merkel cell polyomavirus small T antigen promotes pro-glycolytic metabolic perturbations required for transformation. PLoS Pathog. 2015; 11(11): e1005223.

46. *Park D.E., Cheng J., Berrios C., Montero J., Cortés-Cros M., Ferretti S., et al.* Dual inhibition of MDM2 and MDM4 in virus-positive Merkel cell carcinoma enhances the p53 response. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116(3): 1027-1032.

47. National Cancer Institute. Navtemadlin (KRT-232) with or without anti-PD-1/anti-PD-L1 for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03787602. Bethesda (MD): National Library of Medicine; updated 2025 Aug 19 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787602.

48. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Sharfman W.H., Kudchadkar R.R., Brohl A.S., et al.* Navtemadlin (KRT-232) activity after failure of anti-PD-1/L1 therapy in patients with TP53WT Merkel cell carcinoma (MCC). J Clin Oncol. 2022; 40(16_suppl): 9506.

49. *Kim C., Almhanna K., Sidiqi M.H., Deutsch J.S., Bhatia S., Barthel R.V., 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.

50. *Sandhu S., et al.* GoTHAM trial: Avelumab in combination with peptide receptor radionuclide therapy or external beam radiotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. Melbourne: MASC Trials; 2023 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://www.masc.org.au/new-therapy-rare-cancer/

51. National Cancer Institute. Phase II study of peptide receptor radionuclide therapy in combination with immunotherapy for patients with Merkel cell cancer. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials/disease/merkel-cell/treatment

52. Advanced Merkel Cell Carcinoma Pipeline Insight 2025: Emerging therapies and targeted agents. DelveInsight; 2025 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://www.linkedin.com/pulse/advanced-merkel-cell-carcinoma-pipeline-insight-2025-emerging-bora-ftbqc.

53. *Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., de Boer J.P., Kudchadkar R.R., et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. J Clin Oncol. 2020; 38(22): 2476-2487.

54. Adjuvant pembrolizumab in resected Merkel cell carcinoma shows improved distant metastasis-free survival. ecancer; 2025 Oct 20 [cited 2026 May 22]. [Available from]. – URL https://ecancer.org/en/video/12525.

55. Merkel Cell Carcinoma: Evolving therapeutics, continued challenges. Head Neck. 2025; 47(3): e70054.