



Merkelcelcarcinoom op de zonbedekte huid: tasten in het duister

F.M. Bruins¹, A.L. Amir², M.J. Boers-Sonderen³, J.E.M. Werner⁴, E.M. Zwijnenburg⁵, M.M. van Rossum⁶, S.F.K. Lubeek⁶

Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame en agressieve neuro-endocriene tumor met een stijgende incidentie wereldwijd. MCC wordt beschouwd als een oncologisch noodgeval waarbij spoedige multidisciplinaire beoordeling en beleidsbepaling geïndiceerd is, bij voorkeur in één van de aangewezen expertisecentra. De exacte etiologie van MCC is niet geheel opgehelderd. Enerzijds is er een relatie aangetoond met ultraviolet (UV) blootstelling, anderzijds met het Merkelcel Polyomavirus (MCPyV). Studies laten zien dat het merendeel (circa 80%) van de MCC in Europa en Noord-Amerika geassocieerd zijn met het MCPyV. Alhoewel beide vormen agressief zijn, lijken er in de literatuur aanwijzingen te zijn dat virus-positieve MCC een betere prognose hebben vergeleken met UV-gerelateerde (virus-negatieve) MCC. Hiermee zou de MCPyV status als prognostische factor kunnen dienen. Momenteel bestaat er echter nog geen betrouwbare methode om in de dagelijkse praktijk virus-positieve van virus-negatieve MCC te onderscheiden. Toekomstig onderzoek naar de associatie tussen MCPyV status en klinische uitkomsten van patiënten met MCC zal moeten uitwijzen of en hoe de diagnostiek naar MCPyV in de klinische praktijk ingezet kan worden.

CASUS

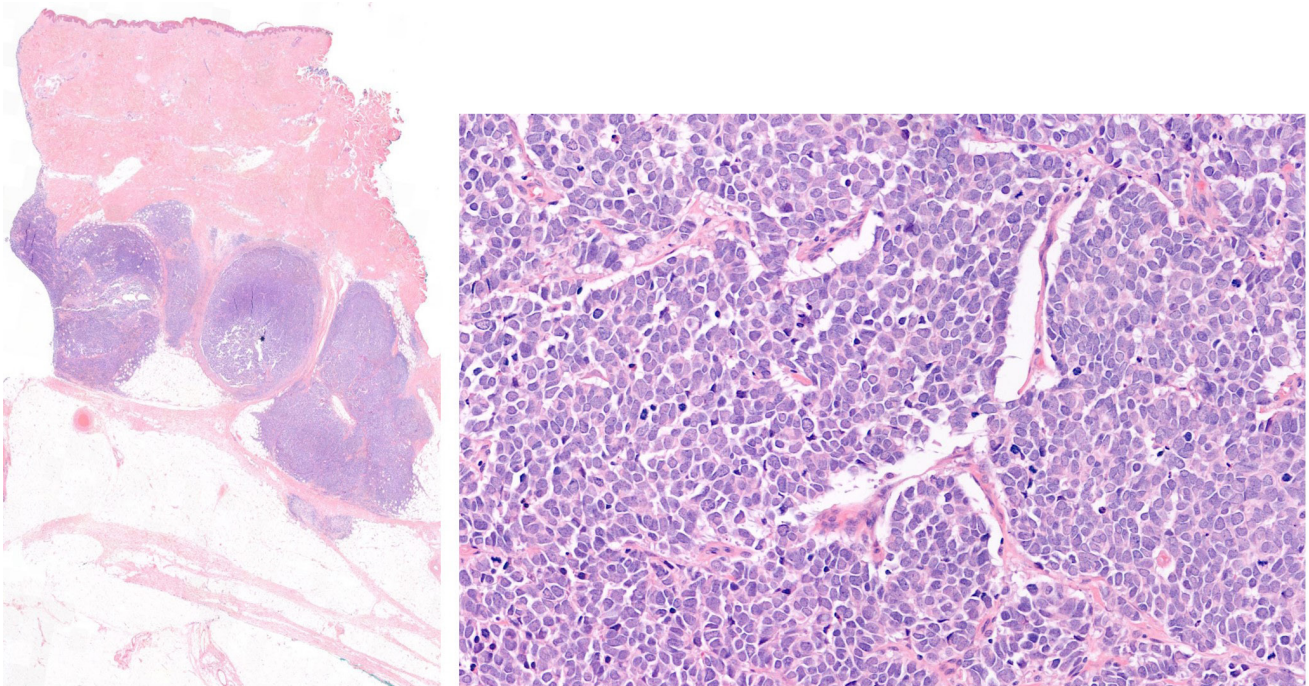
Een 62-jarige patiënt werd door een perifeer chirurg verwezen met een verdenking op een vaatmalformatie op de bil links. Er was sprake van een zwelling die sinds 8-9 maanden langzaam groter werd. De plek deed geen pijn, maar gaf wel irritatie bij zitten en druk van de broekriem. Elders werd een echo en aanvullend MRI verricht, waarbij het beeld suggestief was voor een oppervlakkige veneuze malformatie. Bij presentatie op onze polikliniek zagen wij ter hoogte van de linker bil een multinodulaire subcutane afwijking van 10x10cm die deels vast en deels weker aanvoelde (figuur 1). Inguinaal links werd een vergrote lymfeklier gepalpeerd. Er werd een naaldbiopt afgenomen ter plaatse van de linker bil, waarin een *small blue round cell* tumor werd gezien met *dot-like* expressie van cytokeratine (CK)20 en expressie van neuro-endocriene markers, goed passend bij een merkelcelcarcinoom (MCC). Een PET-CT liet een sterke verdenking op een lymfekliermetastase inguinaal links zien, maar geen aanwijzingen voor metastasen op afstand. Via de oncologisch chirurg werd een resectie van de primaire tumor en een lymfeklierdissectie inguinaal links verricht. Histopathologie liet een dermale en subcutane localisatie van MCC zien (diameter circa 7cm), zeer focaal irradicaal in het zijsnijvlak (figuur 2). Geen van 9 verwijderde lymfeklieren, inclusief de PET avide lymfeklier, liet metastase zien. Er werd gestart met adjuvante radiotherapie (54/45 Gy in 18 fracties)



Figuur 1. Klinisch beeld. Bij eerste presentatie op de polikliniek wordt ter hoogte van de linker bil een multinodulaire subcutane afwijking van 10x10cm gezien die deels vast en deels weker aanvoelde.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
³ Medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen
⁴ Chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Radboudumc, Nijmegen
⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Histologisch beeld. Het weefsel laat een *small blue round cell tumor* zien, bestaande uit dermaal en subcutaan gelegen velden van monomorfe, cellen met weinig cytoplasma en ronde tot hoekiger kernen met kernmolding en donker, fijn granulair chromatine zonder nucleoli.

op het primaire tumorbed, waarna patiënt intensief vervolgd werd door dermatoloog, chirurg en radiotherapeut. Een PET-CT na 6 maanden toonde geen aanwijzingen voor metastasen op afstand, echter een volgende PET-CT toonde 11 maanden na diagnose een solitaire laesie in het corpus van de pancreas. Een punctie van deze laesie liet een beeld zien passend bij een metastase van het MCC. Er werd behandeling gestart met immuuntherapie (avelumab) waarmee 3 maanden na start een complete respons werd gezien.

BESPREKING

Het MCC is een zeldzame en agressieve neuro-endocriene tumor met een stijgende incidentie wereldwijd. [1] Deze vorm van huidkanker ontstaat voornamelijk bij ouderen (gemiddelde leeftijd bij diagnose circa 70-75 jaar) en vaker bij mannen dan bij vrouwen. [2] Ook ontstaat het vaker in immuungecompromiteerde patiënten, zoals post-transplantatie patiënten, patiënten met een hiv-infectie of een hematologische maligniteit. [2] Het MCC ontwikkelt zich doorgaans als een snel groeiende, pijnloze, stevige, rood- tot paarse nodulaire cutane tumor met een glad glanzend oppervlak, maar kan zich ook subcutaan presenteren, zoals in deze casus. [2,3] De voorkeurslocaties zijn het hoofd-halsgebied (29-44%) en de ledematen (37-45%), terwijl minder dan 5-10% van de MCC ontstaat op deels- of volledig zonbedekte huid zoals abdomen, bovenbenen, behaarde hoofd of nates. [4]

De diagnose MCC wordt doorgaans gesteld door middel van histopathologische bevestiging met een stansbiopt. [4] De histologie laat een *small blue round cell tumor* zien, bestaande uit dermaal gelegen groepen, velden en/of strengen van monomorfe, cellen met weinig cytoplasma

en ronde tot hoekiger kernen met 'kernmolding' en donker (blauw), fijn granulair chromatine zonder nucleoli (figuur 2). Er worden veel mitosen en apoptotische cellen gezien. [4,5] Immunohistochemische kleuringen op CK20 en neurofilament kunnen helpen het te onderscheiden van andere maligniteiten, zoals een cutane metastase van kleincellig longcarcinoom. [4,5] Gezien de aanzienlijke kans op metastasering wordt tevens stadiëring aanbevolen middels een (PET-) CT, eventueel aangevuld met echografisch onderzoek van het aangrenzend klierstation. [4] Behandeling van de primaire tumor bestaat bij voorkeur uit excisie met 1cm marge, meestal gevolgd door adjuvante radiotherapie. [2,4] Het valt te overwegen een schildwachtklierprocedure te verrichten bij alle patiënten waarbij er geen sprake is van klinisch pathologisch vergrote lymfeklieren of metastasen op afstand, hoewel over de klinische consequenties nog geen consensus bestaat. [4] Als er sprake is van regionale lymfekliermetastase(n) wordt geadviseerd om een lymfeklierdissectie gevolgd door postoperatieve radiotherapie danwel primaire radiotherapie te verrichten. [2] Bij op afstand gemetastaseerde ziekte is avelumab (anti-PD-L1) in Nederland momenteel de enige geregistreerde vorm van systemische behandeling voor patiënten met MCC. Ondanks de toegenomen therapeutische mogelijkheden, blijft de kans dat patiënten overlijden aan MCC aanzienlijk met een 5-jaars overleving van gelokaliseerde ziekte variërend van 48-63%, met lagere 5-jaars overleving bij regionale- en afstandsmetastasen (35,4% respectievelijk 13,5%). [4] Patiënten met een grotere tumor, regionale- of afstandsmetastasen, mannelijk geslacht, tumor locatie in het hoofd-halsgebied en gebruik van immunosuppressiva hebben een slechtere prognose. [2,4] Na behandeling wordt periodieke follow-up aanbevolen gedurende minimaal vijf jaar in afbouwende frequen-

tie. Gezien het agressieve karakter wordt MCC beschouwd als een oncologisch noodgeval en is spoedige multidisciplinaire beoordeling en beleidsbepaling geïndiceerd, bij voorkeur in (overleg met) één van de vijf expertisecentra in Nederland (Radboudumc, ErasmusMC, MaastrichtUMC+, UMC Groningen of Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis). [4,6]

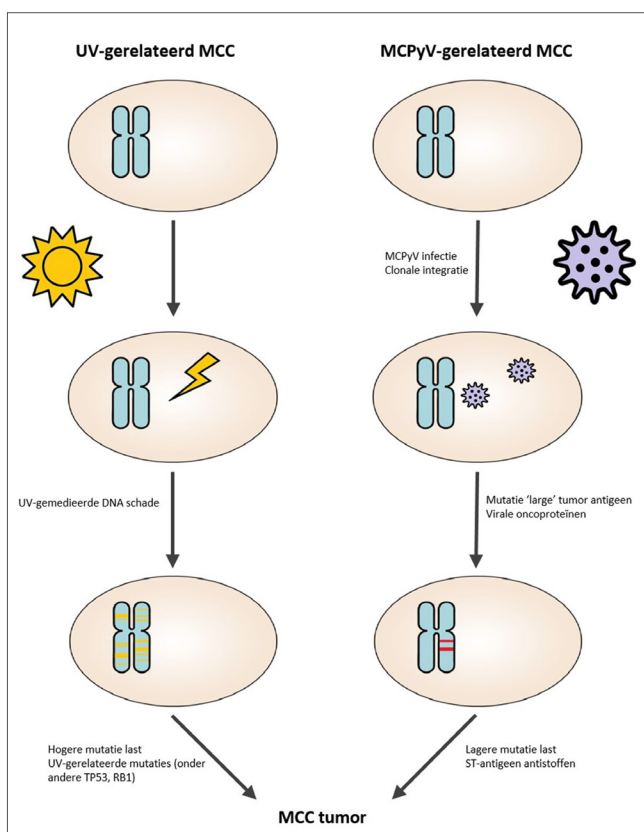
ETIOLOGIE: ULTRAVIOLET VERSUS MERKELCEL POLYOMAVIRUS GERELATEERD MERKELCEL CARCINOOM

De exacte etiologie van MCC is niet geheel opgehelderd. Enerzijds is er een relatie aangetoond met ultraviolet (UV) blootstelling, anderzijds met het Merkelcel Polyomavirus (MCPyV) (figuur 3). De relatie met UV blootstelling wordt onderschreven door het feit dat MCC vaak ontstaat op de zonbeschenen huid, vaker voorkomt in gebieden met een hoge UV-index en gepaard gaat met andere vormen van huidmaligniteiten die gerelateerd zijn aan UV-straling. [3] De UV-straling leidt tot mutaties van diverse tumor suppressor genen, zoals retinoblastoom-1 (*RB1*) en tumor protein 53 (*TP53*),

en juist tot activatie van de phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) pathway, hetgeen kan resulteren in het ontstaan van MCC. [7] Anderzijds wordt het MCPyV ook beschreven als vermeende veroorzaker van (een deel van de) MCC, wat waarschijnlijk vooral van belang is bij het ontstaan van MCC op (ook) de zonbedekte huid, zoals in onze casus. [7] De associatie tussen het MCPyV en het MCC werd voor het eerst beschreven in 2008, toen werd vastgesteld dat 80% van de MCC monsters positief waren voor het MCPyV. [8] Dit virus wordt gedurende het leven verkregen en leidt tot een vaak levenslange latente infectie. De seroprevalentie van het MCPyV in volwassenen tussen de 60-69 jaar is circa 81% en neemt toe met de leeftijd. [9] Ondanks deze hoge prevalentie ontwikkelt slechts een zeer klein percentage van de populatie een MCC. De exacte rol van het virus hierin is nog niet geheel duidelijk.

Het MCPyV virus is opgebouwd uit een circulair dubbelstrengs DNA genoom, welke onderverdeeld is in zogeheten vroege en late regio's. [7] De vroege genen coderen onder andere voor twee oncoproteïnen, namelijk het 'large' tumor antigeen en 'small' tumor antigeen. De late genen coderen onder andere voor de eiwitten viral protein 1 (*VP1*), betrokken bij binding aan en binnendringen van de gastheer cel, en *VP2*, wat de virulentie van het virus versterkt. [7] Er wordt gedacht dat twee mutaties in het MCPyV kunnen leiden tot MCC. Een eerste mutatie zorgt voor clonale integratie van het virus DNA in het gastheergenoom. Een tweede mutatie van het 'large' tumor antigeen resulteert in toegenomen vorming van de virale oncoproteïnen. Deze oncoproteïnen zorgen onder andere voor afname van celcyclusregulatie, waardoor cel proliferatie toeneemt. Hiermee verandert het natuurlijke gedrag van het virus van replicatie naar clonale integratie en tumorigenese, wat uiteindelijk leidt tot het ontstaan van een MCC. [2,7] Beide mutaties zijn zeldzaam, wat zou kunnen verklaren waarom maar een zeer klein percentage een MCC ontwikkelt ondanks de hoge prevalentie van MCPyV infecties. [7]

De meeste studies laten zien dat het merendeel (circa 80%) van de MCC in Europa en Noord-Amerika geassocieerd zijn aan het MCPyV (virus-positieve) MCC, terwijl dit in Australië juist omgekeerd is, met circa 70-80% UV-gerelateerde (virus-negatieve) MCC. [10] Daarnaast wordt gezien dat het MCPyV een minder grote rol heeft bij het ontstaan van MCC in immuungecompromiteerde patiënten. [11] Onderzoek heeft laten zien dat verschillende UV-geïnduceerde mutaties gevonden in MCPyV-negatieve MCC niet worden geïdentificeerd in MCPyV-positieve MCC. [12] Daarnaast heeft het UV-gerelateerd (virus-negatieve) MCC een veel hogere mutatie last ten opzichte van MCPyV-positieve MCC. [13] Alhoewel beide vormen van MCC agressief zijn, lijken er in de literatuur aanwijzingen te zijn dat virus-positieve tumoren een betere prognose hebben vergeleken met UV-gerelateerd (virus-negatieve) MCC. [7,14] De reden hiervoor is niet opgehelderd, maar mogelijk liggen de hogere mutatie last en de type mutaties (onder andere *TP53* en *RB* mutaties), die vaker gevonden worden in virus-negatieve MCC, hieraan ten grondslag. [7] Hiermee zou de MCPyV status potentieel als prognostische factor kunnen dienen bij patiënten met een MCC. [15]



Figuur 3. Merkelcelcarinoom (MCC) tumorigenese. Twee pathways worden onderscheiden: ultraviolet (UV-) versus Merkelcel Polyomavirus (MCPyV)-gerelateerd. In het virus-negatieve (UV-gerelateerde) MCC leidt UV-straling tot mutaties van diverse tumor suppressor genen, resulterend in een MCC met een hoge mutatie last. Bij het virus-gerelateerde MCC vindt infectie plaats met het MCPyV. Twee mutaties in het MCPyV leiden vervolgens tot het ontstaan van een MCC: een eerste mutatie zorgt voor clonale integratie van het virus DNA in het gastheergenoom, een tweede mutatie van het 'large' tumor antigeen resulteert in toegenomen vorming van de virale oncoproteïnen, leidend tot tumorigenese.

Momenteel bestaat er echter nog geen betrouwbare methode om in de dagelijkse praktijk virus-negatieve van virus-positieve MCC te onderscheiden met immunohistochemie of moleculaire analyse. [4,13] Serologisch kunnen er bij diagnose en gedurende follow-up MCPyV oncoproteïne (ST-antigeen) antistoffen bepaald worden, dit heeft momenteel echter nog geen plaats in de standaard zorg van patiënten met MCC. [15] Toekomstig onderzoek naar de associatie tussen MCPyV status en klinische uitkomsten van patiënten met MCC zal moeten uitwijzen of en hoe de diagnostiek naar MCPyV in de klinische praktijk ingezet kan worden. [4,7]

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom - merkelcel polyomavirus – ultraviolet - huidkanker

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstrengeling.

LITERATUUR

1. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer*. 2018;94:47-60.
2. Zwijnenburg EM, Lubeek SFK, Werner JEM, Amir AL, Weijs WLJ, Takes RP, et al. Merkel cell carcinoma: New Trends. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
3. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-81.
4. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, 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;171:203-31.
5. Stanoszek LM, Chan MP, Palanisamy N, Carskadon S, Siddiqui J, Patel RM, et al. Neurofilament is superior to cytokeratin 20 in supporting cutaneous origin for neuroendocrine carcinoma. *Histopathology*. 2019;74(3):504-13.
6. Erkende expertisecentra voor zeldzame aandoeningen. 2022 [Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2022/10/03/publicatieoverzicht-van-erkende-expertisecentra-voor-zeldzame-aandoeningen-eczaz>].
7. Yang A, Wijaya WA, Yang L, He Y, Cen Y, Chen J. The impact of Merkel cell polyomavirus positivity on prognosis of merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1020805.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100.
9. Tolstov YL, Knauer A, Chen JG, Kensler TW, Kingsley LA, Moore PS, et al. Asymptomatic primary Merkel cell polyomavirus infection among adults. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1371-80.
10. Silling S, Kreuter A, Gambichler T, Meyer T, Stockfleth E, Wieland U. Epidemiology of Merkel Cell Polyomavirus Infection and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24).
11. Ferrándiz-Pulido C, Gómez-Tomás A, Llombart B, Mendoza D, Marcoval J, Piaserico S, et al. Clinicopathological features, MCPyV status and outcomes of Merkel cell carcinoma in solid-organ transplant recipients: a retrospective, multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1991-2001.
12. Donizy P, Wróblewska JP, Dias-Santagata D, Woznica K, Biecek P, Mochel MC, et al. Merkel Cell Carcinoma of Unknown Primary: Immunohistochemical and molecular analyses reveal distinct UV-signature/MCPyV-negative and high immunogenicity/MCPyV-positive profiles. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
13. Starrett GJ, Thakuria M, Chen T, Marcelus C, Cheng J, Nomburg J, et al. Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma. *Genome Med*. 2020;12(1):30.
14. Harms KL, Zhao L, Johnson B, Wang X, Carskadon S, Palanisamy N, et al. Virus-positive Merkel cell carcinoma is an independent prognostic group with distinct predictive biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2021;27(9):2494-504.
15. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, Simonson WT, Lisberg A, Ritter D, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer*. 2017;123(8):1464-74.

CORRESPONDENTIEADRES

Finola Bruins

E-mail: finola.bruins@radboudumc.nl