



Merkelcelcarcinoom

A.C.J. van Akkooi

ETIOLOGIE EN EPIDEMIOLOGIE

Merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame neuro-endocriene huidmaligniteit. De exacte etiologie is vooralsnog niet geheel opgehelderd, echter er is wel een duidelijke relatie aangetoond met immuunsuppressie en UV-blootstelling. Het is een ziekte die vooral bij ouderen voorkomt (gemiddelde leeftijd circa 70-75 jaar). De stijgende incidentie (inmiddels circa 150-200/jaar in Nederland) is waarschijnlijk het gevolg van twee oorzaken: de vergrijzing enerzijds en anderzijds een betere diagnostiek (figuur 1).

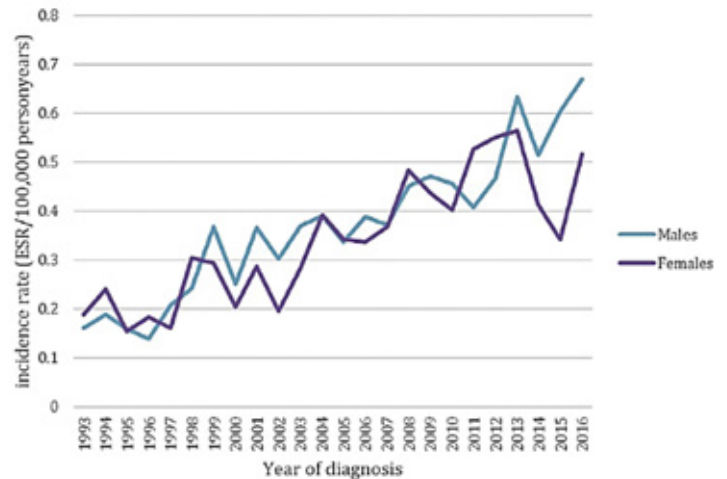
Het Merkelcel Polyomavirus (MCV) is een mogelijke veroorzaker, hoewel het exacte causale verband moeten worden opgehelderd, aangezien MCV endemisch is bij grote aantallen van de bevolking, terwijl er slechts weinigen een MCC ontwikkelen. Er wordt daarom gesproken over UV- of MCV-varianten van MCC. In Europa en Noord-Amerika is 80% MCV-gerelateerd, terwijl in Australië juist 80% UV-gerelateerd blijkt. [1-4]

PROGNOSE

De prognose van het MCC hangt uiteraard af van het stadium. Vanwege de onbekendheid van het MCC is er weleens ten onrechte gesuggereerd dat alle MCC een slechte prognose kennen, maar dat blijkt niet waar. Stadium I MCC-patiënten (beperkte lokale tumor, zonder uitzaaiingen) hebben een kleine kans op MCC-sterfte, echter vanwege de hoge leeftijd waarop deze tumor zich presenteren, is de kans op niet-MCC-sterfte ook groot. [5] Het risico op sterfte neemt toe met de grootte (diameter) van de tumoren en als er sprake van lymfogene en hematogene verspreiding. Aangezien er nogal eens sprake is van delay in het stellen van de juiste diagnose en omdat MCC soms snel kan groeien, is het stadium van de primaire tumor vaak hoger bij eerste presentatie en daardoor is het risico op metastasen groter dan bijvoorbeeld bij het melanoom (figuur 2).

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING LOCOREGIONALE ZIEKTE

Er is geen officiële Nederlandse richtlijn voor het MCC. Er zijn wel Amerikaanse (NCCN), Duitse en Europese (EADO) guidelines. [6-8] Het blijkt lastig een evidence-based richtlijn voor deze zeldzame vorm van kanker te generen, doordat er vrijwel geen prospectief gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is. De vier door NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra) erkende Nederlandse MCC-expertise centra (Erasmus MC, MUMC, NKI-AVL en UMCG) hebben de handen ineengeslagen om op basis van deze buitenlandse richtlijnen een consensus richtlijn te formuleren.



Figuur 1. Stijgende Incidentie

In tegenstelling tot het melanoom is een diagnostische excisie niet altijd mogelijk of noodzakelijk. Een histologisch (stans) biopt om de entiteit vast te stellen is vaak voldoende, aangezien er ook geen Breslow-dikte nodig is om beleid op te bepalen. Bij een klinisch stadium I MCC is het advies om preoperatief een echo van het klier station te verrichten en bloedonderzoek van de tumormarker NSE (Neuron Specifiek Enolase). [9] Bij klinisch stadium II en III wordt dit aangevuld met een PET-CT.

Er is geen bewijs voor resectiemarges (Mohs', 1, 2, 3 cm is beschreven in literatuur) en ook geen evidence voor een re-excisie, zoals dat bij het melanoom gebruikelijk is. Daarom is het advies om een marge van 1 cm na te streven. Mohs' chirurgie is een geaccepteerd alternatief bij speciale locaties, die van cosmetisch of functioneel belang zijn.

Waar wel enige evidence voor is, is lokale adjuvant radiotherapie bij pT2 of hogere tumoren of zelfs bij pT1 tumoren met negatieve kenmerken (bijvoorbeeld angio-invasie of R1). [10] Primaire curatieve radiotherapie is een goed alternatief indien een patiënt inoperabel is (bijvoorbeeld in geval van ernstige co-morbiditeit).

Het gebruik van de schildwachtklier (SWK) procedure bij het MCC is discutabel, gezien het ontbreken van studies die aantonen dat het verwijderen van een SWK of het verrichten van een completerende klierdissectie/radiotherapie een overlevingsvoordeel biedt.

Oncologisch chirurg, Divisie Heelkundige Oncologische Disciplines (HOD), Afdeling Oncologische Chirurgie, Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL), Amsterdam

Toch wordt het geadviseerd een SWK-procedure te overwegen, omdat de SWK-status wel een belangrijke prognostische waarde is in het stadiëren van patiënten. Adjuvant immunotherapie is (nog) niet beschikbaar, maar die studies worden momenteel gedaan en het is te verwachten dat deze behandeling mogelijk de komende jaren wel beschikbaar zal komen voor deze indicatie. Als de SWK negatief is, voorkomt dat radiotherapie op het klierstation.

Behandeling van patiënten met macroscopische (palpabele of op beeldvorming ontdekte) lymfkliermetastasen bestaat uit een lymfklierdissectie, gevolgd door wederom adjuvante radiotherapie op het klierstation. Met enige regelmaat komt er een lymfkliermetastase met onbekende primaire tumor aan het licht. Net zoals bij het melanoom en in tegenstelling tot ACUP (*adenocarcinoom unknown primary*) hebben die patiënten juist een betere gemiddelde prognose in vergelijking met patiënten met een bekende primaire tumor. Ook spontane regressie na bijvoorbeeld het nemen van een biopsie is vaker beschreven.

Lokaal recidieven, satelliet en/of in-transit metastasen worden in opzet curatief behandeld door middel van resectie. Als een resectie niet mogelijk is door de grootte of aantal recidieven is een geïsoleerde extremitateisperfusie een goede optie met grote kans op complete response van alle laesies. [11]

Alternatieve opties zijn palliatieve radiotherapie (bijvoorbeeld in geval van ernstige comorbiditeit) of systemische therapie.

BEHANDELING GEMETASTASEERDE ZIEKTE

Historische behandeling van stadium IV MCC betrof chemotherapie conform hetgeen dat gebruikt wordt bij kleincellige carcinomen: cisplatin of carboplatin met etoposide. Hoewel er een grote kans op response is van circa 60%, is de responseduur van beperkt tot 3-4 maanden. Sinds 2017 is ook immunotherapie met het anti-PD-L1 antilichaam avelumab in Nederland geregistreerd en vergoed voor behandeling van irresectabel stadium III-IV MCC. Ook dat geeft een initiële response in circa 60% van patiënten, echter de responsen op immunotherapie kunnen in sommige gevallen (circa 30-40%) lang aanhouden (≥ 1 jaar), alsmede is de toxiciteit vaak goed te verdragen bij deze over het algemeen oudere patiënten. [12-14] Alle stadium IV MCC-patiënten dienen ten minste 1 maal besproken te worden met een van de vier expertisecentra.

CONCLUSIES

Het Merkelcelcarcinoom (MCC) is een potentieel agressieve neuro-endocriene tumor van de huid. Behandeling van gelokaliseerde ziekte (stadium I-III) bestaat primair uit resectie +/- radiotherapie. Stadium IV-ziekte worden heden ten dage behandeld met immunotherapie in een MCC-expertisecentrum.



Figuur 2. Figuur uit Uitentuis, et al.

SAMENVATTING

Het Merkelcelcarcinoom (MCC) is een potentieel agressieve neuro-endocriene tumor van de huid. De incidentie stijgt aanzienlijk het afgelopen decennium naar circa 150/200 per jaar in Nederland. 80% van MCC in Europa en Noord-Amerika is geassocieerd aan het Merkelcel Polyomavirus (MCV) en 20% is UV-gerelateerd. In Australië is dat omgekeerd. Het MCC komt vaker voor bij mensen met immuunsuppressie. De diagnose kan gesteld worden door middel van een histologische (stans) biopsie. Behandeling van gelokaliseerde ziekte (stadium I-III) bestaat primair uit resectie +/- radiotherapie. Ook lokaal recidieven, satelliet of in-transit metastasen worden primair curatief operatief verwijderd. In geval van ernstige comorbiditeit is radiotherapie een palliatief alternatief. Indien niet resectabel is systemische therapie ook een alternatief.

Stadium IV-ziekte worden heden ten dage behandeld in een MCC-expertisecentrum met anti-PD-L1 (avelumab) immunotherapie, waarbij er initieel +/- 60% een response toont en 30-40% duurzame responderen met acceptabele en beheersbare toxiciteit.

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom – MCC – overleving – prognose - therapie

SUMMARY

Merkel Cell Carcinoma (MCC) is a potentially aggressive neuro-endocrine carcinoma of the skin. The incidence has risen to 150/200 per year in the Netherlands over the

past decade. 80% of MCC in Europe and North America is associated with the Merkel Cell Polyoma Virus (MCV) and 20% is UV-related. This ratio is inverse in Australia. MCC is more frequently seen in people with some form of immune suppression.

The diagnosis can be made with a histological (punch) biopsy. Treatment of localized disease (stage I-III) primarily consists of resection +/- radiotherapy. Local recurrence, satellite or in-transit metastases are also primarily curatively removed by surgery. In case of severe comorbidity, palliative radiotherapy can be an alternative. When resection is not possible, systemic therapy can also be considered. Stage IV MCC is nowadays treated at a MCC expert center with anti-PD-L1 (avelumab) immunotherapy, which leads to an initial response in +/-60% of patients and a sustained long-term response in 30-40% of patients with acceptable and manageable toxicity.

KEYWORDS

Merkel Cell Carcinoma – MCC – survival – prognosis - treatment

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

- Advisory board / consultancy honoraria:

Amgen, Bristol-Myers Squibb, Novartis, MSD-Merck, Merck-Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Sirius Medical, 4SC

- Research Grants:

Amgen, Merck-Pfizer

- Alle activiteiten betaald aan NKI-AVL.

LITERATUUR

1. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer* 2011;47:579-85.
2. Uitentuis SE, Louwman MWJ, van Akkooi ACJ, et al. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:977-983.
3. Cogshall K, Tello TL, North JP, et al. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433-442.
4. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375-81.
5. van Veenendaal LM, van Akkooi ACJ, Verhoef C, et al. Merkel cell carcinoma: Clinical outcome and prognostic factors in 351 patients. *J Surg Oncol*. 2018;117:1768-1775.
6. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-403.
7. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:562-576.
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:742-774.
9. van Veenendaal LM, Bertolli E, Korse CM, et al. The clinical utility of neuron-specific enolase (NSE) serum levels as a biomarker for Merkel Cell Carcinoma (MCC). *Ann Surg Oncol*. 2021;28:1019-1028.
10. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: survival analyses of 6908 cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016:108.
11. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, et al. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2157-2162.
12. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel Cell Carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180077.
13. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374-1385.
14. Levy S, Aarts MJB, Eskens F, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer*. 2020;8.
15. IKNL: www.cijfersoverkanker.nl, 2021: geraadpleegd 23-3-2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander van Akkooi

E-mail: a.v.akkooi@nki.nl