

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210260

Merkelcellekarcinom

Simon Naseri¹, Torben Steiniche², Morten Ladekarl³, Lisbet R. Hölmich⁴, Seppo W. Langer⁵, Elizaveta Tabaksblat⁶, Niels Junker⁷ & Annette H. Chakera⁴

1) Plastik- og Mammakirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Patologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Onkologisk Afdeling, Klinisk Kræftforskningscenter, Aalborg Universitetshospital, 4) Afdeling for Plastikkirurgi, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 5) Onkologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 7) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V03210260

HOVEDBUDSKABER

- Merkelcellekarcinom er en neuroendokrin hudcancer, der har en dårlig prognose og forekommer med en incidens på ca. 25 tilfælde årligt.
- Behandlingen er multidisciplinær og varetages af plastikkirurgiske og onkologiske afdelinger.
- Behandlingsmodaliteterne er kirurgi, stråleterapi, immunterapi og kemoterapi.

Merkelcellekarcinom (MCC) er en sjælden og aggressiv neuroendokrin hudkræft. Ca. en tredjedel af patienterne har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet [1]. De seneste væsentlige forskningsresultater omfatter opdagelsen af Merkelcellepolyomavirus (MCV) som ætiologisk agens og behandlingsmuligheder med immunterapi [2, 3]. På denne baggrund blev der i 2018 dannet en dansk multidisciplinær MCC-interessegruppe, der har udarbejdet den første nationale vejledning for behandling af MCC [4].

ÆTILOGI OG EPIDEMIOLOGI

MCC forårsages af MCV og/eller UV-stråling [5, 6]. MCV indgår i størstedelen af tilfældene, men andelen varierer fra 24% til 100% i forskellige opgørelser [5]. I det hidtil eneste danske studie påvistes virus i tumoren hos halvdelen af 90 patienter [7]. Incidensen af MCC i Danmark er femdoblet i perioden 1986-2003, hvilket svarer til, at der nu er ca. 25 patienter pr. år [8]. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er 77 år, og kvinder rammes lidt oftere end mænd [9]. En risikofaktor for MCC er langvarig immunsuppression. Risikoen for MCC er således 30 gange forøget hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi [10]. Hos blot 5% af patienterne forekommer MCC i lymfeknuderne uden kendt primærtumor, hvorimod de resterende patienter har en primærtumor på huden. Lokalisationen er hyppigst på soleksponerede områder i hoved-hals-regionen og på ekstremiteterne (89%), mindre hyppig på truncus (11%) [9]. I ovennævnte undersøgelse med 90 danske MCC-patienter var viruspositive tumorer i højere grad lokaliseret til ekstremiteterne end andre steder, mens virusnegative tumorer i højere grad var lokaliseret til hoved-hals-området [7].

OPHAVSCELLEN

Merkelcellen, der er en neuroendokrin mekanoreceptorisk celle beliggende i hudens epidermis (stratum

basale), har historisk været opfattet som ophavscellen til MCC. Der bliver i dag sat spørgsmålstege ved ophavscellen, da MCC sjældent er beliggende i epidermis og udtrykker en række immunhistokemiske markører, der ikke genfindes i Merkelcellen. I nyere tid er det blevet foreslået, at viruspositiv og virusnegativ MCC er to separate karcinomer, der udgår fra hhv. de epidermale keratinocytter og de dermale fibroblaster [11]. En anden teori er, at MCC udgår fra tidlige B-lymfocytter. Denne teori grundes i den store association til B-celle-lymfomer og fundet af B-celle-markører på overfladen af MCC [12].

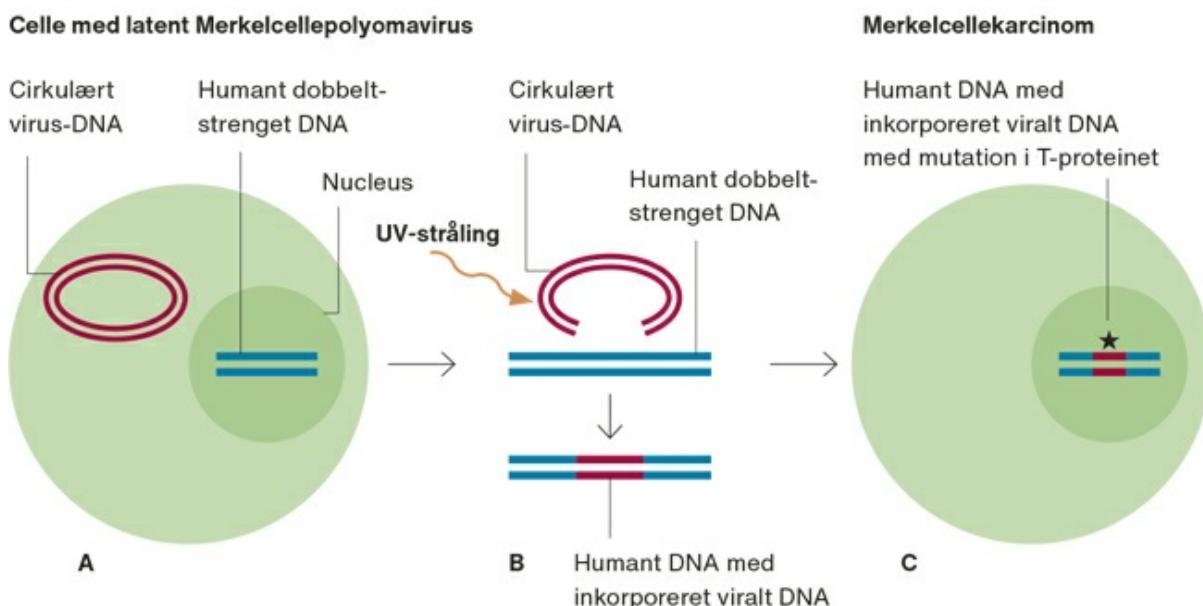
MERKELCELLEPOLYOMAVIRUS

MCV blev opdaget i 2008 efter længere tids mistanke om viral ætiologi pga. en øget hyppighed af MCC blandt immunsupprimerede patienter [2]. MCV, som er et cirkulært, dobbeltstrenget DNA-virus på 5.387 basepar, er det eneste polyomavirus, der vides at medvirke til udvikling af kræft hos mennesker. MCV er en del af hudens normalflora, og primærinfektion er hyppig og sker tidligt i livet med en forekomst af viralt antistof hos 42% af børn stigende til 96% i voksenalderen [13]. Primærinfektionen er asymptotisk, og transmissionsvejen er ukendt.

PATOGENESE

Patogenesen ved malign transformation er forskellig for viruspositiv og virusnegativ MCC. Virusnegativ MCC opstår ved længevarende UV-induceret DNA-skade. Disse tumorer har derfor et højt antal UV-associerede DNA-mutationer, særligt i tumorsuppressorgener (RB1, TP53), hvilket fører til ukontrolleret celledeling [6]. Udvikling af viruspositiv MCC kræver to uafhængige hændelser (**Figur 1**): 1) Det cirkulære virale DNA beliggende i cytoplasmaet skal åbnes og inkorporeres i værtcellens DNA, og 2) der skal findes en specifik stopcodonmutation i det virale T-protein, der normalt aktiverer både celledeling og viral replikation. Mutationen medfører, at proteinet ikke længere kan inducere viral replikation, hvilket ellers ville føre til celledød [2].

FIGUR 1 Malign transformation af viruspositiv Merkelcellekarcinom. Merkelcelle med latent cirkulært virus-DNA beliggende i cytoplasmaet (A). UV-stråling inducerer knæk i det cirkulære virus-DNA og det humane DNA, hvorved det virale DNA kan transporteres ind i nucleus og inkorporeres i det humane DNA (B). En specifik stopcodonmutation (★) i det virale T-protein, der medfører, at evnen til produktion af virus mistes, hvilket i sidste ende ville have ført til celledød. Resultatet er malign transformation: En celle, der er i aktiv deling, men ikke lyserer pga. manglende virusproduktion (C).



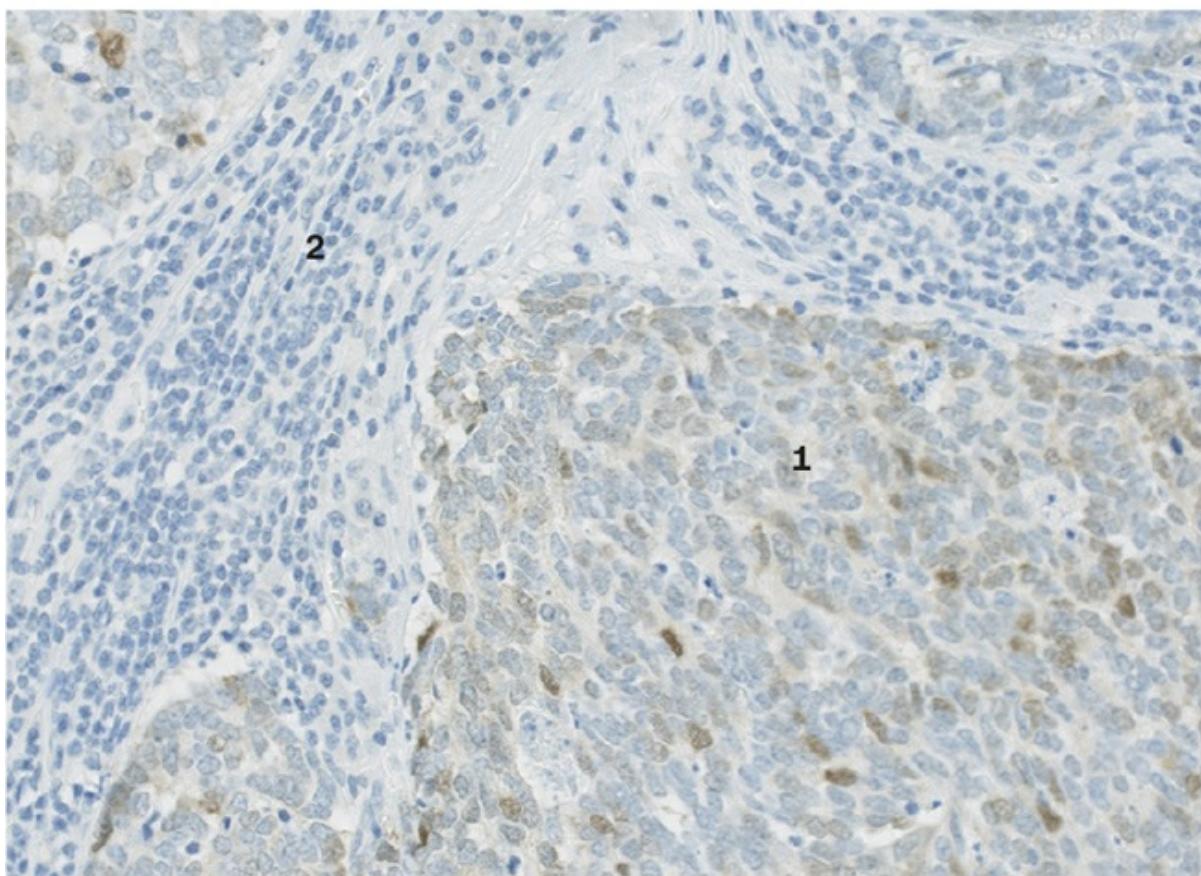
DIAGNOSE

Den kliniske diagnose er ofte vanskelig at stille pga. den uspecifikke præsentation og sygdommens sjældenhed [10]. Der er ofte tale om en hurtigtvoksende, fast, uøm nodulær rød-lilla tumor, som udvikler sig eksofytisk og differentialdiagnostisk ligner mange maligne og benigne tumorer (Figur 2). Den endelige diagnose stilles på en biopsi, hvor MCC er kendtegnet ved karakteristisk histologi og immunhistokemi (positiv cytokeratin 20, *negativ thyroid transkriptionsfaktor-1*) [4]. Da MCC kan være vanskelig at diagnosticere, er man på enkelte centre i Danmark begyndt at supplere med en ny immunfarvning (CM2B4), der binder til MCV (Figur 3). Den patologiske differentialdiagnose er først og fremmest kutan metastase fra småcellet lungekræft.

FIGUR 2 Primært Merkelcellekarcinom på venstre håndryg.
Billedet bringes med patientens tilladelse.



FIGUR 3 Immunhistokemisk farvning med CM2B4 for Merkelcellepolyomavirus. Figuren viser ved 20 × forstørrelse en viruspositiv patientprøve farvet med CM2B4, hvor det ses, at tumorøen farver brunt (1). Tumorøen er omkranset af bindevæv med dertil hørende stromale celler, der ikke er inficeret med virus og derfor ikke farves (2).



STADIEINDELING

MCC-stadieinddelingen følger den ottende version af TNM-klassifikationen [1]. Stadium I: lokaliseret sygdom med primærtumor \leq 2 cm. Stadium IIA: lokaliseret sygdom med primærtumor > 2 cm. Stadium IIB: lokaliseret sygdom med nedvækst i knogle, muskler, fascie eller brusk. Stadium IIIA: spredning til regionale lymfeknuder påvist ved sentinel lymfeknude-biopsi (SNB) eller lymfeknudeinvolvering uden primærtumor. Stadium IIIB: spredning til regionale lymfeknuder påvist ved den kliniske undersøgelse/skanning eller in-transit-metastase. Stadium IV: fjernmetastaser.

BILLEDDIAGNOSTIK

^{18}F -fluordeoxyglukosepositronemissionstomografi med diagnostisk CT (FDG PET-CT) anvendes både i

udredningsfasen og til opfølgning. Med FDG PET-CT påvises der metastaser hos 13% af de patienter, hvor der ved klinisk undersøgelse på diagnostidspunktet ikke var mistanke om spredning [14].

SENTINEL LYMFENUDE-BIOPSI

Ved SNB påvises der regionale mikrometastaser hos en ud af tre patienter, der ikke har kliniske tegn på metastaser [15]. Dette gælder også ved små tumorer. SNB kan ikke erstattes af FDG PET-CT [14].

BEHANDLING

Kirurgi

Hvis primærtumoren kan excideres med en afstand på 1-2 cm, er lokalrecidivraten under 2% [16, 17]. Defekten kan lukkes med direkte suturering, hudtransplantat eller lokal lapplastik afhængig af størrelse, lokalisering og krav til funktionalitet og kosmese. Hvis der er mikro- eller makroskopisk spredning til de regionale lymfeknuder, udføres der om muligt radikal rømning af disse. Der synes ikke at være forskel på overlevelsen hos de SNB-positive patienter, der er behandlet med lymfeknudeeksairese, og dem, der er behandlet med regional stråleterapi (ST) [18-21], men det er ikke valideret ved randomiserede undersøgelser.

Stråleterapi

MCC er generelt et strålefølsomt karcinom. Adjuverende ST mod primærtumorområdet (50-60 Gy, fem fraktioner/uge) øger overlevelsen og reducerer forekomsten af lokalrecidiv, men kan undlades hos lavrisikopatienter (primærtumor \leq 1 cm, frie resektionsrande, ingen lymfovaskulær invasion, negativ SNB, ingen immunsuppression [4, 18, 19]). Tillæg af adjuverende ST til de regionale lymfeknuder efter lymfeknudeeksairese øger ikke overlevelsen [22]. Adjuverende ST begrænses derfor til patienter med ekstrakapsulær lymfeknudemetastasering, i doser på 50-60 Gy med fem fraktioner/uge, for at opnå regional kontrol [4]. Den optimale behandlingsstrategi for patienter med regional lymfeknudeinvolvering bør generelt bero på en individuel vurdering foretaget på en multidisciplinær tumorkonference.

Systemisk behandling

Immunterapi med checkpointhæmmere anvendes i stigende grad som første systemiske behandling hos patienter med metastatisk sygdom pga. høje responsrater, lang progressionsfri overlevelse og favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med kemoterapi [23]. Der foreligger dog endnu ingen randomiserede studier.

I et fase 2-forsøg med patienter med fjernmetastatisk sygdom, der blev behandlet med PD-L1-hæmmeren avelumab, opnåede 18/29 (62%) patienter objektivt respons. Blandt de 18 responderende patienter var 14 fortsat uden tilbagefald efter seks måneder [24]. Behandling med PD-1-hæmmeren pembrolizumab hos patienter med stadium IIIB/IV resulterede i objektivt respons hos 28/50 (56%), heraf 12 med komplet respons og 16 med partiell respons [25]. Patienter med behandlingsrespons havde en 24-måneders progressionsfri overlevelse på 48%. I begge studier var forekomsten af alvorlige bivirkninger lav. Erfaringen fra den kliniske hverdag med patienter, som har MCC og ikke opfylder kriterierne i kliniske forsøg, hvilket er flertallet af patienterne, er ligeledes gode med høje responsrater, bedret progressionsfri overlevelse og en livskvalitet, der kan sammenlignes med livskvaliteten efter kemoterapi [26].

Kemoterapi er forbundet med høje responsrater, men effekten er oftest af kort varighed [27], og behandlingen er hyppigt ledsaget af potentiel svære bivirkninger. Ved førstelinjebehandling med cisplatin eller carboplatin i kombination med etoposid opnås objektivt respons hos 56-61% med en progressionsfri medianoverlevelse på ca. tre måneder og en responsvarighed på < 8 måneder [18, 28]. Andenlinjekemoterapi ved svigt af platinbaseret

behandling har ringe effekt [28].

PROGNOSÉ

Patienter med MCC har høj risiko for tilbagefald og dårlig prognose (Tabel 1). Tilbagefald ses hos hver tredje patient, og en stor andel af tilbagefaldene er fjernmetastaser, selv hos patienter der initialt havde lokaliseret sygdom [29]. Femårsoverlevelsen er 50% ved lokaliseret sygdom og falder til 13,5% for patienter med dissemineret sygdom. I alt 90% af tilbagefaldene sker inden for de første to år [1].

TABEL 1 Femårsrecidivrisiko, fjernmetastaserecidiv og femårs-overlevelse [29]. Værdierne er angivet i %.

Stadium	Recidiv-risiko	Andel blandt recidiverne	Overlevelse
<i>Lokaliseret sygdom</i>			
pla	22	37	63
plla/pllb	38	55	55/35
<i>Regional sygdom</i>			
plIIA	40	83	40
plIIB	57	80	27
<i>Dissemineret sygdom</i>			
plIV	-	-	14

PERSPEKTIVER

Indførelsen af immunterapi til patienter med udbredt ikkeresektabel MCC har allerede forbedret overlevelsen markant, hvilket vil præge statistikkerne fremover. For øvrige patienter med resektable systemisk sygdom i form lymfeknudemetastaser er håbet, at immunterapi også her kan forbedre prognosen med bedre kontrol både lokalt og systemisk. Fremadrettet afventes resultaterne af ADAM-studiet, som er et klinisk studie med patienter, der har spredning til regionale lymfeknuder og randomiseres til adjuverende behandling med immunterapi [30]. Præliminære kliniske resultater tyder på, at viral antistoftitler i blodet kan forudsige recidivrisiko og prognose. Ophavscellen til MCC og prædictive markører for behandlingsrespons på immunterapi er fortsat uafklaret, da det har vist sig, at man hverken med virusstatus, PD-L1 eller CD8-lymfocytinfiltration kunne forudsige respons.

KONKLUSION

MCC er en sjælden neuroendokrin hudcancer forårsaget af Merkelcellepolyomavirus og/eller UV-stråling. MCC har stigende incidens og alvorlig prognose, hvilket fordrer hurtig diagnosticering, udredning og behandling

initialt på landets plastikkirurgiske afdelinger. Behandling og tilrettelæggelse af opfølgning hos patienter med MCC med spredning bør vurderes på multidisciplinære konferencer. Der er opnået vigtige fremskridt ved opdagelsen af Merkelcellepolyomavirus som ætiologisk agens og ved behandling med immunterapi hos patienter med systemisk sygdom.

Korrespondance *Simon Naseri*. E-mail: Leehmaan@hotmail.com

Antaget 12. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. juli 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigeler *Tina Rasmussen*, Rigshospitalet, takkes for foto

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210260

SUMMARY

Merkel cell carcinoma

Simon Naseri, Torben Steiniche, Morten Ladekarl, Lisbet R. Hölmich, Seppo W. Langer, Elizaveta Tabaksblat, Niels Junker & Annette H. Chakera

Ugeskr Læger 2021;183:V03210260

Merkel cell carcinoma is a neuroendocrine skin carcinoma caused by the Merkel cell virus and ultraviolet radiation. Approximately 25 Danish patients are diagnosed each year. Merkel cell carcinoma is often located on the sun-exposed areas of the skin and definitive diagnosis is made by the pathologist. Patients are treated at the department of plastic surgery and oncology with treatment modalities including surgery, radiotherapy, immunotherapy and chemotherapy as summarised in this review.

REFERENCER

1. Harms KL, Healy MA, Nghiem P 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;23:3564-71.
2. Feng H, Shuda M, Chang Y et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008;319:1096-100.
3. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer 2018;6:7.
4. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M et al. Management recommendations for Merkel cell carcinoma – a Danish perspective. Cancers (Basel) 2020;12:554.
5. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L 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;137:819-27.
6. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res 2015;75:5228-34.
7. Naseri S, Steiniche T, Georgsen JB et al. Tumor ulceration, reduced infiltration of CD8-lymphocytes, high neutrophil-to-CD8-lymphocyte ratio and absence of MC virus are negative prognostic markers for patients with Merkel cell carcinoma. Cancers (Basel) 2020;12:888.
8. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical

- needs. *Eur J Cancer* 2017;71:53-69.
- 9. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:793-801.
 - 10. 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.
 - 11. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J et al. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene*, 2018;37:1409-16.
 - 12. Zur Hausen A, Rennspieß D, Winneppeninx V et al. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* 2013;73:4982-7.
 - 13. Nicol JTJ, Robinot R, Carpentier A et al. Age-specific seroprevalences of Merkel cell polyomavirus, human polyomaviruses 6, 7, and 9, and trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:363-8.
 - 14. Singh N, Alexander NA, Lachance K et al. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:330-9.
 - 15. Gupta SG, Wang LC, Penas PF et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006;142:685-90.
 - 16. Frohm ML, Griffith KA, Harms KL et al. Recurrence and survival in patients with Merkel cell carcinoma undergoing surgery without adjuvant radiation therapy to the primary site. *JAMA Dermatol* 2016;152:1001-7.
 - 17. Perez MC, de Pinho FR, Holstein A et al. Resection margins in Merkel cell carcinoma: is a 1-cm margin wide enough? *Ann Surg Oncol* 2018;25:3334-40.
 - 18. NCCN guidelines – Merkel cell carcinoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf (16. sep 2019).
 - 19. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-403.
 - 20. Perez MC, Oliver DE, Weitman ES et al. Management of sentinel lymph node metastasis in Merkel cell carcinoma: completion lymphadenectomy, radiation, or both? *Ann Surg Oncol* 2019;26:379-85.
 - 21. Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK et al. Completion lymph node dissection or radiation therapy for sentinel node metastasis in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019;26:386-94.
 - 22. 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:djw042.
 - 23. Chan IS, Bhatia S, Kaufman HL et al. Immunotherapy for Merkel cell carcinoma: a turning point in patient care. *J Immunother Cancer* 2018;6:23.
 - 24. 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.
 - 25. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:693-702.
 - 26. Bystrup Boyles T, Schødt M, Hendel HW et al. Pembrolizumab as first line treatment of Merkel cell carcinoma patients – a case series of patients with various co-morbidities *Acta Oncol*, 2020;59:793-6.
 - 27. Iyer J.G, Blom A, Doumani R et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294-301.
 - 28. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M et. al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263-79.
 - 29. Toward data-driven guidelines for Merkel cell carcinoma surveillance: stage-specific recurrence risk from 535 patients. [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(17\)30572-9/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(17)30572-9/fulltext) (10. feb 2021).
 - 30. Adjuvant avelumab in MCC (ADAM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372> (11. mar 2019).