



Het merkelcelcarcinoom: nieuwe Europese richtlijn

L. Zijlker¹, W. van Houdt²

Er worden in Nederland jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses merkelcelcarcinoom (MCC) gesteld. De incidentie van het MCC neemt echter toe, en is in de afgelopen twee decennia meer dan verdubbeld. Recent verscheen een nieuwe versie op de Europese consensus gebaseerde richtlijn voor MCC. We beschrijven in dit stuk de belangrijkste aanbevelingen voor de klinische praktijk.

INLEIDING EN EPIDEMIOLOGIE

Het merkelcelcarcinoom is een zeldzame, agressieve tumor van de huid van neuro-endocriene origine. Het presenteert zich vaak als een snelgroeïende, glanzende, rode of blauwpaarse nodule en komt veel het hoofd-hals gebied en op de extremiteiten voor (figuur 1.) Er kunnen teleangiëctastieën aanwezig zijn, ulceratie wordt slechts zelden gezien. Het komt voornamelijk voor in de oudere populatie (>70 jaar), bij lichte huidtypen en vaker bij mannen dan vrouwen. Zonblootstelling en immuunsuppressie zijn bekende risicofactoren. Het merkelcelpolyomavirus (MCV) is geassocieerd met het ontstaan van het MCC en komt in 80% van de MCC's in Nederland voor, maar de exacte bijdrage van dit virus aan de etiologie is nog onduidelijk. Er worden in Nederland jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses MCC gesteld. [1] De incidentie van het MCC neemt echter toe, en is in de afgelopen twee decennia meer dan verdubbeld. [2] Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de gestegen levensverwachting, verbetering in diagnostiek en toename van risicofactoren.

Omdat het MCC weinig voorkomt, zijn wetenschappelijke studies en trials vaak klein, wat het moeilijk maakt om level 1 evidence te verkrijgen om een richtlijn op te baseren. Echter, er wordt wel veel gebruik gemaakt van zogenaamde 'real world evidence' om het beleid op te baseren. In Nederland zijn er een aantal expertisecentra voor de behandeling van het MCC. Het is aan te bevelen om patiënten laagdrempelig te overleggen met, of te verwijzen naar, deze centra zodat alle patiënten toegang hebben tot de nieuwste behandelinzichten en mogelijkheden. Er is recent een nieuwe versie op de Europese consensus gebaseerde richtlijn voor MCC uitgekomen, en in dit stuk beschrijven we de belangrijkste aanbevelingen voor de klinische praktijk. [3]

DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt gesteld middels een histologisch biopt. Dit hoeft dus geen diagnostische excisie te zijn zoals bij het melanoom, omdat niet de tumorinvasiediepte, maar de maximale tumordiameter bepalend is voor het T stadium (tabel 1).



Figuur 1.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling chirurgische oncologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut

² Chirurg, afdeling chirurgische oncologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut

Stadium	T	N	M
0	T0 – in situ	N0	M0
I	T1 – <2 cm ¹	N0	M0
IIA	T2 – 2-5 cm ¹ T3 – > 5 cm ¹	N0 N0	M0 M0
IIB	T4 – met invasie in diepere structuren	N0	M0
IIIA	T1-4 T0	N1a – SWK positief ² N1b – klinisch opgemerkte lymfekliermetastasen	M0
IIIB	T1-4	N1b – klinisch opgemerkte lymfekliermetastasen N2 – ITM zonder lymfekliermetastasen ³ N3 – ITM en lymfekliermetastasen ³	M0
IV	T1-4	N1-3	M1a – (sub)cutane of lymfekliermetastasen op afstand M1b – Pulmonale metastasen M1c – Overige afstandsmetastasen

Tabel 1 pathologische TNM classificatie volgens de 8th AJCC staging edition for Merkel Cell Carcinoma. (15)

¹ maximale tumor diameter, ² schildklier procedure, ³ in-transit metastasen

In 15-32% van de patiënten is er bij eerste presentatie al sprake van lymfekliermetastasen, en in 7-8% zelfs al van afstandsmetastasen. [1,4] Daarom wordt er geadviseerd bij een klinisch gelokaliseerd MCC voor verdere behandeling eerst een echo van het regionale klierstation te verrichten. Daarnaast wordt vanaf stadium II (primaire tumor >2 cm) ook geadviseerd een (FDG-)PET-CT te verrichten. Met een echo of PET-CT wordt in 16-33% van de patiënten metastasen gevonden bij een ogenschijnlijk klinisch gelokaliseerd MCC. [5] Een MRI brein wordt alleen aanbevolen op klinische indicatie.

PROGNOSE

De prognose van het MCC is sterk afhankelijk van het stadium. De 5-jaar overall survival (OS) is 51% voor klinisch gelokaliseerd MCC, 35% voor regionaal gemetastaseerd MCC en 14% voor MCC met metastasen op afstand. [4] De slechte prognose voor stadium I MCC wordt echter mede veroorzaakt door de hoge leeftijd van patiënten. Een recent onderzoek liet zien dat de 5-jaar ziektespecifieke overleving van stadium I MCC 95% was. [6] Grotere primaire tumoren hebben een hoger risico op lymfekliermetastasen. Zowel lymfekliermetastasen als grote primaire tumoren zijn negatieve prognostische factoren, klinisch gedetecteerde lymfekliermetastasen hebben bovendien een slechtere prognose dan microscopische lymfekliermetastasen (40% vs. 27% 5-jaar OS). [4] Hoge leeftijd, immunosuppressie, mannelijk geslacht en MCV negatieve status zijn tevens negatieve prognostische factoren. [3]

BEHANDELING

Gelokaliseerd MCC

Stadium I en II MCC's worden primair chirurgisch behandeld met een complete excisie of re-excisie indien er eerder een incomplete excisie is geweest, gecombineerd met een schildklier (SWK) procedure. Er wordt geadviseerd de (re-) excisie met 1 cm marge te verrichten, omdat een grote retrospectieve studie heeft laten zien dat de uitkomsten beter zijn bij marges van >1 cm vergeleken met krappere marges. [7] Mohs

chirurgie wordt ook toegepast bij het MCC, maar een recente systematische review liet zien dat er geen verschil was in lokaal recidief percentage of overleving tussen (re-)excisie met verschillende marges en Mohs chirurgie. [8] Het MCC is een radiosensitieve tumor, en er zijn aanwijzingen dat adjuvante radiotherapie op het gebied van de primaire tumor naast lokale controle ook een overlevingswinst geeft. [9] Daarom wordt in Nederland geadviseerd om bij tumoren van >1cm, tumoren met lymfangioinvasie of bij tumoren waarbij het niet mogelijk is een complete excisie te verrichten met adjuvante radiotherapie te behandelen.

De SWK procedure is op dit moment allereerst ter stadiering. Bij ongeveer 1/3 van de patiënten met klinisch onverdachte beeldvorming van het regionale klierstation, wordt bij een SWK procedure toch metastasen gevonden.

Er is geen hard bewijs dat een klierdissectie of radiotherapie na een positieve SWK een verbetering in overleving geeft. Echter, een grote Amerikaanse studie liet wel een voordeel in OS zien van adjuvante radiotherapie en/of een completerende klierdissectie bij een positieve SWK vergeleken met observatie of alleen een lymfeklierdissectie. [10] Op basis van de laatste richtlijn kan na een positieve schildklier, afhankelijk van patiënt en tumor karakteristieken, besloten worden voor ofwel een expectatief beleid ofwel radiotherapie en/of een completerende klierdissectie. Hierom, en omdat het belangrijke prognostische informatie geeft, wordt toch aangeraden om een SWK procedure te verrichten bij klinisch gelokaliseerd MCC.

Regionaal gemetastaseerd MCC

In-transit metastasen (ITM), regionale recidieven en lymfekliermetastasen vallen onder stadium III MCC en worden in opzet curatief behandeld middels resectie. De behandeling voor patiënten met macroscopische kliermetastasen bestaat uit een lymfeklierdissectie met adjuvante radiotherapie op het regionale lymfeklierstation. Echter ook hiervoor is nog geen hard bewijs gevonden. [3] Voor inoperabele ITM is een geïsoleerde ledemaat perfusie (ILP) een effectieve behandelop-

tie, wat in drie centra in Nederland mogelijk is. [11] Na complete resectie van een stadium III MCC is er op dit moment nog geen adjuvante systeemtherapie beschikbaar. Er zijn wel studies gaande die randomiseren tussen wel en geen adjuvante systeemtherapie en de resultaten hiervan worden binnen enkele jaren verwacht. Momenteel is er geen centrum in Nederland dat meedoet aan deze studies.

Afstandsmetastasen

Systemisch gemetastaseerde ziekte kon tot voor kort alleen met chemotherapie worden behandeld. Chemotherapie geeft een response in 55% van de patiënten, maar een duurzame respons blijft vaak uit. Sinds 2017 is het anti-PD-L1 anti-lichaam avelumab geregistreerd voor de behandeling van stadium IV en inoperabel stadium III MCC. De Javelin-studie liet een responspercentage op eerstelijns avelumab van 40% zien, met een langdurige respons (>6 maanden) in 30% van de patiënten. [12] Over het algemeen worden de bijwerkingen van immuuntherapie goed verdragen in de oudere MCC populatie, en dus is hogere leeftijd geen belemmering voor de behandeling met avelumab, in tegenstelling tot chemotherapie. Derhalve heeft behandeling met immuuntherapie nu de voorkeur gekregen in Nederland boven chemotherapie als eerstelijns behandeling. Chemotherapie kan wel nog worden gegeven bij progressie onder immuuntherapie of bij contra-indicaties voor immuuntherapie. Momenteel wordt in Nederland met 4 expertisecentra (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam, Erasmus MC Rotterdam, UMC Groningen en Maastricht UMC) een registratie bijgehouden van alle patiënten die behandeld worden met avelumab, om 'real-world' data te verzamelen over de effectiviteit en toxiciteit van avelumab bij patiënten met een MCC.

Follow up

Het MCC recidiveert relatief vaak, tussen de 25% en 50%. De meest voorkomende plaatsen van afstandsmetastasen zijn in de huid/weke delen (25%), lever (23%), bot (21%), pancreas (8%), long (7%) en hersenen (5%). [3] Patiënten met een MCC hebben tevens een verhoogd risico op een tweede huidmaligniteit. Omdat de meeste recidieven in de eerste drie jaar voorkomen, wordt geadviseerd om patiënten in deze periode frequenter op controle te laten komen. Tijdens de follow-up bezoeken dient het litteken en de regionale omgeving gecontroleerd te

worden op lokale recidieven, satellieten/in transit metastasen, en ook het regionale klierstation(s) op vergrote lymfeklieren. Daarnaast moet regelmatig top-teen-onderzoek plaatsvinden, zo nodig aangevuld met dermatoscopie. Na een positieve SN zonder verdere behandeling hoort ook een echo van de klierstations bij het onderzoek. Voor stadium III patiënten wordt daarnaast gesuggereerd om regelmatig een CT thorax/abdomen of PET-CT te verrichten in de follow-up, wellicht bij elk controlebezoek. Gezien het gebrek aan evidence is enige individuele en lokale variatie in de follow-up mogelijk. De biomarker neuron-specifiek enolase (NSE) die in het bloed detecteerbaar is kan ook worden gebruikt voor detectie van recidief ziekte. Een gepersonaliseerde online tool voor het berekenen van de prognose en een follow up advies kan hier worden gevonden: www.merkelcell.org/prognosis/recur.

Nieuwe ontwikkelingen en studies

Adjuvante systeemtherapie wordt op dit moment nog niet gegeven voor stadium III MCC, maar wordt wel onderzocht in klinische studies. De ADMEC-O studie is de eerste studie die de resultaten heeft gepubliceerd, en liet zien dat adjuvant ipilimumab geen verbetering in ziektevrije overleving gaf. [13] Naast adjuvante immuuntherapie, wordt ook neoadjuvante immuuntherapie voor MCC al onderzocht. De eerste gepubliceerde studie waarbij neoadjuvant nivolumab voor resectabel stadium II-IV MCC werd onderzocht liet een veelbelovend respons percentage zien van 47%, waarbij de patiënten met een complete respons tijdens de follow-up geen recidieven hebben gehad. [14] Verdere studies zullen moeten worden afgewacht voordat adjuvante of neoadjuvante immuuntherapie als standaardbehandeling zal worden geïmplementeerd in Nederland.

CONCLUSIE

Het MCC is een zeldzame en potentieel agressieve soort huidkanker. Gelokaliseerd en regionaal gemetastaseerd MCC worden in opzet curatief behandeld middels chirurgie en radiotherapie. Voor irresectabel of op afstand gemetastaseerd MCC heeft behandeling met immuuntherapie de voorkeur. Mogelijk zal dit in de toekomst ook als adjuvante of neoadjuvante therapie beschikbaar worden. De diagnostiek en behandeling van het MCC vindt bij voorkeur in of in overleg met de expertisecentra in Nederland plaats.

SAMENVATTING

Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een agressieve, neuro-endocriene tumor van de huid. De incidentie is flink gestegen in de afgelopen decennia, er worden nu jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses gesteld in Nederland. Het MCC kan zich op vele manieren presenteren, maar vaak wordt er een pijnloze, paars-rode en snelgroeiende nodule gevonden. De diagnose wordt gesteld middels een histologisch bipt. Behandeling voor gelokaliseerd MCC bestaat uit chirurgische resectie, aangevuld met radiotherapie voor tumoren van >1cm. Een schildwachtklierprocedure wordt verricht ter stadiëring. Locoregionaal uitgezaaid MCC wordt behandeld met excisie

van de laesie, en macroscopische lymfekliermetastasen met een lymfeklierdissectie gevolgd door radiotherapie. Voor afstandsmetastasen heeft immuuntherapie in de vorm van avelumab tegenwoordig de voorkeur boven chemotherapie. De 5-jaars overleving is 51% voor stadium I/II, 35% voor stadium III en 14% voor stadium IV. In 2022 is er een nieuwe Europese richtlijn uitgekomen, in dit artikel geven we een synopsis van deze richtlijn.

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom – diagnostiek – behandeling - richtlijnen

SUMMARY

Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive, neuro-endocrine tumor of the skin. Its incidence has increased in the last decades, and in The Netherlands between 150 to 200 new patients are diagnosed each year. A core or punch biopsy is essential for the diagnosis, without the need for diagnostic excision. Treatment of the primary tumor consists of surgical resection with 1cm margin, often followed by adjuvant radiotherapy when the tumor diameter is >1cm. A sentinel node procedure is also standard of care with surgical resection. Locoregional metastasized MCC is treated with

surgery, usually with a lymph node dissection, followed by radiotherapy. For distant metastases, the checkpoint inhibitor avelumab is now preferred as first line treatment over cytotoxic chemotherapy. The 5-year overall survival for stage I/II is 51%, 35% for stage III and 14% for stage IV disease. In 2022 a new European consensus-based guideline has been published, which we will discuss in this article.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma – diagnosis – treatment - guidelines

LITERATUUR

1. Uitentuis SE, Louwman MWJ, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):977-83.
2. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):457-63 e2.
3. 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.
4. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, 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):3564-71.
5. Singh N, Alexander NA, Lachance K, Lewis CW, McEvoy A, Akaike G, et al. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: Analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):330-9.
6. McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, Cahill K, Moshiri Y, Lewis CW, et al. Recurrence and mortality risk of Merkel cell carcinoma by cancer stage and time from diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):382-9.
7. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, Brennenman RJ, Gay HA, Thorstad WL, et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):540-8.
8. Uitentuis SE, Bambach C, Elshot YS, Limpens J, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: A systematic review. *Dermatologic Surgery*. 2022;48(4):387-94.
9. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, 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(9).
10. Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for Merkel cell carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2020;220(4):982-6.
11. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, Verhoef C, Grunhagen DJ, van Akkooi ACJ. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):2157-62.
12. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7).
13. Becker JC, Hassel JC, Menzer C, Kähler KC, Eigentler TK, Meier FE, et al. Adjuvant ipilimumab compared with observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC): A randomized, multicenter DeCOG/ADO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15 suppl):9527-.
14. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbe C, et al. Neoadjuvant Nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2476-87.
15. *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer, New York 2016:240.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisanne Zijlker
E-mail: l.zijlker@nki.nl
Winan van Houdt
E-mail: w.v.houdt@nki.nl