



## Case-report en overzicht van de literatuur

# Spontane regressie van een merkelcelcarcinoom na stansbiopt afname

D.J.W. Rauwerdink<sup>1</sup>, M.P.J. van der Horst<sup>2</sup>, T. van Meurs<sup>3</sup>

Op het spreekuur werd een 97-jarige vrouw gezien met een rood-livide tumor van circa 2,5 cm op de rechter kaaklijn. Differentieel diagnostisch werd er gedacht aan een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, amelanotisch melanoom en merkelcelcarcinoom. Histopathologisch onderzoek toonde kleine atypische tumorcellen met weinig cytoplasma en apoptotische kenmerken. Een lymfoom, melanoom of vasculaire tumor werd uitgesloten via immunohistochemie (CD45, S100 en ERG, respectievelijk). De tumorcellen toonden een dot-like aankleuring in de CK20 en zijn positief voor neuroendocriene markers (CD56, synaptofysine en chromogranine). Zeven maanden na het stansbiopt was er sprake van een spontane, complete klinische remissie.

### ACHTERGROND

Merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame en agressieve vorm huidkanker van neuroendocriene origin. [1] De ontstaanswijze van MCC wordt in 80% van de gevallen toegeschreven aan het Merkel cell polyoma virus (McPyV), dat een onco-proliferatieve rol speelt; de overige 20% van de gevallen wordt veroorzaakt door UV-licht geïnduceerde mutaties (onder andere in TP53 en RB1 genen). [2] Risicofactoren voor het ontwikkelen van een MCC zijn hogere leeftijd, het gebruik van immunosuppressiva, en langdurige UV blootstelling. [1-2] De behandeling omvat lokale excisie met 1 cm marge, eventueel gevolgd door adjuvante radiotherapie. De introductie van immunotherapie (anti-PD-1 en anti-PD-L1) is een veelbelovende systemische therapie voor patiënten met gemetastaseerd MCC. [4,5]

Gezien in Nederland de incidentie van het MCC toeneemt (0,17 per 100.000 persoonsjaren in 1993 tot 0,59 per 100.000 in 2016) - waarschijnlijk door vergrijzing, de toename van gebruik van immunosuppressiva en blootstelling aan UV-straling - is het uitermate belangrijk op de hoogte te zijn van zowel klinische kenmerken als immunologische achtergrond. [6] Ondanks de komst van immunotherapie is de relatieve 5-jaarsoverleving laag met 63% in Nederland en is het MCC na melanoom het meest dodelijke type huidkanker.

Aan de hand van een casus wordt de kliniek van een merkelcelcarcinoom beschreven, voorts beschrijven we een vermoede immunogene reactie bij spontane complete regressie na stansbiopt afname.

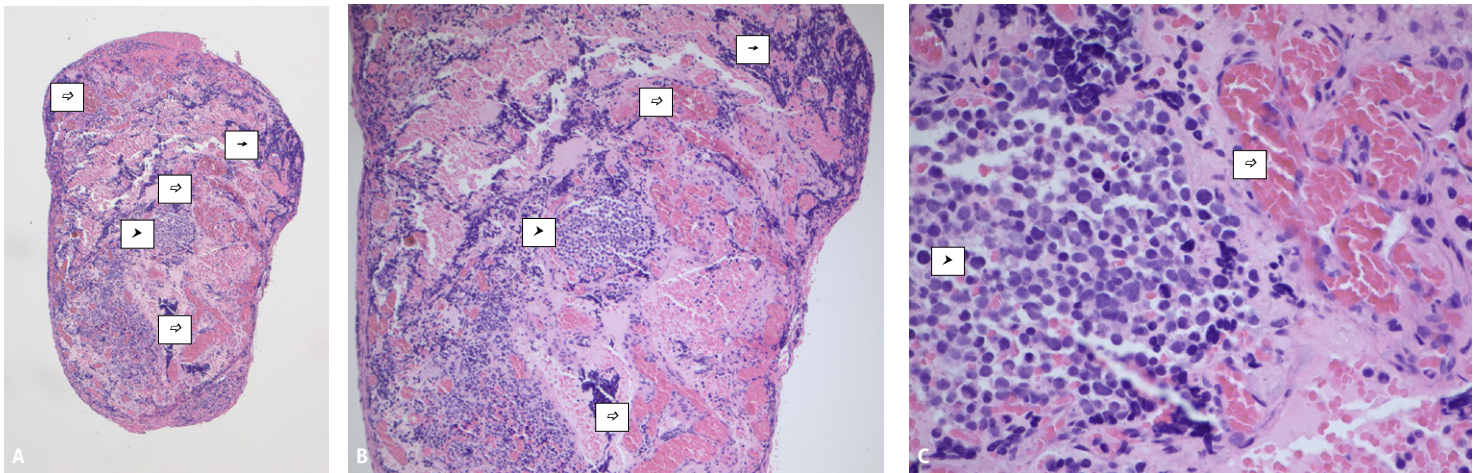
### CASUS

Een 97-jarige vrouw presenteert zich op de polikliniek dermatologie met een solitaire rood-livide kleurige glanzende tumor van ongeveer 2,5cm bij 2,5cm op de rechter kaaklijn, hetgeen volgens de patiënt snel gegroeid is en geen pijn doet (figuur 1). De voorgeschiedenis van de patiënt omvat hypertensie, hypercholesterolemie en coronaire bypassoperatie en voorts status na meerdere basaalcelcarcinomen en plaveisel-

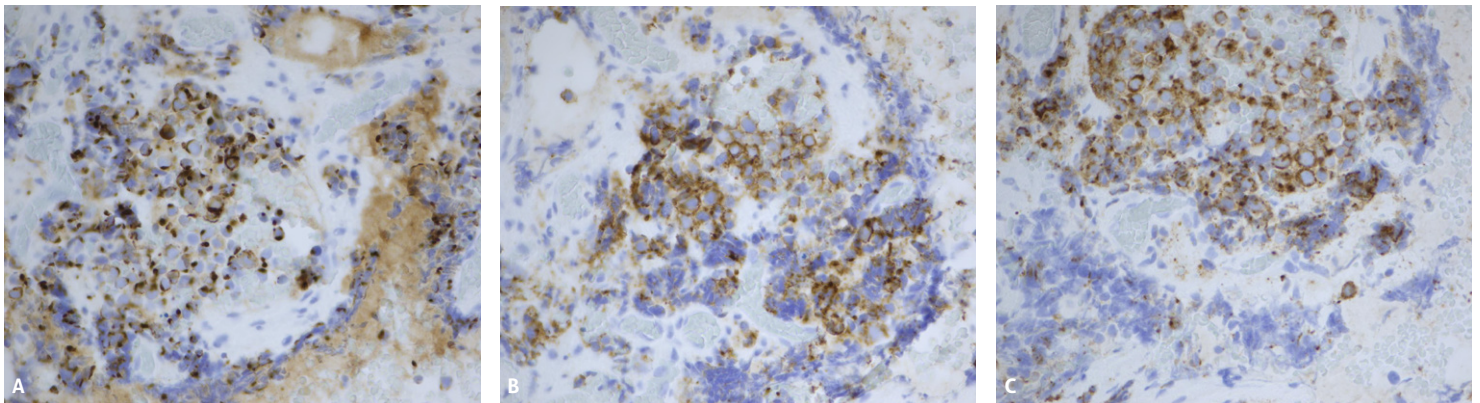


Figuur 1. Patient met rood livide kleurige tumor op de rechter kaaklijn.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum  
<sup>2</sup> Klinisch Patholoog, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam  
<sup>3</sup> Dermatoloog, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam



*Figuur 2. A. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen(➤), deels verknepen (➡), tussen gedilateerde bloedvaten(⇨). (HE 50x)  
 B. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen(➤), deels verknepen (➡), tussen gedilateerde bloedvaten(⇨). (HE 100x)  
 C. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen(➤), tussen gedilateerde bloedvaten(⇨). (HE 400x)*



*Figuur 3. A. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen positief voor CK20 (dot-like aankleuring) (400x).  
 B. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen positief voor CD56 (400x).  
 C. Merkelcelcarcinoom. Tumorcellen positief voor synaptofysine (400x).*

celcarcinomen. De medicatie die de patiënt gebruikt, bestaat uit amlodipine, simvastatine, omeprazol, acetylsalicylzuur. Differentiaal diagnostisch dachten we onder andere aan een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, amelanotisch melanoom, merkelcelcarcinoom. [7]

We besloten eerst een 3 mm stansbiopt te nemen om zo meer informatie te krijgen over type tumor en dus noodzakelijke oncologische excisiemarges. Histopathologisch onderzoek liet kleine atypische tumorcellen zien met weinig cytoplasma en apoptotische kenmerken (figuur 2a, 2b en 2c). Een lymfoom, melanoom of vasculaire tumor werd uitgesloten via immunohistochemie (CD45, S100 en ERG resp.). De tumorcellen tonen een dot-like aankleuring in de CK20 en zijn positief voor neuroendocriene markers (CD56, synaptofysine en chromogranine) (figuur 3a, 3b, 3c en 3d). Immunohistochemie voor McPyV is niet verricht. Op basis van histopathologisch onderzoek werd de diagnose merkelcelcarcinoom gesteld. [2,3] Vanwege de locatie en grote van de tumor werd er besloten om de patiënt te verwijzen naar een oncologisch academisch centrum, echter de patiënt zag vanwege haar leeftijd hier-



*Figuur 4. Post inflammatoire hyperpigmentatie zichtbaar op de rechter wang.*

van af. Gezien het agressieve karakter van de tumor werd er een palliatief beleid afgesproken, zonder verdere controle afspraken. Tegen de verwachting in, meldde de patiënt zich zeven maanden na het punchbiopt op de polikliniek met een nieuwe, hinderlijke keratotische nodus op de linkerwang; de livide kleurige tumor op de rechter kaaklijn was niet meer aanwezig, enkel een restverkleuring was zichtbaar (figuur 4). Aan de hand van de kliniek, kon er gesteld worden dat het MCC in complete regressie was gegaan na het nemen van een stansbiopt.

## LITERATUUR

Complete regressie van een MCC na bioptafname is zeldzaam: de incidentie wordt geschat op 1 per 60.000 tot 100.000 cases. [8] Uitgebreid literatuur onderzoek laat zien dat tot op heden er 22 casus beschreven zijn waarin complete regressie van primair MCC optreedt na biopt afname (tabel 1). [9] Interessant

is dat het merendeel van de patiënten vrouw is met een mediane leeftijd van 80 jaar en de meerderheid van de tumoren gelokaliseerd is in het hoofd- halsgebied (91%). De exacte prognose van een MCC met spontane regressie na bioptafname, is onbekend, maar lijkt goed te zijn, daar er tot op heden maar twee casus beschreven zijn waarin een recidief optreedt na spontane regressie. [10,11]

Verrichte studies laten met aanvullende histopathologisch onderzoek na regressie van het MCC, een CD4+, CD8+ en CD3+ infiltratie zien, hetgeen suggereert dat het T-cel gebonden immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de tumorregressie. [12]

Immunologisch onderzoek laat zien dat merkelcelcarcinoom peri-tumoraal een hogere ratio van PD-1 positieve cellen tot expressie brengt in vergelijking met merkelcelcarcinoom

Tabel 1. Overzicht van gepubliceerde studies waarin een complete regressie van merkelcelcarcinoom wordt beschreven na biopt afname.

| Auteur                | Titel en tijdschrift  | Geslacht | Leeftijd | locatie   |
|-----------------------|---|----------|----------|-----------|
| Kayashima et al       | Spontaneous Regression of Primitive Merkel Cell Carcinoma. Rare tumors 2015; volume 7(4)  | Vrouw    | 68       | Voorhoofd |
| Djilali-Bouzina et al | Regressive neuroendocrine carcinoma after partial biopsy. Nouv Dermatol 1992;11:767   | Vrouw    | 83       | Wang      |
| Duncan and Tschen     | Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin. J Am Acad Dermatol 1993;29:653-4   | Man      | 79       | Scalp     |
| Tanita et al          | Merkel cell carcinoma with spontaneous regression. Skin cancer 1996;11:70-2.  | Vrouw    | 75       | Wang      |
| Satoh et al           | Spontaneous regression of Merkel Cell tumour after biopsy. Hifukano Rinsho 1997;39:1449-51.   | Man      | 87       | Wang      |
| Maruo et al           | Regressing Merkel cell carcinoma – a case showing replacement of tumour cells by foamy cell. Br J Dermatol 2000;142:1184-9.   | Vrouw    | 82       | Wang      |
| Connelly et al.       | Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a review of the 10 reported cases. Dermatol surg 2006;26:853-6.   | Vrouw    | 71       | Wang      |
| Sais et al            | Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine carcinoma: a rare immune phenomenon? J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:82-3.                                    | Vrouw    | 78       | Heup      |
| Junquera et al        | Complete spontaneous regression of recurrent and metastatic Merkel Cell carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114:376-80.  | Vrouw    | 79       | Wang      |
| Vesely et al          | Complete spontaneous regression in Merkel cell carcinoma. J Plastic Reconstr Aesthetic Surg 2008;61:165-71.   | Vrouw    | 67       | Wang      |
| Missotten et al.      | Merkel cell carcinoma of the eyelid review of the literature and report of patients with Merkel cell carcinoma showing spontaneous regression. Ophthalmology 2008;115:195-21. | Man      | 90       | Ooglid    |
| Ciudad et al          | Spontaneous regression in Merkel cell carcinoma: report of two cases with description of dermatoscopic features and review of the literature. Dermatol Surg 2010;36:687-93.   | Vrouw    | 86       | Wang      |
| Pang et al            | Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2015;7:104-108.   | Man      | 92       | Scalp     |
| Terui et al           | Merkel Cell Carcinoma with Spontaneous Regression: A Case Report and Immunohistochemical Study. Case Rep Dermatol 2016;8:52-58.   | Vrouw    | 86       | Neus      |
| Vásquez-Ramírez et al | Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma: Case Report. October 2021. International Medical Case Reports Journal Volume 14:711-717                                      | Vrouw    | 94       | Wang      |
| Branch et al          | Spontaneous Regression of Merkel Cell carcinoma. Cutis. 2018;101:301-305.   | Vrouw    | 59       | Voorhoofd |
| Marcoval et al        | Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma: Case Report. International Medical Case reports Journal. July 2021. Volume 14.   | Man      | 96       | Thorax    |
| Nijjar et al          | Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma of the Male Breast with Ongoing Immune Response. Cureus. 2018 Nov; 10(11): e3589.   | Vrouw    | 69       | Scalp     |
| Sanabria et al        | Active surveillance after complete spontaneous regression of a metastatic Merkel cell carcinoma of the head. Head Neck Surg., vol.49. 2020.                                   | Vrouw    | 72       | Onderbeen |
| Leung et al           | A case of complete spontaneous regression of extensive Merkel cell carcinoma involving the orbit. Canadian Journal of Ophthalmology. Volume 56, Issue 1. February 0, 2021.    | Man      | 77       | Thorax    |
| Bystricky et al       | Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma: Case Report. Int Med Case rep J, 2021; 14:711-717.   | Vrouw    | 84       | Voorhoofd |
|                       |   | Vrouw    | 71       | Orbitaal  |
|                       |   | Vrouw    | 88       | Wang      |

in regressie. De hypothese is dat reductie van PD-1 positieve cellen geassocieerd is met tumor regressie. [13] Voor deze immunologische tumorregulatie is ook de rationale van de immunotherapie behandeling gevormd met avelumab (anti-PD-L1) en pembroluzimab (anti-PD-1). Beide middelen zijn goedgekeurd voor behandeling van gemetastaseerd MCC met een objectieve respons ratio rond de 40% en 56%, respectievelijk. [4,5] Ondanks geboekte progressie omtrent overall survival van het MCC is aanvullend onderzoek naar het exacte T-cel gereguleerd afweermecanisme noodzakelijk, om verdere aanvullende immuno-modulerende therapieën te realiseren, daar de helft van de patiënten geen baat heeft bij de huidige immunotherapeutische opties.

## CONCLUSIE

Merkcelcarcinoom is een agressieve vorm van huidkanker. Bij vermoeden moet er laagdrempelig een biopt of diagnostische excisie verricht worden, waarna aanvullende behandeling besproken moet worden in een multidisciplinair huidkankeroverleg. Spontane regressie van MCC na biopt afname is zeldzaam en wordt toegeschreven aan een complexe immunologische reactie, naast de inflammatoire fase van normale wondgenezing. Verder onderzoek is noodzakelijk om het exacte werkingsmechanisme te analyseren waarbij dit mogelijk kan bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe immuno-modulerende therapieën.

## SAMENVATTING

Op het poliklinische spreekuur zagen wij een 97-jarige vrouw met een rood-livide tumor op de rechter kaaklijn. Middels een stansbiopt kon de diagnose merkelcelcarcinoom (MCC) bevestigd worden. Gezien de leeftijd werd er een palliatief beleid gevoerd. Tegen de verwachting in, kwam de patiënt zeven maanden na bioptafname retour met enkel restpigmentatie op de plek waar de tumor gezeten had. Er kon gesteld worden dat het MCC in complete klinische remissie gegaan was na bioptafname, hetgeen zeldzaam is met een geschatte incidentie van 1 per 60.000 tot 100.000 cases en vaker voorkomt bij vrouwen op hoge leeftijd en in het hoofd-halsgebied. Literatuuronderzoek laat zowel een toegenomen CD3+, CD4+ en CD8+ infiltratie als ook reductie van PD-1 expressie zien, suggererend dat het T-cel gebonden immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij tumorregressie. Aanvullend onderzoek naar het exacte werkingsmechanisme kan mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe immuno-modulerende therapieën.

## TREFWOORDEN

merkelcelcarcinoom - neuroendocriene tumoren - immunotherapie - anti-PD-1

## KEYWORDS

merkel cell carcinoma - neuroendocrine carcinoma - immune checkpoint inhibitors - anti-PD-1

## LITERATUUR

1. Coggshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):433-42.
2. Pulitzer MP, Brannon AR, Berger MF, Louis P, Scott SN, Jungbluth AA, et al. Cutaneous squamous and neuroendocrine carcinoma: genetically and immunohistochemically different from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1023-32.
3. Dika E, Pellegrini C, Lambertini M, Patrizi A, Ventura A, Baraldi C, et al. Merkel cell carcinoma: an updated overview of clinico-pathological aspects, molecular genetics and therapy. *Eur J Dermatol.* 2021;31(6):691-701.
4. 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).
5. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EI, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4).
6. 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.
7. Heath M, Jaimies N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas 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.
8. Missotten GS, de Wolff-Rouendaal D, de Keizer RJ. Merkel cell carcinoma of the eyelid: review of the literature and report of patients with Merkel cell carcinoma showing spontaneous regression. *Ophthalmology.* 2008;115(1):195-201.
9. Ahmadi Moghaddam P, Cornejo KM, Hutchinson L, Tomaszewicz K, Dresser K, Deng A, et al. Complete Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma After Biopsy: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(11):e154-e8.
10. Kobayashi Y, Nakamura M, Kato H, Morita A. Distant recurrence of Merkel cell carcinoma after spontaneous regression. *J Dermatol.* 2019;46(4):e133-e4.
11. Jansen SC, Groeneveld-Haenen CP, Klinkhamer PJ, Roumen RM. Spontaneous regression and recurrence of stage III Merkel cell carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
12. Inoue T, Yoneda K, Manabe M, Demitsu T. Spontaneous regression of merkel cell carcinoma: a comparative study of TUNEL index and tumor-infiltrating lymphocytes between spontaneous regression and non-regression group. *J Dermatol Sci.* 2000;24(3):203-11.
13. Fujimoto N, Nakanishi G, Kabuto M, Nakano T, Eto H, Nakajima H, et al. Merkel cell carcinoma showing regression after biopsy: Evaluation of programmed cell death 1-positive cells. *J Dermatol.* 2015;42(5):496-9.

## CORRESPONDENTIEADRES

Daan Rauwerdink

E-mail: d.j.w.rauwerdink@lumc.nl