

Het merkelcelcarcinoom

I. Westra, K.W. Marck

In de andere bijdrage, over het eponiem Merkelcelcarcinoom (MCC), is al duidelijk geworden dat deze aandoening als aparte klinische entiteit nog maar pakweg drie decennia bestaat. Het karakter van deze huidtumor kan worden samengevat in de volgende drie woorden: onopvallendheid, zeldzaamheid en kwaadaardigheid. [1] In deze bijdrage beschrijven wij de pathogenese van het MCC, de incidentie van deze tumor in Nederland, het klinisch beloop, en de beperkte rol van reconstructieve chirurgie bij de behandeling van patiënten met MCC.

KLINISCHE PRESENTATIE

Een MCC kan variëren in kleur van geelwit, licht roze naar blauw maar meestal framboos rood. Het ulcereert niet, en voelt vast-elastisch aan.

Figuur 1 toont de enorme variatie in presentatie van enkele MCC's en andere huidaandoeningen. Kunt u onderscheiden bij welke afbeeldingen het om een MCC gaat? (antwoorden op laatste pagina)



Figuur 1. Bronnen: Merkel.org, huidziekten.nl.

Een kenmerkende eigenschap is de snelle proliferatieve groei alsook een grote neiging tot metastaseren. Het klinisch onderscheiden van MCC en andere (benigne) huidafwijkingen is moeizaam, aangezien MCC en andere huidafwijkingen veel overeenkomstige uiterlijke kenmerken bezitten. Wanneer u denkt aan een MCC, is onderzoek van de regionale lymfeklieren aangeraden, gezien de grote kans op metastasering.

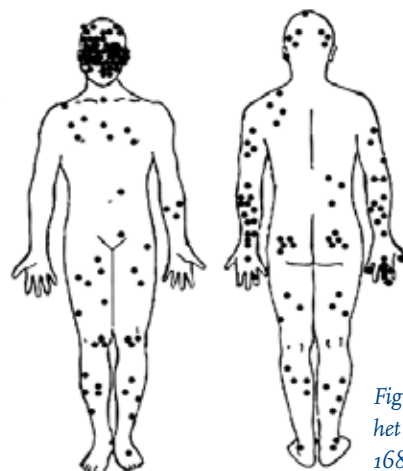
Hoe moeilijk een klinische diagnose is blijkt uit het feit dat het merendeel van diegenen die een MCC biopteren denkt dat het om een benigne afwijking gaat. [2]

Figuur 2 laat zien dat een MCC overal in de huid kan ontstaan, maar ook dat aan zonlicht blootgestelde huid relatief vaker is aangedaan.

PATHOGENESE

Meerdere factoren lijken een rol te spelen bij het ontstaan van MCC. Er bestaat een verhoogd risico op MCC bij mensen met een verminderde afweer (hiv, status na orgaantransplantatie, chemotherapie). [2] Daarnaast spelen ook blootstelling aan ultraviolet licht en het merkelcelpolyomavirus een rol.

De samenhang van uv-straling met MCC blijkt uit uitgebreid epidemiologisch onderzoek. Het demografisch profiel dat naar voren komt volgt uit een groot Amerikaans-Australisch epidemiologisch onderzoek. In streken waar mensen meer aan zonlicht worden blootgesteld, zoals op Hawaï, is de incidentie van MCC duidelijk hoger dan bijvoorbeeld in Detroit.



Figuur 2. Verdeling over het lichaam van MCC's bij 168 patiënten. Bron: [2].



Figuur 3. Incidentie van MCC in Nederland. Bron: data IKNL 2017.

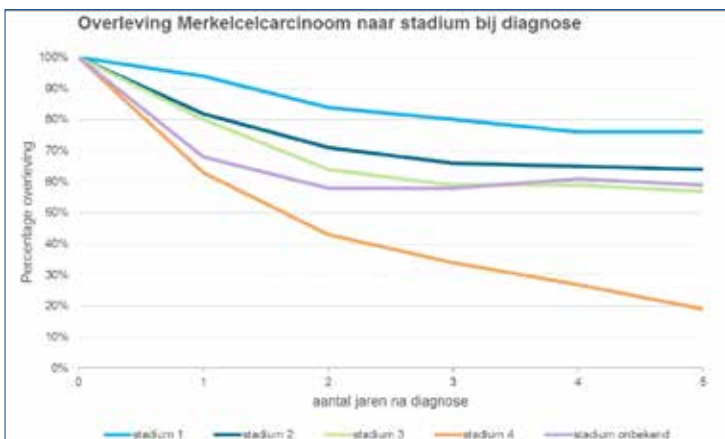
Naast de intensiteit van uv-straling lijkt ook de duur ervan een rol te spelen. MCC komt vooral voor bij oudere mensen (≥ 70 jaar) en meer bij mannen dan bij vrouwen. Ook is de mate van pigmentatie van de huid een belangrijke factor. Evenals het melanoom ontstaat het MCC vooral bij mensen met een lichte huidskleur. [3]

De aanwezigheid van het commensale Merkelcel polyomavirus (bij het merendeel van de mensen aanwezig) lijkt een rol te spelen bij het ontstaan van 80% van de MCC. In deze groep van MCC's berust vrijwel zeker het ontstaan van de tumor op een integratie van virale proliferatiegenen in het genoom van de hiervoor door verminderde weerstand of langdurige uv-straling gevoelig geworden merkelcel (virale oncogenese). [4,5]

MCC IN NEDERLAND

De incidentie van MCC in Nederland is de afgelopen kwart eeuw verachtvoudigd (figuur 3), en bedraagt nu ongeveer 0,35 per 100.000 personen per jaar, wat neerkomt op circa 170 nieuwe MCC-patiënten per jaar. De gemiddelde leeftijd tijdens de diagnose is 70 jaar. De verdeling onder vrouwen en mannen is in Nederland vrijwel gelijk. [6]

De 5-jaarsoverleving van 759 patiënten met MCC in Nederland, in de periode 2010-2015, gedifferentieerd naar TNM-classificatie wordt getoond in figuur 4.



Figuur 4. De 5-jaarsoverleving van patiënten met MCC in Nederland, gedifferentieerd naar de TNM-classificatie. Bron: data IKNL 2017.

De grafiek toont een 5-jaarsoverlevingskans van 76% bij een T1-tumor (≤ 2 cm), 64% bij een T2-tumor (> 2 cm), een patiënt met lymfkliermetastasering heeft een kans van 57%, en een patiënt die voor behandeling al systemische metastasen heeft 20% kans. De groep 'stadium onbekend' (paarse lijn) representeert een kleine groep van 32 patiënten bij wie de nodale status onbekend was. Deze gegevens representeren de relatieve overleving, wat een benadering is voor de kankerspecifieke overleving. Dit houdt in dat de waargenomen overleving is gecorrigeerd voor de verwachte sterfte die is gebaseerd op de Nederlandse populatie vergelijkbaar op basis van geslacht, leeftijd en kalenderjaar. [7] Deze gegevens komen goed overeen met Amerikaanse overlevingscijfers. [8]

BEHANDELING VAN HET MCC

Er zijn geen internationale richtlijnen voor de behandeling van MCC. Veel auteurs zijn van mening dat na biopsie eerst onderzoek moet worden gedaan naar lymfogene metastasering (echo/schildwachtklierbiopsie) en dan een behandelplan moet worden opgesteld: excisie of excisie met lymfklierdissectie. [9-11] Excisiemarges wisselen in de literatuur van 1 tot 3 cm. Omdat het MCC gevoelig is voor radiotherapie zijn er centra die soms op indicatie het gebied van de excisie en/of van de lymfklierdissectie adjuvant bestralen. Chemotherapie wordt bij gegeneraliseerde ziekte een enkele maal gegeven in palliatieve setting. Immunotherapie bij merkelcelpolyomaviruspositieve MCC's kan wellicht in de toekomst worden toegevoegd aan het behandelingsarsenaarium. [4]

RICHTLIJN VOOR BEHANDELING

In Nederland bestaat er geen landelijke richtlijn voor de behandeling van MCC. Gezien de aard van deze huidmaligniteit is het noodzakelijk dat na het stellen van de diagnose snel en adequaat dient te worden gehandeld. Gezien de zeldzaamheid van de tumor is het wenselijk dat de behandeling van MCC-patiënten wordt gecentraliseerd, bij voorkeur in slechts enkele ziekenhuizen. In die ziekenhuizen zal de rol van de daar werkzame plastisch chirurgen bij de behandeling van deze tumoren doorgaans beperkt blijven tot de reconstructie na de excisie.

LITERATUUR

- Boersma GA, Raalte JA van, Botke G, Vogel PL de, Marck KW. Het Merkelcelcarcinoom: een verraderlijke huidtumor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(39):1933-5.
- Heath M, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(3):375-81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020.
- Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34(1):14-37. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2010.01.001.
- Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, Becker JC. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017;71:53-69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.022.
- Chang Y, Moore PS. Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer. *Annu Rev Pathol* 2012;7:123-44. doi: 10.1146/

- annurev-pathol-011110-130227.
6. Merkelcelcarcinoom van de huid en externe genitaliën/incidentie. Geciteerd 09-01-2017; beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_6/img5a548fcb6c7ae
 7. Merkelcelcarcinoom van de huid en externe genitaliën/5-jaarsoverleving (2010-2015) naar TNM-classificatie. Geciteerd 09-01-2017; beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_8/img5a5493a1337f5
 8. AJCC Cancer Staging Manual 2009, Chapter 30, Merkel cell carcinoma. Springer 2009.
 9. Cassler NM, Merrill D, Bichakjian CK, MD3, Brownell I. Merkel cell carcinoma therapeutic update. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(7): 36. doi:10.1007/s11864-016-0409-1.
 10. Ramahi E, Choi J, Fuller CD, Tony Y. Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36(3):299-309. doi:10.1097/COC.0b013e318210f83c.
 11. Thakuria M, LeBoeuf NR, Rabinowits G. Update on the Biology and Clinical Management of Merkel Cell Carcinoma. ASCO EDUCATIONAL BOOK, 2014: pp e405-e410.

Antwoorden figuur 1. MCC's zijn te zien op de afbeeldingen (van links naar rechts, van boven naar beneden) 1, 4, 5, 9. De andere afbeeldingen tonen een basaalcelcarcinoom.

CORRESPONDENTIEADRES

I. Westra

E-mail: Iris.Westra@znb.nl