

# Merkelcelcarcinoom, een diagnostisch dilemma

B.J.P.R. Vos, M.B. Karakullukcu, P. Houpt

Door vergrijzing en toename van het aantal zonvakanties is de incidentie van huidtumoren de afgelopen jaren sterk toegenomen in Nederland. Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een zeldzame, zeer agressieve neuro-endocriene huidtumor die vooral wordt gezien bij oudere immuungecompromitteerde patiënten op vaak aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen zoals het hoofd-halsgebied. [1] Een weinig uitgesproken karakteristiek beeld, een niet uitgesproken maligne presentatie en snelle lymfogene metastasering vormen een verraderlijke combinatie bij deze tumor. Miskenning van deze tumor leidt tot een vertraging in diagnostiek en behandeling terwijl tijdige behandeling de kans op overleving aanzienlijk verbetert. [2,3] Aan de hand van een casus illustreren wij het belang van tijdig aanvullende diagnostiek bij snelgroeiende tumoren in het hoofd-halsgebied.

## CASUS

Een 67-jarige vrouw werd gezien met een sinds aantal weken bestaande progressieve huidafwijking op de linkerwang. De zwelling is gevoelig bij aanraking maar er is geen sprake van uitvloed of systemische verschijnselen van infectie. De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt myasthenia gravis sinds vier jaar die stabiel is onder een onderhoudsdosering van eenmaal daags 40 mg prednisolon en tweemaal daags 50 mg azathioprine. Risicofactoren voor huidmaligniteiten zijn behoudens chronisch immunosuppressiva gebruik negatief. Voorafgaand aan de presentatie is

de afwijking elders eenmalig geïndiceerd en gedraineerd onder de werkdiagnose geïnfecteerde atheroomcyste. Er wordt vermeld dat zich een kleine hoeveelheid purulent exsudaat heeft ontlast. De wond was opengelaten ter drainage en er was gestart met flucloxacilline per os vanwege de ontstekingsverschijnselen en de kans op wondgenezingsstoornissen bij chronisch immunosuppressiva gebruik.

Anderhalf week later zien wij de patiënt. De zwelling is anamnestic minder rood en vurig, maar niet in omvang afgenomen. Lichamelijk onderzoek toont een solitaire vuurrode, vast elastische, circumschripte nodus los van de onderlaag, met een doorsnede van 3 cm ter hoogte van het linkerzygoma. Rondom de afwijking bevindt zich diffuus een geïndureerde zwelling. Andere huid- of slijmvliefsafwijkingen ontbreken. Overwogen wordt dat de voorgaande incisie het proces onvoldoende vrij heeft gelegd en dat het chronisch immunosuppressiva gebruik heeft bijgedragen aan een slechte genezigstendens. De combinatie van een licht huidtype, gevorderde leeftijd en chronische immunosuppressie zijn bij onze patiënt echter ook risicofactoren voor maligniteiten. Differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een secundair geïnfecteerd basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of amelanotisch melanoom, cutaan lymfoom, kaposisarcoom, dermatofibrosarcoma protuberans of een

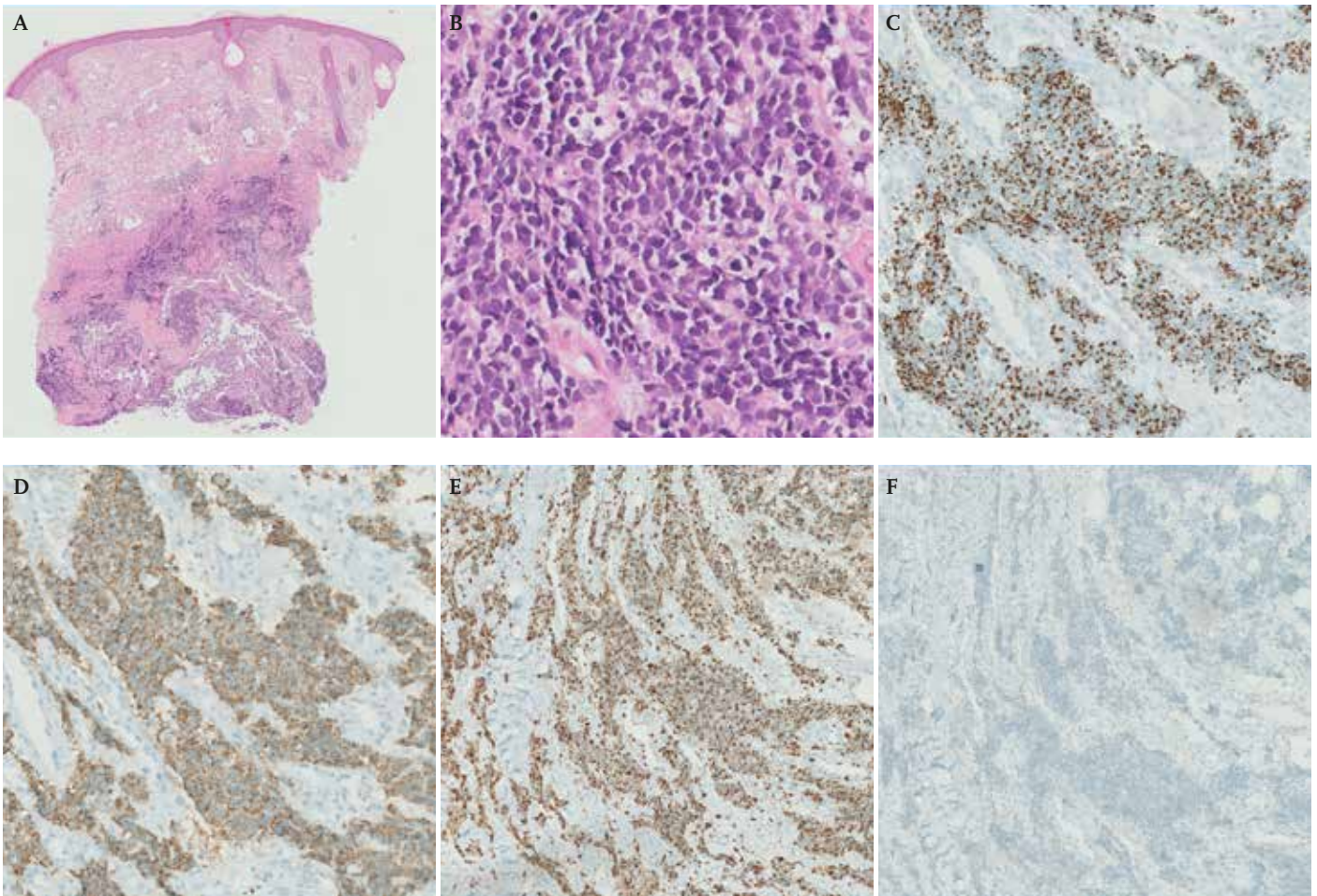


Figuur 1. A) De laesie ter hoogte van het linkerzygoma direct na wigexcisie en drainage en B) de laesie drie dagen na wigexcisie en drainage. Er wordt een paarsrode, vast elastische, circumschripte zwelling gezien met een doorsnede van 4 cm. Opvallend is het glimmende aspect en de teleangiëctasieën in de afwijking, welke verdacht zijn voor een maligne afwijking. C) Status een jaar na tumorexcisie met partiële parotidectomie, gemodificeerd radicale halsklierdissectie, en reconstructie door middel van een vrije radialislap.

Dr. B.J.P.R. Vos, arts-assistent plastische chirurgie, afdeling plastische, reconstructieve en handchirurgie, Isala, Zwolle

Dr. M.B. Karakullukcu, hoofd-halschirurg, afdeling hoofd-halsoncologie en -chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Dr. P. Houpt, plastisch chirurg, afdeling plastische, reconstructieve en handchirurgie, Isala, Zwolle



*Figuur 2. Huidbiopsie linkerzygoma met A) een infiltratief tumorproces bestaande uit grillige vertakkende velden in de diepe dermis (haematoxyline-eosine kleuring 20X), met B) monotone matig grote kernen met een donker egaal chromatine en slecht afgrensbaar cytoplasma (haematoxyline-eosine kleuring 400X); en C) een hoge proliferatie activiteit (Ki-67 kleuring 100X). De tumorcellen zijn positief voor D) chromogranine A (200X), positief voor E) CK20 (200X), en negatief voor F) TTF-1 (100X).*

cutane metastase van een interne maligniteit zoals een kleincellig longcelcarcinoom. Op basis van epidemiologie, locatie, snelle ontwikkeling en inflammatoire verschijnselen wordt een geïnfecteerde atheroomcyste het meest waarschijnlijk geacht en wordt een wigexcisie verricht (figuur 1A); de afwijking wordt met een scherpe lepel uitgekrabd en er wordt een puskrweek uit de wond afgenomen.

Drie dagen later heeft de afwijking een doorsnede van 4 cm, is deze paarsrood verkleurd en toont deze een glimmend aspect en teleangiëctasieën (figuur 1B). De puskrweek laat geen overgroei van bacteriën zien. Hierop wordt de werkdag diagnose geïnfecteerde atheroomcyste in twijfel getrokken en wordt een maligniteit aannemelijker geacht, er wordt derhalve een 3 mm stansbiopsie afgenomen. Histopathologisch onderzoek toont in de diepe dermis een infiltratief tumorproces, bestaande uit grillige vertakkende velden van cellen met monotone matig grote kernen met donker egaal chromatine, slecht afgrensbaar cytoplasma en een hoge delingsactiviteit (figuur 2) passend bij een lymfoom, melanoom, MCC of een kleincellig longcarcinoom. [4] Bij immunohistochemie tonen de tumorcellen een dot-like aankleuring voor Pancreatine en zijn deze tevens positief voor Chromogranine A,

Synaptofysine, CD56 en CK20 hetgeen pleit voor een MCC (Tabel 1). Ki-67 toont een proliferatie van 90-100%. De tumorcellen zijn negatief voor TTF-1, LCA en S100 wat respectievelijk tegen een kleincellig longcarcinoom, lymfoom, en melanoom pleit. Uit deze combinatie van gegevens wordt de diagnose MCC vastgesteld. [5]

Om een indruk te krijgen of reeds sprake is van lymfogeen metastasering wordt het eerste lymfeklierstation in de linker parotis gepalpeerd, waar een zwelling palpabel blijkt. In de hals wordt geen lymfadenopathie gevoeld. Nadere diagnostiek en behandeling vindt vervolgens plaats in een gespecialiseerd oncologisch hoofd-halscentrum. MRI aldaar toont een grote tumor cutaan/subcutaan van de linkerwang met doorgroei in de orbicularis oculi en verdikking van de orbicularis oculi richting mediocaudaal tot in het onderooglid. Dit kan reactief zijn of een teken van tumoordoorgroei. Er is geen betrokkenheid van de orbita of aanliggende botstructuren. Tevens zijn twee vergrote lymfeklieren in de parotis links te zien. Cytologie van een echogelegeide punctie van beide lymfeklier nodi in de parotis toont een kleincellig carcinoom in beide puncties, passend bij MCC. Disseminatieonderzoek volgt in de vorm van een X-thorax waarop geen metastasen

worden gezien, en een PET-CT-scan waarop behoudens de bekende afwijking een tweetal metabool actieve nodi in de linker parotis oplichten, die opvallend meer metabool actief zijn dan het MCC. Dit kan passen bij een Warthin tumor of lymfeklier metastase. Er worden geen afstandsmetastasen gedetecteerd. Het MCC wordt gestadiseerd als cT4N1bM0.

De behandeling bestaat uit neoadjuvante chemotherapie (Etoposide/Carboplatin) om de tumor te verkleinen gevolgd door excisie van de resterende afwijking met partiële parotidectomie en gemodificeerd radicale halsklierdissectie (levels 1 t/m A5) gecombineerd met reconstructie door middel van een vrije radialislap (figuur 1C). Opvallend is dat de zichtbare huidafwijking na 3 kuren chemotherapie als een korst van het zygoma af valt. Histopathologie van de resterende huidafwijking laat uitgebreide reactieve veranderingen zien zonder tumorrest of vaso-invasie of perineurale groei, de parotisstaart en halsklierdissectie (34 lymfeklieren) bevatten geen maligne cellen. Hoewel er een indicatie is voor postoperatieve radiotherapie, heeft de patiënt daar zelf van afgezien. Ter preventie van nieuwe maligniteiten werd azathioprine gestopt en de prednison afgebouwd, ter behandeling van myasthenia gravis werd er gestart met pyridostigmine. Het eerste jaar na de behandelingen volgde er iedere drie maanden een controle door de hoofd-halschirurg en dermatoloog, er werd geen aanwijzing voor een recidief gezien.

## BESCHOUWING

Per jaar worden in Nederland gemiddeld 155 mensen met een MCC gediagnostiseerd. Het betreft een zeer agressieve neuro- endocriene huidtumor die zijn naam dankt aan de gelijkheid met merkelcellen uit de basale laag van de epidermis. Het is echter onduidelijk of de tumorcellen uit een ongecontroleerde groei van deze tastzincellen uitgaat, of van dermale merkelcel-equivalenten, andere cellen uit de neurale lijst, of epidermale stamcellen. [6] In circa 80% van de MCC gevallen wordt een merkelcelpolyomavirus aangetroffen, hetgeen oncogeen wordt geacht maar waarvan de implicatie voor het klinische gedrag of de prognose nog onduidelijk is. [7] De globale 5-jaarsoverleving is met 46% de slechtste van alle huidtumoren. [2,3]

Klassiek ontwikkelt het MCC zich als een solitaire, vaste, roze tot rood-blauwe nodus met een zacht, glimmend oppervlak, soms met teleangiëctasieën, en groeit deze binnen drie maanden uit tot een tumor. [1] Ulceratie zoals bij het plaveiselcelcarcinoom wordt bijna nooit gezien. Evenals bij basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen komen MCC's het vaakst voor op zon geëxposeerde huid waarbij 53% zich in het hoofd-halsgebied presenteert. [8] De meest voorkomende klinische karakteristieken zijn asymptomatische zwelling (88%), snelle toename in omvang (63% ≤ 3 maanden), langdurig immuun-gecompromiteerde status (zoals bij chronisch immunosuppressiva gebruik; 8%), leeftijd > 50 jaar (90%) en een huidtype 1-2 welke veel aan uv-straling is blootgesteld (98%). [1,9]

Ofschoon de presentatie van onze patiënt kon passen bij MCC en zij nagenoeg voldeed aan bovengenoemde risicofac-

toren, hebben de tekenen van inflammatie ons op het spoor van een infectie gezet en is pas in een later stadium histopathologisch onderzoek verricht. De zeldzaamheid, het weinig uitgesproken karakteristieke beeld en een niet uitgesproken maligne presentatie leiden ertoe dat het MCC zelden klinisch als zodanig wordt herkend. In een onderzoek van 195 MCC-casussen was de werkdiagnose bij de eerste presentatie in 56% een benigne afwijking (verdenking cyste/acne-achtige laesie 32%), in 34% een maligne afwijking (non-melanoma huidmaligniteit 14%), en 8% had geen idee (nodulaire massa 6%). [1] Het gemiddeld dokters-delay was 3 maanden waarbij de tumordiameter reeds 1,8 cm bedroeg en 37% reeds regionale lymfkliermetastases. Tijdige detectie en adequate resectie zijn belangrijk omdat de overleving verslechtert van 51% voor primaire tumoren naar 14% voor gemetastaseerde ziekte. [2,3]

Nadat het MCC is gediagnostiseerd wordt disseminatieonderzoek in de vorm van een CT of PET-CT-scan geadviseerd. [5] In alle stadia van het MCC wordt complete excisie van de primaire laesie aanbevolen, geverifieerd door pathologisch onderzoek op vrije snijvlakken. Bij stadium I-tumoren (< 2 cm) wordt een marge van 1 cm aangehouden en bij stadium II-tumoren (≥ 2 cm) een marge van 2-3 cm. Bij lymfogene metastasen wordt chirurgische excisie en radiotherapie van de betrokken lymfeklieren aangeraden, hetgeen de kans op een recidief in het betrokken gebied vermindert. Locoregionale radiotherapie wordt ook aanbevolen bij lokalisatie in het gelaat en een hoog risico op recidieven (grote primaire tumor, incomplete excisie, en immuun suppressie). Chemotherapie (gebruikelijk Cisplatin en Carboplatin met/zonder Etoposide) wordt meestal voorbehouden voor patiënten met metastasen op afstand (lever, long). Opvallend in deze casus is de tumorregressie na manipulatie van de tumor en chemotherapie. Spontane regressie is vaker gemeld bij het MCC dan bij andere neoplasmata (12:400-700 versus 1:60.000-100.000), en komt met name voor bij vrouwen, bij MCC's in het hoofd-halsgebied en/of na het nemen van een biopsie. [10] Hoewel het mechanisme van regressie nog niet is achterhaald spelen een T-celgemedeerde respons en apoptose waarschijnlijk een rol. Immuunmodulerende therapeutische opties gericht tegen *programmed cell death-receptor 1*/programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1) checkpoints worden momenteel onderzocht en lijken veelbelovend. [11]

## LITERATUUR

1. Heath M, Jaimas 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.
2. 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.
3. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA, et al. Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Target, and Therapy. *Curr Dermatol Rep* 2014;3:46-53.
4. Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, et al. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:709-19.

5. Miles BA, Goldenberg D, Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). Merkel cell carcinoma: Do you know your guidelines? *Head Neck* 2016;38:647-52.
6. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J Skin Cancer* 2012;2012:983421.
7. Coursaget P, Samimi M, Nicol JT, et al. Human Merkel cell polyomavirus: virological background and clinical implications. *APMIS* 2013;121:755-69.
8. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010;37:20-7.
9. Schrama D, Becker JC. Merkel cell carcinoma--pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25:1121-9.
10. Saig G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: a rare immune phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16:82-3.
11. Terheyden P, Becker JC. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2017 [Epub ahead of print].

#### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. B.J.P.R Vos, Zwolle  
E-mail: byrthe.vos@mst.nl

#### SAMENVATTING

Een 67-jarige vrouw presenteerde zich met een subacute zwelling op het linkerzygoma. Vanwege locatie, snelle ontwikkeling en inflammatoire verschijnselen werd er in eerste instantie aan een geïnfecteerde atheroomcyste gedacht. Omdat incisie, drainage en systemische antibiotische behandeling de zwelling niet deden afnemen werd een biopsie afgenomen. Op basis van histologisch onderzoek werd de diagnose merkelcelcarcinoom (MCC) vastgesteld.

Het MCC is een zeer agressieve huidmaligniteit die door haar zeldzaamheid, een weinig uitgesproken karakteristiek beeld, en een niet-evidente maligne presentatie klinisch nogal eens wordt miskend. Klassiek ontwikkelt het MCC zich als een solitaire, vaste, roze tot rood-blauwe nodus met een zacht, glimmend oppervlak, soms met teleangiëctasieën, en groeit deze binnen drie maanden uit tot een tumor. MCC's komen vaakst voor op

zon geëxposeerde huid waarbij 53% zich in het hoofd-halsgebied presenteert. Gemiddeld wordt een MCC na een dokters-delay van 3 maanden gediagnosticeerd, meestal aan de hand van histopathologisch onderzoek wegens verdenking op andere huidafwijkingen. Circa 37% heeft dan reeds regionale lymfkliermetastases. De 5-jaarsoverleving verslechtert van 51% voor een niet-gemetastaseerde naar 14% voor een gemetastaseerde ziekte.

Aan de hand van bovenstaande casus illustreren wij het belang van tijdig aanvullende diagnostiek bij snelgroeiende tumoren in het hoofd-halsgebied.

**Trefwoorden:** merkelcelcarcinoom, hoofd-halstumoren, vrije radialislap

**Gemelde (financiële) belangenverstrengeling:** Geen