

Karcinom Merklvih celic – novosti v sistemskem zdravljenju

Merkel cell carcinoma – Innovations in systemic treatment

Ocvirk Janja

Korespondenca: izr.prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
 Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
 E-mail: jocvirk@onko-i.si
 Poslano / Received: 21.3.2018
 Sprejeto / Accepted: 6.9.2018
 doi:10.25670/oi2018-018on

IZVLEČEK

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, agresiven nevroendokrini kožni rak s slabo prognozo, posebno, ko je v napredovalem stadiju. Incidenca na splošno narašča, čeprav podatki o incidenci kažejo na razlike med geografskimi področji. Med dejavnike tveganja štejemo starost, imunosupresijo in izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju. Znana je povezava med MCC in okužbo s poliomavirusom, čeprav natančnega mehanizma, ki vodi v karcinogenezo, še ne razumemo v celoti. Pri lokalizirani boleznii je izbor zdravljenja kirurgija (ko je to mogoče), sledi mu dopolnilno obsevanje ali obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo. Pri razsejani boleznii je bila doslej na voljo le kemoterapija, čeprav so dolgotrajni odgovori ob njej redki. Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1.

Nedavno objavljene raziskave v prvem in drugem redu zdravljenja z inhibitorji imunskih stikal (anti-PD-1/PD-L1-protitelesi) kažejo obetajoče rezultate s sprejemljivim varnostnim profilom zdravljenja, zato tovrstno zdravljenje postaja standardno in je že priporočeno v mednarodnih smernicah za zdravljenje razsejane raka Merklvih celic.

Objavljeni podatki randomiziranih raziskav kažejo na obetajočo učinkovitost teh zdravil pri metastatski boleznii.

Ključne besede: karcinom Merklvih celic, nemelanomski kožni rak, razsejana bolezen, kemoterapija, imunoterapija, inhibitorji »checkpoint«, avelumab

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, aggressive neuroendocrine skin cancer with a poor prognosis in advanced stage. The incidence is increasing with some deviations between different geographic regions. The risk factors are advanced age, immunosuppression, and ultraviolet light exposure. There are associations between MCC and polyomavirus infection, but the exact mechanism that leads to carcinogenesis is yet to be fully understood. For localized disease (when feasible), surgery is the recommended treatment, followed by adjuvant radiation or chemoradiation. In the metastatic setting, chemotherapy has been the standard treatment, but durable responses are rare. As tumour oncogenesis is linked to Merkel cell polyomavirus integration and ultraviolet-radiation-induced mutations, there is rationale for treatment with immunotherapy antibodies that target the PD-L1/PD-1 pathway.

However, recently published trials with immune checkpoint inhibitors in the first- and second-line showed promising results with a tolerable safety profile, and these are becoming the standard therapy, already included in international guidelines.

The published data showed a high efficacy of avelumab in the metastatic setting.

Keywords: Merkel cell carcinoma, non melanoma skin cancer, metastatic disease, chemotherapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, avelumab

1. UVOD

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, nevroendokrini kožni rak, ki ga je prvič opisal Toker leta 1972.⁽¹⁾ Merklve celice v bazalnem sloju kože pa so bile poimenovane po Friedrichu Merklu, ki jih je prvič opisal leta 1875, in sicer kot svetle celice, ki so povezane z živčnimi nitmi.⁽²⁾ Zaradi redkosti tega raka in

etiologije, ki ni bila v popolnosti znana, so bile klinične raziskave redke.⁽³⁾

KMC se pojavlja pogosteje pri starejši populaciji (srednja starost ob diagnozi je 75 let) in v povezavi z okužbo Merklvih celic s polioma virusom, ultravijoličnim sevanjem in imunosupresijo.⁽⁴⁾ Incidenca in umrljivost za KMC v zadnjih 30 letih narašča.⁽⁵⁾ Ta

redka oblika kožnega raka ima agresiven potek. Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov s KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51-odstotna, pri razširjeni 35- in le 14-odstotna pri razsejani bolezni.(6) Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija primarnega tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk. Obsevanje je možna izbira pri bolnikih, neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni se modaliteti lahko kombinirata, kemoterapija pa se uporablja le pri razsejani bolezni ali kot paliativno zdravljenje simptomatskih bolnikov. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen, so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa se niso pokazale. V smernicah NCCN za zdravljenje razsejanega karcinoma Merklovih celic s kemoterapijo navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti kemoterapije (KT) glede na literaturo pri KMC ni dobro definirana.(7) Težavo predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo kar 48-odstotna. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana).(8, 9)

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklovih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1. Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika reaktiviran proti tumorskim celicam KMC, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterapije pri bolnikih z napredovalo boleznijo.(10–12)

V članku so podrobneje opisani epidemiologija, patogeneza, diagnostika in še posebej sodobno zdravljenje karcinoma Merklovih celic. Ne dolgo nazaj je bilo, po odobritvi FDA v ZDA tudi na Evropski agenciji za zdravila, odobreno novo zdravilo za zdravljenje razsejane bolezni, in sicer anti PD-L1 humano monoklonsko protiteles avelumab (imunoterapija). Podatki iz randomiziranih raziskav kažejo na dobre, dolgotrajne odgovore in sprejemljiv varnostni profil ob zdravljenju z avelumabom.(10, 11)

2. EPIDEMIOLOGIJA

2.1. INCIDENCA

Stopnja incidence karcinoma Merklovih celic se razlikuje glede na geografska področja in variira med 0,2–1,6 primera na 100.000 prebivalcev, povsod pa je skupno naraščanje, še posebno v zadnjih letih.

Najvišjo incidenco beležijo na Novi Zelandiji in v Avstraliji (1,6/100.000), v Združenih državah Amerike je nekoliko nižja (0,8/100.000), v Evropi pa le 0,2–0,4 primera na 100.000 prebivalcev.(13, 14) Incidenca je močno povečana pri starostnikih (srednja starost ob diagnozi je 75 let), večja je tudi pri moških kot pri ženskah (po podatkih Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER: Nadzor, epidemiologija in končni rezultati).(15) V Registru raka Slovenije beležimo incidenco nemelanomskega kožnega raka in redkih kožnih rakov skupaj, podatki o incidenci za karcinom Merklovih celic posebej niso del vsakoletne publikacije, vendar pa so v Registru raka Slovenije dostopni.(16) Po podatkih Registra raka Slovenije je bilo v Sloveniji v obdobju od 2005 do 2014 obravnavanih skupno 64 bolnikov s KMC, od 2–12 primerov letno.

2.2. DEJAVNIKI TVEGANJA

Znani dejavniki tveganja za nastanek karcinoma Merklovih celic so starost, izpostavljenost ultravijolični svetlobi in imunosupresija. Opisani so tudi primeri pri mlajših osebah, kjer so pojavnost povežali z imunosupresijo zaradi presaditve organov. Tveganje narašča s časom od presaditve. Po različnih podatkih je pri tej populaciji tveganje povečano za kar 24-krat.(17) Tudi pozitivni bolniki za HIV imajo večje tveganje za KMC (18). Na splošno je pri bolnikih z diagnozo raka tveganje večje za 1,4-krat, še posebno je povečano pri melanomu, Hodgkinovem limfomu, multiplem mielomu in kronični limfocitni leukemiji. Pri slednji je bolj agresiven potek bolezni verjetno posledica imunosupresije.(19)

3. ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Poznamo dva vzroka za nastanek KMC, enega posredovanega z učinki onkoproteinov, enkodiranih z polioima virusom Merklovih celic (MCPyV), in drugega, ki je rezultat akumulacije mutacij, povzročeni z UV-sevanjem. Zgodnja opažanja, da se KMC bolj pogosto pojavlja pri imunosupresiranih bolnikih, so kazala na morebitno virusno etiologijo, kar je bilo pozneje, leta 2008, potrjeno z odkritjem MCPyV.(20)

MCPyV najdemo v približno 80 % primerov KMC in trenutno velja kot edini znani humani polyoma virus, ki povzroča raka.(21) Ne glede na to, da je znana povezava med okužbo z MCPyV in nastankom KMC, natančnega mehanizma še ne poznamo, predvsem zaradi dejstva, da niso bile natančno znane celice, inficirane z MCPyV, in nizke stopnje replikacije virusa.(20)

Pri približno 20 % primerov KMC pa ni možno dokazati s tumorjem povezane MCPyV DNA ali onkoproteinov, kar nakazuje na drugačno etiologijo v teh primerih.

Mutacijsko breme virus-negativnega KMC je večje kot tisto pri melanomu in je, tako kot pri ostalih kožnih rakih, povezano s prekomerno izpostavljenostjo UV-sevanju. Z UV-sevanjem povzročene mutacije najdemo v bistveno večjem deležu pri MCPyV-negativni kot pri MCPyV-pozitivni tumorji, kar kaže na ločen, nevirusni mehanizem za nastanek KMC, pri katerem so se skozi dekade akumulirale genetske spremembe zaradi nepopolnega odgovora na poškodbo DNA. Sčasoma mutacije privedejo do abnormalne celične proliferacije in transformacije. Transformirane celice se potem lahko izogonej imunskemu odgovoru, postanejo maligne, vdrejo v okolna tkiva in krvne žile, kar lahko vodi v nastanek oddaljenih metastaz.(22, 23)

4. KLINIČNA SLIKA

KMC se pogosteje pojavlja pri starejših ljudeh s svetlo kožo in se kaže kot hitro rastoča, asimptomatska, rdeče-vijolična ali rdeče-modra dermalna papula ali nodus (Slika 1). Najpogosteje nastane na področjih, bolj izpostavljenih soncu, kot so glava, vrat, ramena in zgornji udi. Bolj redko pa na spodnjih udih, trupu in ostalih delih telesa. KMC se lahko razvija več tednov ali mesecev, sum pa je redko postavljen pred biopsijo. Diferencialno diagnosticno ga lahko zamenjamo z bazaliomom, epidermoidno cisto ali celo z amelanoatičnim melanomom.(2)

Za lažjo oceno je opisan sistem AEIOU – Asymptomatic (asimptomatski), Expanding rapidly (hitro rastoč), Immune suppression (pri imunosuprimiranih bolnikih), Older than 50 years (starejši od 50 let), Ultraviolet-exposed/fair skin (na koži, izpostavljeni soncu). Prisotnost treh ali več opisanih karakteristik po sistemu AEIOU pomeni sum na KMC (24).



Slike: Primeri karcinoma Merklvih celic (34) (<https://www.merkelcell.org/resources/pictures-of-merkel-cell-carcinoma/>).



5. DIAGNOZA

Za diferencialno diagnostiko KMC je potrebna histološka diagnoza, ki jo na podlagi morfologije in imunohistokemije postavi patolog. Za zamejitev bolezni pa imamo od letošnjega leta na voljo že 8. izdajo AJCC (American joint committee on cancer) za določitev stadija KMC, ki specificira podatke, povezane z obravnavo bolnika in prognozo bolezni ter ločuje klinične od patoloških kriterijev za določitev stadija bolezni (Tabela 1). Omenjeni novi sistem temelji na podatkih 9387 primerov KMC, diagnosticiranih med letoma 1998 in 2012, za katere obstajajo podatki o stadiju in spremljanju bolezni.(25)

6. PROGNOZA

Na prognozo KMC vpliva več različnih prognostičnih dejavnikov, med katerimi lahko naštejemo nekatere značilnosti bolnika, histopatološke karakteristike tumorja, infekcijo z MCPyV s serologijo, imunski status, velikost tumorja in stadij.

Značilnosti bolnika, ki so povezane s slabšo prognozo KMC, so imunosupresija, starost in moški spol. Bolniki s KMC imajo povečano tveganje za hematološke rake in razvoj sekundarnih rakov, oboje pa vpliva na preživetje teh bolnikov.

Glede na različna poročila imajo prognostičen pomen tudi nekatere histopatološke značilnosti tumorja. Visoka intratumorska infiltracija limfocitov CD8+ naj bi bila neodvisno povezana z izboljšanim specifičnim tumorskim in celokupnim preživetjem.(26, 27)

Serološke markerje predhodne okužbe z MCPyV lahko najdemo pri 90 % bolnikov in 60 % splošne populacije. Visoki titri teh protiteles so lahko povezani z daljšim časom do progressa, nizki titri



pa s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni in smrt. (28, 29) Čeprav je stopnja okužbe z MCPyV pri bolnikih s KMC visoka, so potrebne dodatne raziskave, ki bi definirale vlogo virusne infekcije kot prognostičnega dejavnika in vpliv infekcije MCPyV na celokupno preživetje bolnikov s KMC.

Pri imunosuprimiranih bolnikih, kot so T-celična imunosupresija pri KLL, prejemnikih transplantiranih organov in HIV-pozitivnih bolnikih, je preživetje slabše (3-letno: 43,4 % proti 68,1 %). Pri teh bolnikih poročajo tudi o visokih stopnjah ponovitve bolezni.(30)

Velikost tumorja in stadij sta tudi neugodna prognostična dejavnika.

* Povzeto po 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. *Annals of surgical oncology*. [5]

a) Definirano z mikrostagingom primarnega KMC s klinično in/ali radiološko evaluacijo metastatske bolezni.

b) Definirano z mikrostagingom primarnega KMC in patološko evaluacijo področnih bezgavk z biopsijo varovalne bezgavke ali popolno limfadenektomijo ali patološko potrditvijo oddaljenih zasevkov.

Določitev kliničnega stadija (cTNM)a				Določitev patološkega stadija (pTNM)b			
T	N	M		T	N	M	
Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	T3
T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	N0	M0	I
T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0	IIA
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	IIB
				T0	N1b	M0	IIIA
				T1-4	N1b-3	M0	IIIB
T0-4	vsi N	M1	IV	T0-4	Vsi N	M1	IV
T	cN			pN		M	
Tx, ni podatka o primarnem tumorju.	cNx, ni podatka o področnih bezgavkah.			pNx, ni podatka o področnih bezgavkah ali niso bile na voljo za patološko evaluacijo.		M0, ni oddaljenih zasevkov.	
T0, ni primarnega tumorja	cN0, ni zasevkov v področnih bezgavkah po klinični/radiološki evaluaciji.			pN0, ni zasevkov v področnih bezgavkah po patološki evaluaciji.		M1, oddaljeni zasevki.	
Tis, primarni tumor in situ	cN1, področne bezgavke klinično prizadete.			pN1a(sn), klinično nevidni zasevki v bezgavkah, najdeni z biopsijo sentinel bezgavk		M1a, oddaljeni zasevki v koži, podkožju ali bezgavkah.	
T1, primarni tumor < 2 cm	cN2, zasevki in transit brez zasevkov v bezgavkah.			pN1a, klinično nevidni zasevki v bezgavkah, najdeni po odstranitvi bezgavk.		M1b, oddaljeni zasevki v pljučih.	
T2, primarni tumor > 2 in < 5 cm	cN3, zasevki in transit z zasevki v bezgavkah.			pN1b, klinično ali radiološko odkriti zasevki področnih bezgavk, patološko potrjeni.		M1c, oddaljeni zasevki v vseh drugih organih.	
T3, primarni tumor > 5 cm				pN2, zasevki in transit brez zasevkov v bezgavkah.			
T4, primarni tumor vrašča v fascijo, mišico, hrustanec ali kost.				pN3, zasevki in transit z zasevki v bezgavkah.			

Tabela 1: 8. izdaja smernic American joint committee on cancer za določitev stadija KMC *

Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov s KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51-odstotna, pri razširjeni 35- in le 14-odstotna pri razsejani bolezni.(6)

7. ZDRAVLJENJE

Karcinom Merklvovih celic zdravimo s kirurgijo, radioterapijo, kemoterapijo in od letošnjega leta tudi z imunoterapijo. Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija z odstranitvijo primarnega tumorja in področnih bezgavk, z ali brez adjuvantne radioterapije. Radioterapija je možna izbira pri bolnikih, neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni pa se navedeni modaliteti lahko kombinirata. Pri bolnikih z razsejano boleznijo se radioterapija lahko uporablja tudi za paliativno zdravljenje, zmanjša lahko simptome bolezni. Kemoterapijo uporabljamo le pri razsejani. Kemoterapija, ki jo uporabljamo, so preparati platine in etopozida. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen, so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa niso dokazali. V smernicah Nacionalne celovite mreže raka (National comprehensive cancer network - NCCN) za zdravljenje razsejanega karcinoma Merklvovih celic s KT navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti KT uporaba le te pri KMC ni dobro definirana.(7) V nedavno objavljeni observacijski raziskavi so poročali o 23-odstotni stopnji odgovora ob zdravljenju razsejanega KMC s kemoterapijo, v drugem redu zdravljenja z le 6,7-odstotno stopnjo 6 mesecev trajajočih odgovorov na zdravljenje. (31) Težavo predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je celo pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo 48-odstotna. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana). (8, 9)

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvovih celic in mutacijami, povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo pot PD-L1/PD-1.

Do supresije celično posredovanega imunskega odgovora pride namreč zaradi »up-regulacije« inhibitornih receptorjev, kot so PD-1 in PD-L1.

Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika proti tumorskim celicam KMC reaktiviran, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterapije pri bolnikih z napredovalo boleznijo. (10–12)

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV-pozitivnih in MCPyV-negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC. Zaenkrat je za zdravljenje razsejanega KMC, s strani Food and Drug Administration (FDA) v Združenih državah Amerike ter s strani Evropske agencije za zdravila, odobreno le zdravilo avelumab.

Avelumab je humano, IgG1 monoklonsko protitelo, usmerjeno proti ligandom PD1 (anti-PDL1). Kot so pokazale predklinične raziskave, zaradi divjega področja tip IgG1 Fc avelumab lahko dodatno aktivira imunski odgovor prek NK-celično posredovane, od protiteles odvisne citotoksičnosti.(32)

V raziskavi faze 2 (NCT02155647) so imunokompetentni bolniki z oddaljenimi zasevki KMC (stadij IV), ki so imeli progres bolezni ob zdravljenju s kemoterapijo (KT), prejeli avelumab kot drugi ali poznejši red zdravljenja. Od 88 zdravljenih bolnikov je 9 % (n = 8) imelo kompletni odgovor in 23 % (n = 20) delni odgovor,

kar se je odrazilo v 32-odstotni stopnji objektivnega odgovora na zdravljenje z avelumabom. Delež odgovorov, ki so trajali najmanj 6 mesecev, je bil 92-odstoten. Delež bolnikov, ki so imeli odgovor tudi 6 mesecev po začetku zdravljenja z avelumabom, pa je bil 31-odstoten. Odgovori niso bili odvisni od izraženosti PD-L1 ali statusa MCPyV. Bolniki so avelumab dobro prenašali; 70 % (n = 62) bolnikov je imelo neželene učinke zdravljenja, vendar le 5 % (n = 4) gradusa 3, neželenih učinkov gradusa 4 ni bilo.(33)

Zaradi ugodnega profila neželenih učinkov in dobrih, trajajočih odgovorih na zdravljenje, je avelumab nova možnost za zdravljenje napredovalega KMC.

LITERATURA:

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch. Dermatol.* 1972;105(1), 107–110.
2. Eržen D. Karcinom Merklvovih celic. *Onkologija.* 2012; 1: 14–17.
3. Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: More deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(9): 2100–3.
4. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 832–41.
5. 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(11), 3564–3571.
6. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403.
7. National Comprehensive Cancer Network, ed. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf (accessed Aug 17, 2016).
8. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10), 2300–2309.
9. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30 year experience from a single institution. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(4), 1365–1373.
10. Kaufman H, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1374–85.
11. D'Angelo SP, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: Abstract No 9530.
12. Nghiem PT, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374(26): 2542–52; PMID:27093365; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702>.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 89(1): 1–4.
14. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403.

15. Zaar O, Gillstedt M, Lindelof B, Wennberg-Larko AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2016; 30(10): 1708–13.
16. Epidemiologija in register raka Slovenije.
17. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2014.pdf; 68–76.
18. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(2).
19. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Engels EA. Epidemiology of non-keratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS*. 2009; 23(3): 385–93. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283213046>.
20. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006; 15(8): 1545–9.
21. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319(5866): 1096–100; PMID: 18202256; <https://doi.org/10.1126/science.1152586>.
22. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1): 248–50; PMID:18633441; <https://doi.org/10.1038/jid.2008.198>.
23. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schroder J, Madore J, Wilmott JS, Colebatch AJ, De Paoli-Iseppi R, Li J, Lupat R, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015; 75(24): 5228–34; PMID: 26627015; <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1877>.
24. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Stafstrom K, Moshiri A, Yelistratova L, Levinsohn J, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2016; 7(3): 3403–15; PMID:26655088; <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6494>.
25. Heath M, Jaimes 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.
26. 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.
27. Sihto H, Bohling T, Kavola H, Koljonen V, Salmi M, Jalkanen S, et al. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: A population-based study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012; 18(10): 2872–81.
28. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, Thibodeau R, Scheltemer J, Koba S, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011; 29(12): 1539–46.
29. Touze A, Le Bidre E, Laude H, Fleury MJ, Cazal R, Arnold F, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011; 29(12): 1612–9.
30. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies toMerkel cell polyomavirus T antigens and VPI protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2016; 174(4): 813–22.
31. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(3): 425–32.
32. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; published online July 19. DOI:10.1002/cam4.815.
33. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, Schlom J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(10): 1148–57; PMID:26014098; <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059>.
34. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Linette GP, Milella M, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374–85; PMID:27592805; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3).
35. <https://www.merkelcell.org/resources/pictures-of-merkel-cell-carcinoma/>.