

Karcinom Merklovih celic

Darja Eržen

Izvleček

Karcinom Merklovih celic (MCC) je redek, agresiven in pogosto smrten neuroendokrini kožni karcinom. Zanimanje zanj se v zadnjem času veča zaradi naraščanja incidence in možne virusne povezave. V prispevku so opisani klinična slika, zamejitveni sistem in zdravljenje ter izkušnje Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Prikazan je pregled serije 40 bolnikov, zdravljenih na OIL od 1994 do 2011.

Uvod

Karcinom Merklovih celic (MCC) je redek, agresiven in pogosto smrten neuroendokrini kožni karcinom. Zanimanje zanj se v zadnjem času veča zaradi naraščanja incidence in možne povezave z nedavno odkritim poliomavirusom. Incidenca v ZDA se je od 1986 do 2001 potrojila.

Pogosto se pojavlja na soncu izpostavljenih predelih kože. Možnost njegovega nastanka je povečana pri imunosuprimiranih bolnikih.

Merklove celice v bazalnem sloju kože je prvič opisal Friedrich Merkel leta 1875, in sicer kot svetle celice, ki so povezane z živčnimi nitmi. MCC pa je prvič opisal Toker leta 1972.

Klinična slika

MCC se pogosto kaže kot hitro rastoča asimptomatska rdeče modra dermalna papula ali nodus (slika 1). Razvija se lahko

Slika 1. Bolnik z MCC.



tedne ali mesece, sum pa je redko postavljen pred biopsijo. Diferencialnodiagnostično ga lahko zamenjamo z bazaliomom, epidermoidno cisto ali celo z amelanotičnim melanomom. V angleški literaturi je za lažje pomnjenje 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).

Diagnoza

Diagnozo na podlagi morfolologije in imunohistokemije postavi patolog. Kolegij ameriških patologov je leta 2010 pripravil priporočila, ki naj bi patologom pomagala, da bi klinikom posredovali relevantne podatke. Tako naj bi poleg potrebnih podatkov, npr. o lokalizaciji in velikosti tumorja, reseksijskih robovih ipd., posredovali še podatke o debelini tumorja, limfovaskularni invaziji, mitotskem indeksu, infiltraciji tumorja z limfociti, načinu rasti tumorja in patološkem stadiju (tabela 1).

Tabela 1. Podatki, ki naj bi jih patolog posredoval kliniku, kadar dobi preparat bolnika z MCC (standardizirani histološko-patološki izvid).

Obvezni podatki:

- tip operacije (ekscizija, reekscizija, SNB idr.)
- makroskopsko (tumor prisoten ali odsoten)
- lokalizacija tumorja
- velikost tumorja (v mm)
- reseksijski robovi (periferni in globoki)
- limfovaskularna invazija (prisotna ali odsotna)
- infiltracija kosti, mišice, fascije ali hrustanca
- bezgavke (skupno število odstranjenih in število pozitivnih, prisotnost ali odsotnost makroskopskega tumorja)
- patološki stadij (pTNM)

Priporočljivi podatki:

- debelina tumorja (v mm)
- mitotski indeks (na mm²)
- limfocitna infiltracija tumorja
- tip rasti tumorja (nodularni ali infiltrativni)
- prisotnost ali odsotnost drugega malignoma
- bezgavke (velikost največjega metastatskega fokusa in prisotnost ali odsotnost ektranodalne rasti)

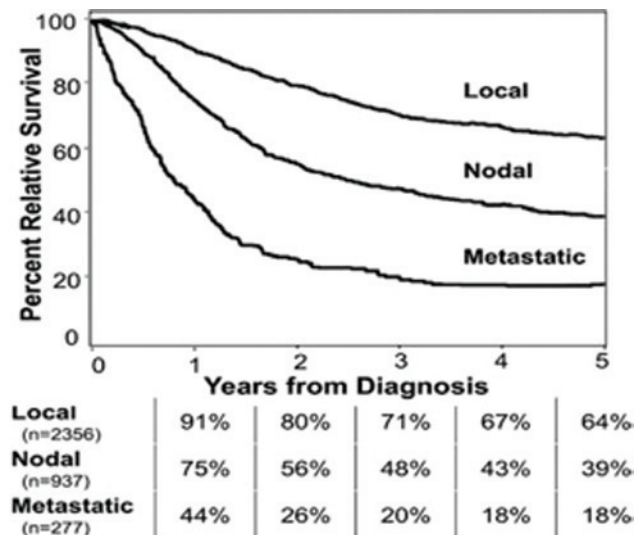
Določitev stadija

V preteklosti je bilo uveljavljenih vsaj 5 zamejitvenih sistemov, ki pa so bili zaradi redkosti bolezni postavljeni le na nekaj bolnikih v posameznih ustanovah. V letu 2010 je amerškemu združenju za raka (AJCC) uspelo prvič sprejeti TNM-sistem s konsenzom, in sicer na podlagi podatkov vsaj 4000 bolnikov, ki so jih spremljali vsaj 5 let. Prikazan je v tabeli 2. Preživetje bolnikov z lokalno boleznijo, z zasevki v področnih bezgavkah in z oddaljenimi zasevki je prikazano na sliki 2, preživetje po stadijih pa je prikazano na sliki 3 (obe sliki sta povzeti po Lemosu).

Tabela 2. TNM-sistem in stadij.

T	N	M
Tx, ni podatka o primarnem tumorju	Nx, ni podatka o regionalnih bezgavkah	Mx, ni podatka o oddaljenih zasevkih
T0, ni primarnega tumorja	N0, ni zasevkov v regionalnih bezgavkah	M0, ni oddaljenih zasevkov
Tis, primarni tumor in situ	N1, oddaljeni zasevki	M1, oddaljeni zasevki
T1, primarni tumor < 2 cm	cN0, področne bezgavke klinično niso tipne	M1a, oddaljena koža, oddaljeno podkožje ali oddaljene bezgavke
T2, primarni tumor > 2 in < 5 cm	cN1, področne bezgavke klinično prizadete	M1b, pljuča
T3, primarni tumor > 5 cm	pN0, področne bezgavke negativne pri histološki preiskavi	M1c, vsi drugi visceralni organi
T4, primarni tumor vrašča v kost, mišico, fascijo ali hrustanec	pNx, ni histološke preiskave področnih bezgavk	
	N1a, mikrozasevki	
	N1b, makrozasevki	
	N2, zasevki in transit	

Slika 2. Preživetje bolnikov z lokalno (Local), področno (Nodal) in metastatsko (Metastatic) boleznijo. Povzeto po Lemosu.

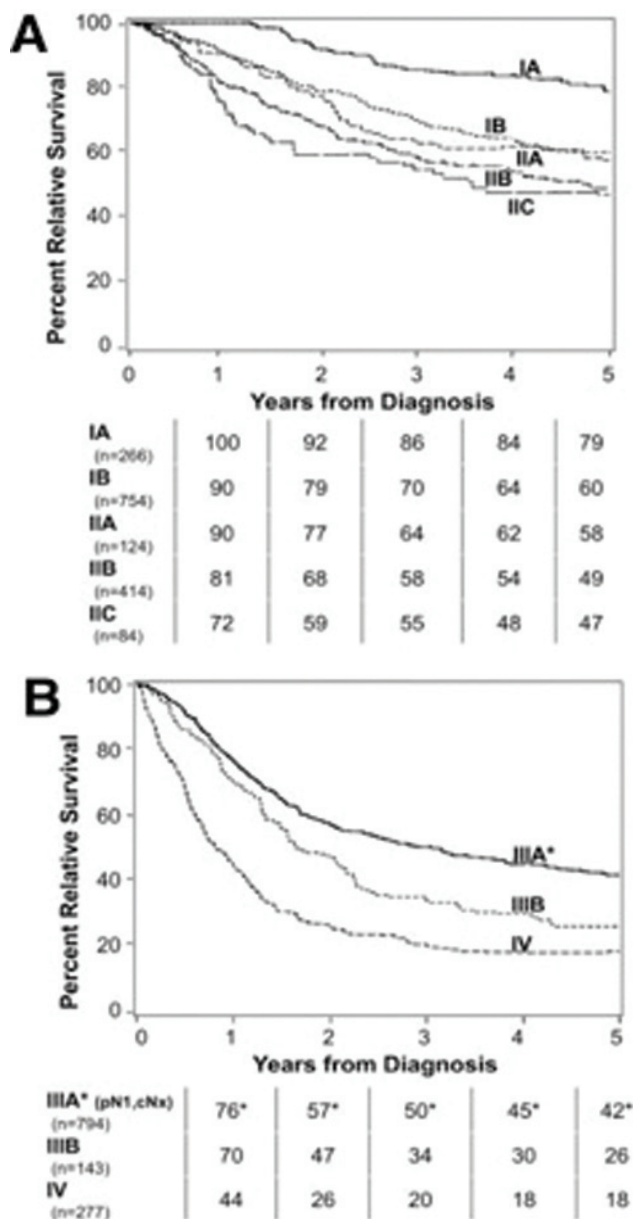


Zdravljenje

Zdravljenje MCC je kombinirano – zdravimo jih s kirurgijo, radioterapijo (RT) in kemoterapijo (KT). Tumorji so radio- in kemosenzitivni.

Kirurško zdravljenje zajema kirurgijo lokalnega tumorja in področnih bezgavk. Pri lokalnem tumorju naj bi opravili široko ekscizijo. Pri tumorjih naj bo resekcijski rob širok 1 cm. Pri bolnikih s prizadetimi področnimi bezgavkami je potrebna disekcija teh bezgavk. Ugotovili so, da ima kar tretjina bolnikov s klinično neprizadetimi področnimi bezgavkami v njih mikrozasevke. Zato je morda smiselno odstranjevanje prve drenažne bezgavke (sentinel node biopsy, SNB). Napovedna dejavnika za zasevke v prvi drenažni bezgavki sta velikost

Slika 3. Preživetje bolnikov z MCC po stadijih. Povzeto po Lemosu.



tumorja in limfovaskularna invazija. Vendar pa nekateri avtorji ugotavljajo, da samo prisotnost zasevka v prvi drenažni bezgavki ne vpliva na lokalno ponovitev in preživetje. Na lokalno ponovitev in preživetje pa močno vpliva limfovaskularna invazija.

Radioterapija

Adjuvantna radioterapija lahko zmanjša možnost za nastanek lokalne ponovitve za 3,7-krat.

Kemoterapija

MCC je zelo kemosenzitiven tumor, zato tudi pri nas predvsem bolniki z napredovalimi tumorji dobivajo kemoterapijo (KT). Žal pa njen vpliv na preživetje (še) ni dokazan. Kot kemoterapevtski agensi se uporabljajo preparati platine in etopozida.

Poliomavirus Merklvih celic

Poliomavirus Merklvih celic (MCPyV) je leta 2008 odkril Feng. Nahaja se v 80 % celic MCC in le v 16 % celic normalnih tkiv. Mutacijo LT-antigena (ki kodira območje MCPyV) so našli le v za MCPyV pozitivnih Merklvih tumorjih, ne pa v za MCPyV pozitivnih kontrolah. MCPyV naj bi transformacijo Merklvih celic v MCC povzročil v 2 stopnjah: najprej pride do integracije MCPyV DNK v genom, nato pa do mutacije LT-antigena.

Naši rezultati

Od 1994 do maja 2011 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) obravnavanih 45 bolnikov z MCC. Pri 5 bolnikih je bila opravljena le revizija histologije, ostalih 40 pa ima popis na OIL in so vključeni v nadaljnjo obravnavo. Povprečna starost bolnikov je bila 73 let (55–95 let), 20 je bilo žensk in 20 moških. Pri 27 bolnikih imamo na OIL histologijo, pri 13 pa samo citologijo. Lokalizacija je bila različna: 15 tumorjev je bilo na glavi oz. vratu, 2 na trupu, 8 na zgornjem udu (od tega 1 tumor skapularno) in 14 na spodnjem udu (od tega 9 tumorjev glutealno). Pri enem ni bilo primarnega tumorja, ampak samo zasevki v bezgavkah. Velikost tumorja (podatki so le za 24 bolnikov) je bila od 5,5 do 120 mm (povprečje 40 mm, mediana 35 mm). Pri prvem pregledu so bile področne bezgavke prizadete pri 17 bolnikih, 1 bolnik je zagotovo imel oddaljene zasevke, pri 1 bolniku pa je bilo to verjetno. Veliko bolnikov je imelo spremljajoče bolezni: skoraj polovica (19) jih je imela še en malignom, 6 pa še nemaligne kronične bolezni (tabela 3).

Tabela 3. Spremljajoče bolezni pri 40 bolnikih z MCC, obravnavanih na OIL od 1996 do 2011.

Nemaligne bolezni		Maligne bolezni	
anevrizma abd. aorte	1	levkemija	5
aortno popuščanje	1	limfom	2
presaditev ledvic	1	kožni rak	4
stanje po CVI	1	rak prostate	2
kronično ledvično popuščanje	1	črevesni rak	2
stanje po AMI	1	rak urotela	1
		rak epifarinksa	1
		rak dojke	1
		rak mehurja	1

Zdravljenje

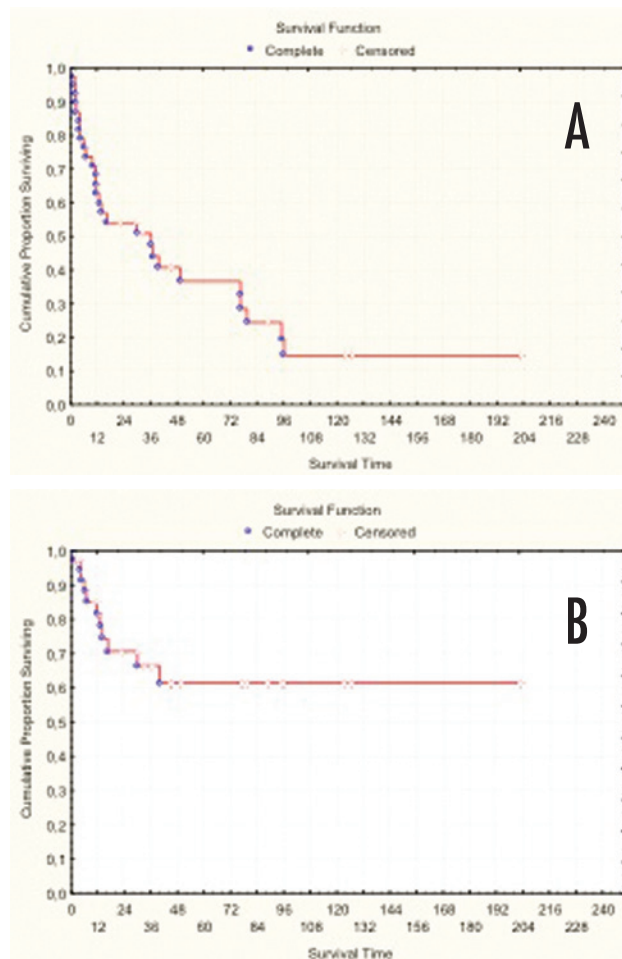
Zunaj OIL je bilo prvič operiranih 15 bolnikov. Le pri 2 bolnikih je bila narejena resekcija R0 oz. široka ekscizija (resekcijski robovi v zdravo). Pri 12 bolnikih so bile tumorske celice v kirurških robovih makroskopsko ali pa vsaj mikro-

skopsko vidne (resekcija R2 oz. R1). Pri 1 bolniku kirurških robov ni bilo mogoče oceniti. Pri 2 bolnikih je bila narejena tudi disekcija bezgavk, in sicer je pri obeh šlo za disekcijo vratnih bezgavk, tumor pa je bil v predelu glave oz. vratu. Obe operaciji sta bili narejeni na kliniki MAFA v Ljubljani. Pri enem od teh so bile bezgavke negativne, pri drugem pa pozitivne.

Na OIL je bilo prvič operiranih 13 bolnikov, od tega 2 bolnika po začetni kemoterapiji. 13 bolnikov je bilo obsevanih, 12 jih je dobilo KT.

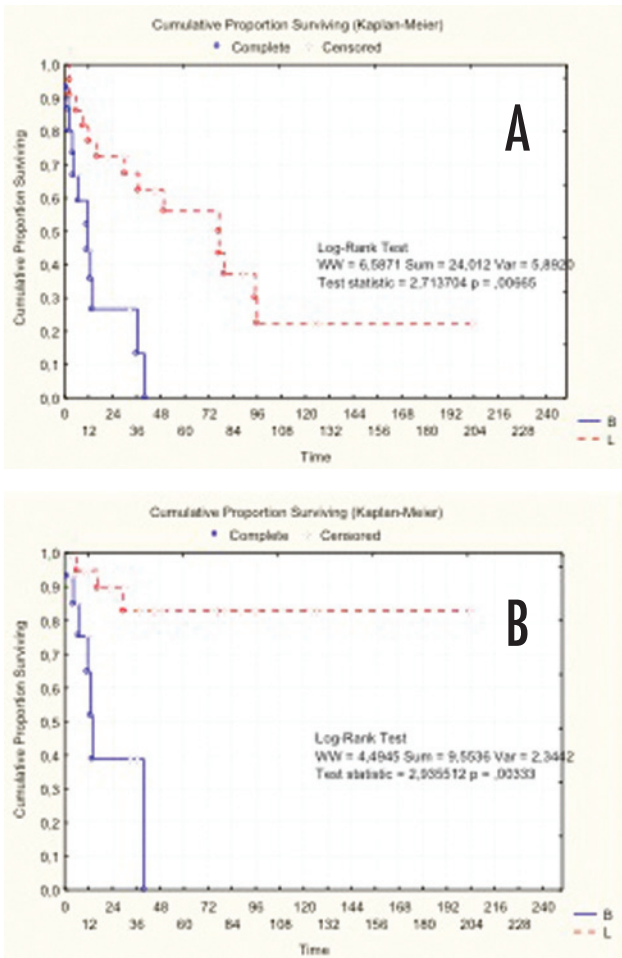
Pri operacijah na OIL je bila pri 6 bolnikih narejena široka ekscizija (resekcijski robovi v zdravo), pri 4 bolnikih sta bili narejeni široka ekscizija in disekcija področnih bezgavk, pri 1 bolniku samo disekcija področnih bezgavk in pri 1 bolniku ponovna operacija. Pri 1 bolniku je bila narejena široka ekscizija in odstranitev prve drenažne bezgavke (SNB); ker je bila pozitivna, je bila pozneje narejena še disekcija bezgavk. Pri 2 bolnikih je bila po začetni KT narejena široka ekscizija in disekcija bezgavk oz. samo disekcija bezgavk. Pri 1 bolniku z napredovalo boleznijo v udu je bila narejena izolirana ekstremitetna perfuzija (ILP), kar pomeni, da je bolnik dobil velikoodmerno KT samo v oboleli ud.

Slika 4. Preživetje 40 bolnikov z MCC, obravnavanih na OIL od 1996 do 2011. **A.** Vsi vzroki smrti. **B.** Vzrok smrti samo MCC.



Opazovalna doba je bila 16 do 126 mesecev, povprečje 38 mesecev, mediana 17 mesecev. Za 1 bolnika ni podatkov. 28 bolnikov je umrlo, od tega 12 zaradi MCC. Preživetje bolnikov je prikazano na sliki 4, preživetje glede na stadij pa na sliki 5.

Slika 5. Preživetje 40 bolnikov z MCC, obravnavanih na OIL od 1996 do 2011, glede na stadij bolezni (L – lokalizirani, B – prisotnost zasevkov v področnih bezgavkah). **A.** Vsi vzroki smrti. **B.** Vzrok smrti samo MCC.



Literatura

1. Wang TS et al. Merkel cell carcinoma: update and review. Semin Cutan Med Surg 2011.
2. Lemos BD, Storer BE, Iyer JC, et al: Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 63: 751–761, 2010.
3. S.J. Miller, M. Alam and J. Andersen et al., Merkel cell carcinoma, J Natl Compr Cancer Netw 7 (2009).
4. S.G. Gupta, L.C. Wang and P.F. Peñas et al., Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana Farber experience and meta-analysis of the literature, Arch Dermatol 142 (2006).
5. Ryan C. Fields, et al Recurrence and Survival in Patients Undergoing Sentinel LymphNode Biopsy for Merkel Cell Carcinoma: Analysis of 153 Patients from a Single Institution. Ann Surg Oncol 2011.
6. K.G. Lewis, M.A. Weinstock and A.L. Weaver et al., Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma, Arch Dermatol 142 (2006).
7. K.M. Garneski and P. Nghiem, Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy, J Am Acad Dermatol 57 (2007).
8. Feng H, Suada, Chang Y, et al: Clonal integration of polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 319: 1096–1100, 2008.
9. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp