

Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklovih celic

Reccomendations for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma

¹Marko Hočevar, ¹Primož Strojan, ¹Janja Ocvirk, ¹Martina Reberšek,
¹Marko Boc, ¹Barbara Perić, ²Boštjan Luzar, ²Jože Pižem, ¹Olga Blatnik,
¹Kartarina Karner, ³Tomi Bremec

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000
Ljubljana

³Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000
Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

E-pošta: mhocevar@onko-i.si

UVOD

Karcinom Merklovih celic (angl. *Merkel cell carcinoma*, MCC) je redek in agresiven karcinom kože, za katerim obolevajo predvsem starejši in svetlopolti ljudje. Leta 1972 je MCC prvi opisal Cyril Toker in ga poimenoval »trabekularni« karcinom kože. MCC se pogosto lokalno ponovi (25–30 %), zaseva v področne bezgavke (52–59 %) in oddaljene organe (pljuča, jetra, kosti in koža; 34–36 %). Petletno preživetje znaša med 30 in 64 %.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca MCC narašča po celem svetu in je večja pri moškem spolu (61,5 %). Najvišja incidenčna stopnja MCC je v Avstraliji in na Novi Zelandiji. V zvezni državi Queensland je bila po podatkih Registra raka med letoma 2006 in 2010 povprečna letna incidenca MCC 1,6/100 000 prebivalcev. Na Švedskem se je incidenčna stopnja z 0,18/100 000 prebivalcev leta 1993 povečala na 0,33/100 000 prebivalcev leta 2007.

MCC se večinoma pojavlja pri starejših in belopoltnih ljudeh. Povprečna starost bolnika ob odkritju bolezni je 76 let pri ženskah in 74 let pri moških, le 5 % bolnikov je ob postavitvi diagnoze mlajših od 50 let.

Po podatkih Registra raka je bilo v obdobju 2005-2014 v Sloveniji obravnavanih 64 bolnikov z MCC, kar pomeni od 2 do 12 primerov letno.

ETIOPATOGENEZA

MCC se najverjetneje razvije iz Merklovih celic, ki imajo funkcijo kožnih mehanoreceptorjev in se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklih. Po drugi teoriji naj bi MCC vzniknil iz nezrele, pluripotentne zarodne celice, ki med maligno preobrazbo pridobi nevroendokrine lastnosti.

Glavni vzročni dejavniki za nastanek MCC so: okužba s poliomavirusom Merklovih celic (angl. *Merkel cell polyomavirus*, MCPyV), izpostavljenost ultravijoličnemu (UV) sevanju in imunosuprimiranost.

UV-sevanje

MCC se pojavlja predvsem na soncu izpostavljenih delih kože, zlasti pri svetlopoltih ljudeh in na geografskih predelih z višjim ultravijoličnim B (UVB) solarnim indeksom. Pogosteje nastane pri bolnikih, zdravljenih s psoralenom in UVA (PUVA) fotokemoterapijo. Le-ti imajo do 100-krat večje tveganje za nastanek MCC. Izpostavljenost UV-sevanju naj bi prispevala k razvoju MCC, ki ni povezan z okužbo s poliomavirusom.

Imunosuprimiranost

MCC se pogosteje pojavlja pri bolnikih po presaditvi organov, pri bolnikih, okuženih z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (angl. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV), in pri bolnikih z B-celičnimi limfomi. Bolniki po presaditvi organov imajo 24-krat večje tveganje za nastanek MCC, le-ta se pojavi približno deset let po presaditvi organov. Imunosupresija naj bi pospešila razmnoževanje MCPyV in delovala sinergistično pri nastanku mutacij in karcinogenezi.

Poliomavirus Merklovih celic

Poliomavirus Merklovih celic (MCPyV) je ubikvitaren virus DNA, ki ga je leta 2008 odkril Feng. Okužba z MCPyV se pojavlja v 80 % primerov MCC. MCPyV kodira dva glavna onkoproteina, veliki in mali tumorski antigen. Do preobrazbe Merklovih celic v MCC pride preko vključitve MCPyV DNA v genom in mutacije velikega tumorskega antigena.

V redkih primerih MCPyV ni vpleten v nastanek MCC. V nastanek t.i. MCPyV-negativnega MCC naj bi bila vpletena somatska mutacija tumor supresorskega gena *TP53* in retinoblastoma (RB1).

KLINIČNA SLIKA

MCC se značilno pojavlja pri starejših, svetlopoltih ljudeh kot hitro rastoč, neboleč, čvrst, sijoč, rdečkast ali modrikast nodus. Redkeje so prisotne ulceracije in kruste. Ob odkritju je velikost tumorja večinoma manj kot 2 cm, vendar lahko doseže velikost tudi preko 20 cm. Najpogosteje se pojavlja na glavi in vratu (43 %), zgornjih okončinah (24 %), spodnjih okončinah (15 %) in trupu (11 %). Ob postavitvi diagnoze ima 65 % bolnikov lokalno omejeno bolezen, pri 26 % bolnikov so prisotni zasevki v področnih bezgavkah in pri 8 % bolnikov oddaljeni zasevki. Pri 3,6 % bolnikov z zasevki v bezgavkah je izvor primarnega tumorja neznan, najverjetneje zaradi spontane regresije primarnega tumorja.

Pri klinični postavitvi diagnoze nam je v pomoč akronim **AEIOU** – asimptomatski (angl. *Asymptomatic*), hitro rastoč (angl. *Expanding rapidly*), pri imunosuprimiranih bolnikih (angl. *Immune suppression*), starejših od 50 let (angl. *Older than 50 years age*), na UV-sevanju izpostavljenih predelih kože (angl. *Ultraviolet-exposed area/fair skin*).

Dermoskopska slika

MCC nima značilne dermoskopske slike, vendar so v manjših retrospektivnih raziskavah v dermoskopski sliki opisovali svetlo rdeča področja, linearne, nepravilne in polimorfne krvne žile.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

MCC lahko posnema številne maligne in benigne tumorje kože: bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom, amelanotični melanom, kožni limfom, kožne metastaze, piogeni granulom, lipom in adneksalne tumorje.

PATOLOGIJA

1. Makroskopski pregled in narezovanje vzorca

Pristop k makroskopskem pregledu in narezovanju vzorca je odvisen od vrste tkivnega vzorca (diagnostična biopsija, popolna odstranitev tumorja, reekscizija brazgotine po predhodnem posegu).

Diagnostična biopsija

Pri diagnostični biopsiji barvanje kirurških robov ni potrebno. Vzorce premera do 3 mm nakoličimo v celoti. Debelejše vzorce režemo na 2-3 mm debele rezine, pravokotno na epidermis, če je slednji prisoten v biopsijskem vzorcu.

Ekscizija tumorja

Vzorec izmerimo v vseh treh dimenzijah in rezultat izrazimo v milimetrih. Največji premer tumorja izmerimo glede na njegovo krajšo in daljšo os ter dodatno izmerimo višino tumorja glede na okolišnji epidermis, rezultat izrazimo v milimetrih. Natančno opišemo tumor (barva,

prisotnost ulceracije...), izmerimo njegovo oddaljenost od stranskih kirurških robov in od kirurškega dna. Opišemo in izmerimo morebitne dodatne spremembe v vzorcu.

Če je vzorec označen s kirurškimi šivi, robove ekscizije obarvamo z vsaj dvema različnima barvama, kar omogoča ustrezno orientacijo vzorca. Vzorec režemo na 2-3 mm debele vzporedne rezine, praviloma pravokotno na daljšo os vzorca. Če vzorec ni označen s kirurškimi šivi, lahko skrajna konca položimo v isto kaseto.

Praviloma položimo v eno kaseto le en tkivni vzorec, kar omogoči optimalno rezanje vzorca. Nakoličimo celoten vzorec, kar je še posebej pomembno pri neostro omejenih tumorjih.

Reekscizija brazgotine po predhodnem posegu

Postopamo enako kot pri narezovanju ekscizije tumorja. Če so vzorci veliki in makroskopsko ni rezidualnega tumorja, natančno vzorčimo le predel brazgotine, kirurške robove v tem primeru vzorčimo naključno.

Biopsija varovalne bezgavke

Fiksiran vzorec bezgavke oz. maščevja izmerimo v treh dimenzijah. Če se bezgavke drži maščevje, ga previdno odstranimo in položimo v posebno tkivno kaseto. Bezgavko po najdaljši osi narežemo na paralelne, 2 mm debele rezine in jih obrnemo na paralelne rezne ploskve. Natančno pregledamo in opišemo rezne ploskve (barva, zamaščenost, morebitne žariščne lezije, obarvanost z modrilom...). V tkivne kasete položimo čimveč rezin.

Disekcija bezgavk

Resektat bezgavčne lože (nevarovalne bezgavke) vzorčimo po standardnih postopkih. Pozorni smo na morebitno orientacijo vzorca. Izoliramo vse bezgavke in jih, odvisno od velikosti, v celoti vklopimo v ustrezno število tkivnih kaset. Iz makroskopsko jasnih metastatskih bezgavk ali paketov bezgavk lahko odvzamemo le reprezentativne vzorce.

2. Histopatološki pregled

a. Maksimalni premer tumorja

Maksimalni premer tumorja ocenimo glede na kombinacijo makroskopskih in mikroskopskih meritev in ga izrazimo v milimetrih.

b. Nivo invazije

Nivo invazije ocenimo podobno kot pri melanomu in ga lahko izrazimo z nivojem invazije po Clarku (II: papilarni dermis ni v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami, III: papilarni dermis je v celoti izpolnjen s tumorskimi celicami, IV: tumor vrašča v retikularni dermis in V: tumor vrašča v podkožno maščevje). Nivoja invazije po Clarku ne navajamo, če tumor prerašča podkožno maščevje. V tem primeru navedemo, v katere strukture tumor vrašča. Invazija v fascijo, skeletno mišico, hrustanec ali kost so značilnosti stadija pT4.

MCC izjemoma raste samo znotraj epidermisa (*in-situ* MCC, intraepidermalni MCC, Clark D).

c. Debelina tumorja

Debelimo tumorja izmerimo tako kot debelino melanoma (od vrha granularne plasti oziroma od dna ulceracije do najglobljega dela tumorja) in izrazimo v milimetrih.

d. Število mitoz

Število mitoz določamo tako kot pri melanomu. Poiščemo predel tumorja z največjo mitotsko aktivnostjo in preštejemo število mitoz na 1 mm². Glede na to, da imajo karcinomi Merklvih celic praviloma visoko mitotsko aktivnost in visoko število apoptoz, moramo paziti, da apoptotskih tumorskih celic ne zamenjamo z mitotskimi tumorskimi celicami.

Nekatere študije nakazujejo možnost, da je proliferacijski indeks (Ki67/MIB1) nad 50 % povezan s slabšo napovedjo in bolj agresivnim potekom bolezni. Navedba proliferacijskega indeksa tumorja zaenkrat ni obvezen del standardiziranega izvida, je pa priporočljiva.

e. Histološki tip rasti

Ločimo nodularni in infiltrativni tip rasti. Če sta prisotna oba tipa rasti, nodularni in infiltrativni, v izvidu navedemo le infiltrativni tip rasti.

Podatki nakazujejo, da je nodularni tip rasti povezan z ugodnejšim biološkim potekom.

f. Histološki podtip tumorja

Histološki podtipi so naslednji: intermediarni (difuzna rast relativno velikih tumorskih celic, ponavadi v tumorskih plažah), drobnocelični (majhne okrogle diskohezivne celice), trabekularni (plaže tumorskih celic so debele 2-3 celične sloje) in kombinirani.

Čeprav napovedni pomen histoloških podtipov zaenkrat ni jasen, ima drobnocelični podtip najverjetneje ugodnejši biološki potek.

g. Limfocitni infiltrat v tumorju

Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju ocenjujemo podobno kot v melanomu (odsoten, brisk, non-brisk).

Prisotnost limfocitnega infiltrata znotraj tumorja je najverjetneje negativni napovedni dejavnik pri MCC.

h. Regresija

Regresijo v MCC ocenjujemo podobno kot regresijo v melanomu.

i. Limfovaskularna invazija (zunaj tumorja)

Zaenkrat je dokazana le napovedna vrednost limfovaskularne invazije zunaj tumorja.

V izvidu navedemo tudi prisotnost oziroma odsotnost znotraj tumorske limfovaskularne invazije.

j. In-transit zasevek/zasevki

In-transit zasevek je definiran kot tumor, ki je ločen od primarnega tumorja z normalnimi tkivnimi strukturami.

Zaradi dodatne mednarodne standardizacije je in-transit zasevek MCC dodatno definiran kot:

- diskontinuiran tumorski otoček oziroma skupinica tumorskih celic, premera več kot 0,05 mm in
- tumor je jasno ločen od primarne tumorske mase (najmanj 1 mm) z normalnim dermisom (brez fibroze oziroma vnetja).

Prisotnost in-transit zasevka/zasevkov je značilnost stadija N2.

k. Prisotnost pridruženega tumorja (sekundarne malignosti)

MCC se pogosto pojavlja skupaj z drugimi malignimi tumorji na isti lokaciji (v več kot 30 %). Najpogostejši takšni tumorji so kronična limfocitna levkemija, ploščatocelični karcinom (*in situ* ali invazivni), melanom in adneksalni tumorji kože.

Če je prisotna sekundarna malignost, v izvidu navedemo standardiziran izvid za ta tip sekundarne malignosti (npr. za melanom, ploščatocelični karcinom...).

l. Kirurški robovi

Izmerimo oddaljenost tumorja od stranskih kirurških robov in od kirurškega dna (oddaljenost izrazimo v milimetrih).

Glede na priporočila Britanskega združenja za patologijo je mogoče oddaljenost od kirurških robov ocenjevati tudi po naslednji shemi:

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani.
- Tumor je oddaljen manj kot 1 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.
- Tumor je oddaljen med 1 in 5 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.
- Tumor je oddaljen več kot 5 mm od kirurškega (stranskega, globokega) roba.

m. Status bezgavk

Iz vsakega parafinskega bloka varovalnih bezgavk se zaporedno odrežeta po dve rezini, debeli po 1 μ m, ki se pobarvata po naslednjem protokolu:

1. rezina: hematoksilin in eozin
2. rezina: citokeratin 20 (CK20).

Na prvo rezino, pobarvano z imunohistokemičnim protitelesom proti CK20, laboranti odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog pri pregledu ne najde zasevkov in so vse rezine tehnično primerne, zaključi, da v bezgavki ni zasevka. Opiše morebitne druge spremembe v bezgavki. Ocenjevanje zasevkov v bezgavki je brez uporabe dodatnih imunohistokemičnih označevalcev lahko zelo težavno, zato je uporaba imunohistokemičnih označevalcev ob negativnem izvidu svetlobnomikroskopskega pregleda nujna.

Tehnično neustrezne preparate je treba ponovno odrezati in pobarvati.

Če so v preparatih spremembe, ki so suspektne, vendar ne prepričljive za zasevek, patolog po presoji naroči dodatne preparate (poglobljene in/ali pobarvane na CK20 ali z drugimi protitelesi).

Standardiziran izvid za varovalno bezgavko pri karcinomu Merklvih celic mora vsebovati naslednje podatke:

- število varovalnih bezgavk
- število pozitivnih varovalnih bezgavk
- število, velikost (premer največjega depozita), lokacijo (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna) zasevkov in podatek o ekstranodalnem širjenju zasevkov.

Če z mikroskopskim pregledom v nevarovalni bezgavki najdemo jasen zasevek, ki morfološko ustreza primarnemu karcinomu, dodatna imunohistokemična barvanja niso potrebna. Na vseh bezgavkah, v katerih v preparatih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom (H&E), ne najdemo zasevka, je treba opraviti vsaj imunohistokemično barvanje s CK20 in po potrebi še s katerim od drugih ustreznih protiteles (glej poglavje 3!), preden bezgavko razglasimo za negativno.

Če je v imunohistokemičnem barvanju s širokospektralnim citokeratinom, zlasti CKAE1/AE3, pozitivna samo ena celica ali le posamezne izolirane celice, je nujna korelacija z morfologijo v preparatih H&E in v določenih primerih tudi dodatna imunohistokemična barvanja, saj lahko nekatere druge celice in strukture v bezgavki, npr. makrofagi, navzkrižno reagirajo s protitelesi proti citokeratinom.

Izolirane tumorske celice v bezgavki klasificiramo kot mikrometastaze (pN1a).

3. Imunofenotipizacija tumorja

Diagnozo MCC moramo dodatno potrditi z uporabo imunohistokemičnih označevalcev, s katerimi izključimo tudi ostale diferencialno diagnostične možnosti (npr. melanom, limfom, zasevke nevroendokrinega karcinoma v kožo, rabdomiosarkom...).

Klasičen imunofenotip MCC je naslednji: CK20 +, CAM 5.2 +, CK-AE1/AE3 +, CD56+, kromogranin +, sinaptofizin +, nevrofilament + in nevronske specifične enolaze +. Vzorec pozitivnosti je ponavadi perinuklearen in pikčast, lahko je tudi citoplazmatski in membranski, oziroma kombinacija vseh treh.

Zelo redko so primarni kožni MCC CK20 - in CK7 +, izjemoma tudi TTF1 +. V takšnih primerih je nujna ustrezna klinično-patološka korelacija za izključitev morebitnega zasevka drobnoceličnega karcinoma pljuč.

Minimalni nabor imunohistokemičnih preiskav ob sumu na MCC mora vsebovati naslednje imunohistokemične označevalce: CK20, CK AE1/AE3 in/ali CAM 5.2, kromogranin in/ali sinaptofizin, TTF-1, CD45, S100 in melan A.

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID PRI PRIMARNEM KOŽNEM MCC

1. Največji premer tumorja v milimetrih
2. Nivo invazije
 - a. Clark I-V
 - b. Navedi strukturo, v katero tumor vrašča
3. Debelina tumorja v mm
4. Število mitoz na mm²
 - a. Proliferacijski indeks (MIB1): navedi odstotek pozitivnih tumorskih celic (opcijsko!)
5. Histološki tip rasti
 - a. Nodularni
 - b. Infiltrativni
6. Histološki podtip tumorja
 - a. Intermediarni
 - b. Drobnocelični

- c. Trabekularni
 - d. Kombinirani (navedi, katere kombinacije)
7. Limfocitni infiltrat v tumorju
- a. Odsoten
 - b. Brisk
 - c. Non-brisk
8. Regresija
- a. Odsotna
 - b. Prisotna
9. Limfovaskularna invazija
- a. Odsotna
 - b. Prisotna, zunaj tumorja
 - c. Prisotna, znotraj tumorja
10. In-transit zasevek/zasevki
- a. Odsotni
 - b. Prisotni (navedi oddaljenost od kirurških robov v milimetrih)
11. Pridruženi tumor
- a. Ni prisoten
 - b. Prisoten (navedi, kateri, postopaj po standardiziranem histopatološkem izvidu)
12. Kirurški robovi
- a. Navedi oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba in kirurškega dna (v milimetrih)
13. Status bezgavk
- a. Bezgavka/bezgavke niso tumorsko infiltrirane (ni zasevkov – nujna uporaba imunohistokemičnih označevalcev)
 - b. Prisotni so zasevki - navedi status bezgavk, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk
 - i. Navedi premer največjega zasevka v milimetrih
 - ii. Navedi število in lokacijo (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna) zasevka/zasevkov
 - iii. Navedi morebitno ekstrakapsularno/ekstranodalno širjenje

PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

Najpomembneje na prognozo vpliva velikost primarnega tumorja, njegovo morebitno preraščanje v sosednje strukture (fascija, mišica, hrustanec ali kost) in prisotnost regionalnih ali oddaljenih zasevkov.

Pomembni dejavniki primarnega tumorja, ki tudi vplivajo tako na preživetje kakor tudi na verjetnost regionalnih zasevkov, so še: debelina po Breslowu (razdalja med vrhom granularne plasti epidermisa in najglobljo točko invazije, ocenjena v milimetrih), status kirurških robov (pozitivni/negativni), limfovaskularna invazija, mitotski indeks (število mitoz/mm² ali MIB-1), tip rasti (glej patologijo), limfocitna infiltracija in prisotnost sekundarnih rakov (zlasti kožnih).

Bolniki s serumskimi protitelesi proti MCPyV ob postavitvi diagnoze imajo bistveno manj somatskih mutacij v tumorskih celicah in bistveno manjšo verjetnost ponovitve bolezni kot bolniki, ki teh protiteles nimajo.

DIAGNOZA IN ZAMEJITVENE PREISKAVE

> Anamneza, kliničen pregled celotne kože in bezgavčnih lož

> citološka punkcija ali

> kirurška biopsija s 5-mm varnostnim robom.

Če je diagnoza citološko/histološko potrjena, so indicirane slikovne zamejitvene preiskave pri:

- klinično prisotnih regionalnih zasevkih
- simptomih in znakih, ki so sumljivi za sistemski razsoj.

Priporoča se FDB PET-CT ali eventualno CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom in MRI glave glede na klinično sliko.

Slikovne zamejitvene preiskave so opcijske tudi pri bolnikih s klinično lokalizirano boleznijo (stadij I in II).

Opcijsko je tudi določanje prisotnost MCPyV onkoprotein protiteles v serumu:

- seronegativni – večje tveganje ponovitve bolezni
- seropozitivni – naraščajoči titer je verjetno zgodnji pokazatelj ponovitve bolezni.

TNM

Tumor (T)

Stadiji karcinoma Merklvih celic so določeni glede na velikost tumorja, patohistološke lastnosti tumorja ter prisotnost regionalnih zasevkov in/ali oddaljenih zasevkov. Prognostično pomembna je klinična ocena velikosti tumorja, če ta ni na voljo, uporabimo patologovo makroskopsko ali mikroskopsko oceno velikosti tumorja.

Ocena debeline tumorja po Breslowu (razdalja med granularno plastjo epidermisa in najnižjo točko invazije tumorja) je le redko na voljo, kljub temu, da so nekatere raziskave pokazale njen vpliv na preživetje. Redno poročanje debeline po Breslowu bo omogočilo natančnejšo opredelitev njene napovedne vrednosti.

Kategorija T	Lastnosti
TX	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	Primarnega tumorja ni
Tis	<i>In situ</i> primarni tumor
T1	Klinično največji premer tumorja ≤ 2 cm
T2	Klinično največji premer tumorja > 2 cm a ≤ 5 cm
T3	Klinično največji premer tumorja > 5 cm
T4	Primarni tumor sega v fascijo, mišico, hrustanec ali kost

Regionalne bezgavke (N)

Prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah je pomemben napovedni dejavnik preživetja. Preživetje bolnikov s klinično odkritimi zasevki v bezgavkah je slabše od preživetja bolnikov z okultnimi zasevki, odkritimi z biopsijo varovalne bezgavke (SNB). Preživetje bolnikov z zasevki v bezgavkah v odsotnosti primarnega tumorja (*origo ignota* primarni tumor) je podobno preživetju ob okultnih zasevkih v bezgavkah.

Klinična		Patološka	
Kategorija N	Lastnosti	Kategorija pN	Lastnosti
NX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti	pNX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti

	(predhodno odstranjene, habitus)		(predhodno odstranjene, habitus)
N0	Klinični pregled in/ali slikovna diagnostika ne odkrijeta zasevkov	pN0	Reg. zasevkov patohistološka analiza ne potrdi
N1	Zasevki v reg. bezgavkah	pN1	Zasevki v reg. bezgavkah
		pN1a(sn)	Klinično okultni zasevki v reg. bezgavkah, odkriti z SNB
		pN1a	Klinično okultni zasevki v reg. bezgavkah, odkriti po disekciji lože
		pN1b	Klinično in/ali s slikovno diagnostiko odkriti zasevki v reg. bezgavkah, potrjeni mikroskopsko
N2	In-transit zasevki* v odsotnosti reg. zasevkov	pN2	In-transit zasevki* v odsotnosti reg. zasevkov
N3	In-transit zasevki* skupaj z reg. zasevki	pN3	In-transit zasevki* skupaj z reg. zasevki

* zasevki ločeni od primarnega tumorja, ki se nahajajo med primarnim tumorjem in bezgavčno ložo ali distalno od primarnega tumorja

Oddaljeni zasevki (M)

Klinična		Patološka	
Kategorija M	Lastnosti	Kategorija pM	Lastnosti
M0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov	M0	Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov
M1	Oddaljeni zasevki odkriti s kliničnim pregledom in/ali slikovno diagnostiko	pM1	Oddaljeni zasevki potrjeni mikroskopsko
M1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk zunaj reg. lože	pM1a	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk zunaj reg. lože, potrjeni mikroskopsko

M1b	Pljučni zasevki	pM1b	Pljučni zasevki, potrjeni mikroskopsko
M1c	Zasevki drugih visceralnih organov	pM1c	Zasevki drugih visceralnih organov, potrjeni mikroskopsko

Stadij bolezni (S)

5-letno preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezni v času odkritja. Preživetje bolnikov z MCC premera ≤ 2 cm je 62,8-%. Ob zasevku v varovalni bezgavki je 5-letno preživetje 40,3-%, znatno slabše pa ob odkritih *in-transit* zasevkih, le še 26,8-%. 5-letno preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki je 13,5-%.

Klinični stadij				Patološki STADIJ			
Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	I
T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	N0	M0	IIA
T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0	IIB
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	N1a(sn) ali N1a	M0	IIIA
				T0	N1b	M0	IIIA
				T1-4	N1b-3	M0	IIIB
T0-4	Katerikoli N	M1	IV	T0-4	Katerikoli N	M1	IV

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami:

- Široka ekscizija z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije in biopsija varovalne bezgavke (BVB).
- Če je le mogoče, naj bo BVB opravljena istočasno s široko ekscizijo.

- Obsežno podminiranje tkiva ali rekonstrukcija defekta naj bo odložena do potrditve negativnih kirurških robov.
- Če rane (defekta) ni možno primarno zašiti, je indicirano kritje s kožnimi presadki in ne lokalnimi režnji.

Pri bolnikih s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami:

- kirurška ekscizija z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba do spodaj ležeče fascije
- disekcija regionalne bezgavčne lože ali RT bezgavčne lože, če je kirurški poseg kontraindiciran.

Pri bolnikih z pozitivno BVB:

- disekcija regionalne bezgavčne lože
- RT regionalne bezgavčne lože, če je kirurški poseg kontraindiciran.

Kirurško zdravljenje oddaljenih zasevkov; le v skrbno izbranih primerih oligometastaske bolezni po predstavitvi multidisciplinarnemu konziliju.

RADIOTERAPIJA

Indikacije

1. Primarni tumor

- premer <1 cm, široka ekscizija, brez negativnih prognostičnih dejavnikov (limfovaskularna invazija, imunosupresija) → opazovanje (NI pooperativne RT)
- premer < 1 cm, široka ekscizija, z negativnimi prognostičnimi dejavniki (limfovaskularna invazija, imunosupresija) → pooperativna RT
- neoperabilen tumor, bolnik zavrne/ni primeren za operativni poseg, operacija bi povzročila nesprejemljivo morbiditeto → definitivna RT

2. Področne bezgavke

- cN0, BVB ni bila narejena ali je bila izvedena neuspešno/tehnično neustrezno → RT drenažnega področja
- cN0, BVB negativna IN:
 - predhodno narejena ekscizija primarnega tumorja (možnost spremenjenih drenažnih poti) *ali*
 - imunohistokemija varovalne bezgavke ni/neustrezno narejena
 - področje glave in vratu (aberantna limfatična drenaža in pogosto multipli drenažni bazeni)
 - imunosupresija (npr. po transplantaciji organa)
 → možnost lažno negativnega izvida → RT drenažnega področja
- cN0, BVB pozitivna → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, samo pri *znatnem tumorskem bremenu*)
- cN+ → pooperativna RT (po disekciji bezgavk drenažnega področja, če so s karcinomom preraščene *multiple* bezgavke in/ali je prisotno *ekstrakapsularno širjenje*)
- cN0, BVB pozitivna ALI cN+: bolnik odkloni/ni sposoben za operativni poseg → definitivna RT

3. Oddaljeni zasevki

- po presoji multidisciplinarnega konzilija

Načela RT

1. Primarni tumor

- uporaba bolusa (za zagotavljanje ustrezno visoke kožne doze)
- širok rob (5 cm) okoli primarnega tumorja (če je to možno)
- predhodna operacija – adjuvantna RT (2 Gy/frakcijo):
 - R0, 50-56 Gy
 - R1, 56-60 Gy
 - R2 (dodatna resekcija ni možna), 60-66 Gy
- brez predhodne operacije – definitivna RT: 60-66 Gy (2 Gy/frakcijo)

- paliativna RT: krajši obsevalni režimi z višjimi dnevnimi frakcijami (npr. 30 Gy/10 frakcijah)

2. Področne bezgavke – drenažno področje

- če je primarni tumor blizu, tudi RT in-transit limfangij (sicer ne – morbiditeta)
- ni narejena BVB ali disekcija bezgavk drenažnega področja (2 Gy/frakcijo):
 - o klinično evidentna limfadenopatija, 60-66 Gy
 - o klinično ni tipnih/vidnih bezgavk, tveganje za subklinično bolezen, 46-50 Gy
- narejena BVB, brez disekcije bezgavk drenažnega področja:
 - o BVB negativna, tveganje za lažno negativen izvid, 50-56 Gy
 - o BVB pozitivna, znatno tumorsko breme, 50-56 Gy
- disekcija bezgavk drenažnega področja z multiplimi prizadetimi bezgavkami in/ali ekstrakapsularnim širjenjem, 50-60 Gy

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Standardnega **adjuvantnega sistema zdravljenja** pri MCC ni registriranega in ga mednarodne smernice ne priporočajo.

Sistemsko zdravljenje regionalno napredovale nemetastatske bolezni

V primeru regionalne bolezni ni standardnega sistema zdravljenja in se ne priporoča, ker glede na rezultate retrospektivnih analiz ni dobrobiti za preživetje. V primeru klinične presoje pri posameznem bolniku glede na njegovo splošno stanje, sočasne bolezni in zdravila, ki jih jemlje, prihaja v poštev sistemska kemoterapija:

- cisplatin +/- etopozid
- karboplatin +/- etopozid

Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega MCC

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega MCC vključuje imunoterapijo z anti-PD-1 in anti-PD-L1 monoklonskimi protitelesi ter s sistemsko kemoterapijo. Če je na voljo možnost vključitve v klinično raziskavo, se jo priporoča. O sistemskem zdravljenju se odločamo

individualno pri vsakem bolniku, glede na obsežnost metastatske bolezni, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in njegovih sočasnih bolezni in redno terapijo, ki jo jemlje zaradi sočasnih bolezni.

Sistemsko zdravljenje z imunoterapijo

- Anti-PD-L1 monoklonsko protitelo: avelumab* (*Kategorija 2A*)
- Anti-PD-1 monoklonsko protitelo: pembrolizumab•, nivolumab• (*Kategorija 2A*)

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (v primeru kontraindikacij za imunoterapijo)

- Cisplatin +/- etopozid (*Kategorija 2A*)
- karboplatin +/- etopozid (*Kategorija 2A*)
- topotekan (*Kategorija 2A*)
- CAV- ciklofosamid, doksorubicin ali epirubicin, vinkristin (*Kategorija 2A*)

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil, bo s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

• Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na B-listo zdravil, bo s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

SLEDENJE

Pri 25-50 % bolnikov lahko pričakujemo ponovitev bolezni, kar se v 90 % odstotkih zgodi v prvih dveh letih. Bolniki imajo ob tem tudi večjo verjetnost novih primarnih rakov (zlasti kožnih), to tveganje je doživljenjsko.

Bolnike sledimo bolj pogosto v prvih 2-3 letih:

- 1.- 2. leto po zaključku zdravljenja vsakih 3–6 mesecev
- 3.– 5. leto vsakih 6–12 mesecev.

Ob kontrolah opravimo:

- anamneza, kliničen pregled celotne kože in bezgavčnih lož
- določanje prisotnosti MCPyV onkoprotein protiteles v serumu.

Slikovna diagnostika (PET-CT ali CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom, MRI glave) opravimo samo glede na klinično sliko. Izjema so imunosuprimirani bolniki, kjer slikovno diagnostiko opravljamo periodično (FDG PET-CT 1-krat letno).

LITERATURA

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. V.1.2019 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed November 13, 2018.

Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.

Slater D, Walsh M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous Merkel cell carcinoma and regional lymph nodes. The royal college of Pathologists. May 2014.

<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-skin-merkelcell-17protocol-4001.pdf>

Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*;17 (10):1374-1385, 2016.

Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*, 6(1):7, 2018.

D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 22. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077. [Epub ahead of print]

Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30; 374(26):2542-52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702. Epub 2016 Apr 19.

Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2016 Nov 15;4:79. eCollection 2016.

Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:9049-9049.

Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016 Sep;5(9):2294-301. doi: 10.1002/cam4.815. Epub 2016 Jul 19.

Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017 Aug;13(19):1699-1710. doi: 10.2217/fon-2017-0187. Epub 2017 Jun 13.

Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731-79741.

Tai P, Park YS, Nighiem PT. Staging and treatment of Merkel cell carcinoma. <http://www.uptodate.com>. Accessed November 13, 2018.