Postępy w patogenezie i leczeniu raka z komórek Merkla: ostatnio odkryty wirus, nowy międzynarodowy konsensus dotyczący oceny stanu zaawansowania choroby oraz nowe kody diagnostyczne

Electra Nicolaidou, A. Mikrova, Christina Antoniou, Andreas D. Katsambas

1st Department of Dermatology and Venereology, University of Athens School of Medicine, „Andreas Sygros" Hospital, Ateny, Grecja

Autor korespondujący: E. Nicolaidou; e-mail: electra.nicol@gmail.com

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

British Journal of Dermatology 2012;166, 16-21

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(3):46-54

STRESZCZENIE

Rak z komórek Merkla jest rzadkim, ale agresywnym, neuroendokrynnym rakiem skóry, charakteryzującym się wzrastającą częstością występowania i powodującym dużą śmiertelność. Występuje zwykle u starszych osób w miejscach eksponowanych na promieniowanie słoneczne. W przebiegu choroby, nawet w przypadku właściwego leczenia, często dochodzi do miejscowych nawrotów, ponadto możliwe są przerzuty zarówno do regionalnych węzłów chłonnych, jak i odległe. Patogeneza choroby oraz odpowiednie leczenie budzą wiele kontrowersji. Odkrycie poliomawirusa związanego z komórkami Merkla przyniosło duży postęp w zrozumieniu etiologii choroby. Uważa się, że nowy międzynarodowy konsensus dotyczący oceny stopnia zaawansowania choroby i nowe międzynarodowe kody diagnostyczne ułatwią prowadzenie przyszłych badań klinicznych oraz poprawią zasady postępowania terapeutycznego. Zgodnie z aktualnymi, pochodzącymi z 2010 r. wytycznymi większość chorych powinna być leczona chirurgicznie w połączeniu z radioterapią.

Rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma, MCC) jest rzadkim, neuroendokrynnym rakiem skóry występującym przede wszystkim u starszych osób. Jego rozpoznanie wiąże się ze złym rokowaniem ze względu na częste miejscowe nawroty, występowanie przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Rzadko podejrzewa się raka z komórek Merkla jako początkowe rozpoznanie, co pogarsza rokowanie. Sugeruje się, że w starzejącej się populacji krajów zachodnich występowanie MCC będzie rosnąć i dermatolodzy będą coraz częściej rozpoznawać tę śmiertelną chorobę.

W ciągu kilku ostatnich lat odnotowano znaczny postęp w badaniach nad MCC. Odkrycie poliomawirusa związanego z komórkami Merkla (MCPyV) rzuciło nowe światło na patogenezę choroby, a nowy międzynarodowy konsensus dotyczący oceny stopnia jej zaawansowania w połączeniu z nowymi międzynarodowymi kodami diagnostycznymi mają ułatwić zasady postępowania terapeutycznego. Celem niniejszego opracowania jest zapoznanie der-

matologów z tym rzadkim nowotworem oraz podsumowanie ostatnich odkryć dotyczących jego patogenezy i leczenia.

Epidemiologia

W porównaniu z większością innych nowotworów skóry częstość występowania raka z komórek Merkla jest mała. Na podstawie danych z badania Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program stwierdzono, że w 2001 roku w Stanach Zjednoczonych częstość występowania MCC wynosiła 0,44 przypadku na 100 000 osób.[1] Wzrosła ona jednak trzykrotnie od roku 1986, kiedy roczna częstość występowania wynosiła 8%, a więc dużo więcej niż 3% w przypadku czerniaka. Z tego badania wynika, że w 2007 roku rozpoznano około 1500 przypadków MCC. Związana z wiekiem częstość występowania nowotworu jest większa u osób w podeszłym wieku i wynosi 4,28 przypadku na 100 000 osób powyżej 85 r.ż.[1] Wzrost częstości występowania może być związany z lepszą wykrywalnością raka, ale także ze starzeniem się społeczeństwa. Rak z komórek Merkla występuje głównie u osób rasy kaukaskiej (94% przypadków).[2] Stwierdzono również, że częściej dotyczy mężczyzn.[2,3]

Patogeneza

Patogeneza raka z komórek Merkla pozostaje niejasna. Wśród czynników ryzyka rozwoju MCC wymienia się: narażenie na promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz immunosupresję. Zaproponowano również etiologię wirusową choroby.

W kilku obserwacjach potwierdzono związek MCC z ekspozycją na promieniowanie UV. W większości przypadków nowotwór lokalizuje się w miejscach narażonych na działanie światła słonecznego, z czego w 36% jest to skóra twarzy.[3] Częstość występowania MCC jest wyższa w regionach o większym wskaźniku słonecznego promieniowania UVB. Opisywano wzrost logarytmu częstości występowania MCC o 0,0021 na każdą jednostkę wzrostu wskaźnika słonecznego promieniowania UVB.[3] Są jednak opisy występowania MCC w miejscach bardzo chronionych przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne,[4] co wskazuje na to, że rozwój nowotworu jest możliwy bez znaczącej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe.

U chorych z MCC odporność jest często zmniejszona. W porównaniu z populacją ogólną względne ryzyko zachorowania na raka z komórek Merkla u osób z zespołem nabytego niedoboru odporności wynosi 13,4.[5] Nowotwór często występuje u osób po przeszczepach.[6] W jednym z badań wykazano, że u 7-8% chorych z MCC odporność jest osłabiona, w tym z powodu zakażenia HIV, przewlekłej białaczki limfocytowej lub przeszczepienia narządu.[4] Ta częstość była 16-krotnie większa od częstości oczekiwanej w populacji ogólnej. U chorych na MCC szczególnie częsta była przewlekła białaczka limfocytowa, która była 30-krotnie częstsza niż w populacji ogólnej.

Związek raka z komórek Merkla z obniżoną odpornością potwierdzał hipotezę udziału wirusów w patogenezie choroby. W ostatnim czasie w 80% MCC stwierdzono obecność nowego poliomawirusa związanego z komórkami Merkla (MCPyV), w porównaniu z 8% tkanek kontrolnych pobranych z różnych okolic ciała chorych oraz 16% tkanek kontrolnych u osób niechorujących na MCC.[7] Wirusowy DNA był zintegrowany z genomem nowotworu we wzorcu klonalnym, co sugeruje, że integracja miała miejsce wcześnie w procesie kancerogenezy i że MCPyV może być istotnym czynnikiem odgrywającym rolę w patogenezie raka z komórek Merkla. W kolejnych badaniach obecność DNA MCPyV stwierdzano w 24%[8] do 77%[9] wycinków MCC. U większości chorych wykrywano zwiększone miano przeciwciał skierowanych przeciwko białku VP1 będącemu składową kapsydu wirusowego, stwierdza się jednak również u ponad połowy badanych z populacji ogólnej.[9] Dostępne są również pewne sprzeczne informacje wskazujące na udział MCPyV w rozwoju innych nieczerniakowych raków skóry. W najnowszym badaniu z użyciem nowych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi T wirusa stwierdzono jednak, że był on wykrywany w 75% raków z komórek Merkla, podczas gdy w przypadku raków kolczystokomórkowych (squamosus cell carcinoma, SCC) oraz podstawnokomórkowych (basal cell carcinoma, BCC) występujących u chorych z MCC nie stwierdzano jego obecności.[10] Na podstawie tych wyników sugerowano, że stwierdzanie obecności wirusa metodą PCR w innych, nieczerniakowych rakach skóry, może być przypadkowe. Wykazano również, że ekspresja antygenu T jest niezbędna do pozostania MCPyV dodatnim MCC, co jest bezpośrednim dowodem, że MCPyV jest czynnikiem zakaźnym powodującym MCPyV dodatni MCC.[11] W innym badaniu wykazano, że przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi T są względnie swoiste dla MCC i były wykrywane u 40,5% chorych z MCC, podczas gdy w grupie kontrolnej stwierdzano je jedynie u 0,9% badanych.[12] Ponadto wykazano, że miano prze-

ciwciał może być czynnikiem prognostycznym, ponieważ gwałtownie zmniejsza się u chorych, u których nie stwierdza się nawrotu oraz szybko zwiększa się w przypadku postępu choroby.

Obraz kliniczny

Zwykle rak z komórek Merkla rozwija się gwałtownie i przez kilka (średnio 6,2) miesięcy nie powoduje objawów,[13] typowo zajmując okolice narażone na działanie promieniowania słonecznego. Rzadko występuje w miejscach chronionych przed promieniowaniem ultrafioletowym, takich jak błona śluzowa jamy ustnej lub narządy płciowe, jednak taka lokalizacja wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem.[14,15] Około 50% przypadków dotyczy głowy i szyi, zwłaszcza okolic ust oraz oczu, w 40% nowotwór występuje na kończynach, a w pozostałych przypadkach lokalizuje się w obrębie tułowia i okolic narządów płciowych.[16] Zwykle jest to pojedynczy, twardy, niebolesny kopulasty guzek koloru od cielistego do czerwonego, o gładkiej, lśniącej powierzchni, niekiedy z towarzyszącymi teleangiektazjami. Zmiana może być różnej wielkości (0,2-8 cm średnicy).[17]

Ze względu na rzadkie występowanie, jak również obraz kliniczny sugerujący łagodny charakter zmiany, MCC jest często rozpoznawany późno lub bagatelizowany przez mało dociekliwego lekarza. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić raka podstawnokomórkowego (BCC), torbiel, nowotwór wywodzący się z przydatków, raka kolczystokomórkowego (SCC), ziarniniaka ropotwórczego, czerniaka bezbarwnikowego oraz chłoniaka skóry. Ostateczne rozpoznanie stawia się w oparciu o wynik badania histopatologicznego.

U większości chorych nowotwór przebiega bez przerzutów. W 15-66% dochodzi do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, a w 1-6% stwierdza się obecność przerzutów odległych.[18]

Obraz histopatologiczny

Zwykle rak z komórek Merkla jest guzem dotyczącym skóry właściwej, jednak często szerzy się w kierunku tkanki podskórnej. Komórki nowotworu to małe, niskozróżnicowane komórki (tzw. small blue cells) z zasadochłonnym jądrem i niewielką ilością cytoplazmy.[19] Zwykle nie dochodzi do zajęcia warstwy brodawkowatej skóry właściwej oraz przydatków.[18] W około 10% przypadków obserwuje się zajęcie naskórka, ale nie jest jasne, czy jest to nowotwór *in situ*, czy szerzenie się pagetoidalne.[19] Często występują podziały mitotyczne a wskaźnik apoptozy jest wysoki.

Biorąc pod uwagę układ oraz wygląd komórek nowotworowych można wyróżnić trzy podtypy histologiczne raka z komórek Merkla: pośredni, drobnokomórkowy oraz beleczkowaty.[20] Często stwierdza się postaci mieszane i przejściowe. Nie ma związku między podtypem histologicznym nowotworu a rokowaniem.

Czynnikami o istotnym znaczeniu rokowniczym są średnica guza <2 cm oraz potwierdzony histopatologicznie brak przerzutów do węzłów chłonnych; zostały one włączone w nowy system oceny stanu zaawansowania MCC,[21] który omówiono poniżej. Inne patologiczne cechy prognostycznie nie zostały do tej pory zatwierdzone. W dużym badaniu[22] przeprowadzonym w grupie 156 chorych z MCC oceniono retrospektywnie, biorąc pod uwagę rokowanie, następujące cechy histologiczne: gęstość guza, zajęty obszar mikroanatomiczny (skóra właściwa, tkanka podskórna lub głębsze obszary), wzorzec wzrostu guza (guzkowy dobrze odgraniczony *vs* naciekowy), zajęcie naczyń chłonnych, limfocyty naciekające guz, martwica, owrzodzenie obecność elastozy posłonecznej. Po dokonaniu analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że gęstość guza, obecność guzkowego wzorca wzrostu guza, mała grubość guza oraz brak zajęcia naczyń chłonnych są czynnikami wpływającymi w sposób istotny statystycznie na wydłużenie przeżycia. W poprzednich badaniach,[23-26] przeprowadzonych w mniejszej grupie chorych, nie potwierdzono rokowniczego znaczenia tych zmiennych, być może ze względu na ich małą siłę statystyczną. Obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się czynniki histopatologiczne mające znaczenie prognostyczne w przebiegu MCC. Pełen profil histopatologiczny dla każdego wyciętego raka z komórek Merkla, taki jak zaproponowany przez College of American Pathologists[27] (tab. 1), pomoże w weryfikacji tych czynników w przyszłych badaniach.

Immunohistochemia

Wzorzec histologiczny raka z komórek Merkla (tzw. small blue cells) należy różnicować z obrazem widywanym w przypadku wielu innych nowotworów, jak drobnokomórkowy rak płuc, rakowiak, rak anaplastyczny, nowotwory wywodzące się z gruczołów, chłoniak złośliwy, neuroblastoma oraz drobnokomórkowe postaci czerniaka. W różnicowaniu stosuje się barwienie immunohistochemiczne. Komórki MCC wykazują ekspresję markerów naskórkowych, jak i neuroendokrynnych, ale nie limfoidalnych oraz typowych dla czerniaka.[19]

Typowa dla komórek MCC jest obecność cytokeratyny 20 (CK20) będącej niskocząsteczkowym białkiem tonofilamentu pośredniego. Natomiast w przypadku raka drobnokomórkowego płuc stwierdza się tarczycowy czynnik transkrypcyjny (TTF)-1, którego nie ma w MCC.[20] Zatem stwierdzenie CK20 i brak TTF-1 potwierdza rozpoznanie raka z komórek Merkla.[19] Innym przydatnym markerem pozwalającym na różnicowanie MCC z rakiem drobnokomórkowym płuc jest białko neurofilamentów (NFP), wykrywane zwykle w przypadku MCC, ale nie raka drobnokomórkowego płuc.[28] Z kolei w różnicowaniu raka z komórek Merkla a czerniakiem wykorzystuje się nieobecność CK20 w przypadku czerniaka, dla którego markerami są HMB45, NKI/C3 oraz S-100, niestwierdzane w MCC.[29]

Podjęto również kilka prób poszukiwania markera o znaczeniu prognostycznym. W ostatnim badaniu[30] przeprowadzonym w grupie 146 chorych z MCC wykazano, że intensywny naciek limfocytów CD8+ wewnątrz guza był czynnikiem prognostycznym przeżycia chorych. W tym samym badaniu wykazanie obecności nacieku limfocytowego tradycyjnymi metodami histologicznymi nie stanowiło czynnika prognostycznego.[30]

Przebieg kliniczny

W ciągu 2 lat od rozpoznania MCC mimo chirurgicznego usunięcia zmiany u znacznej części chorych dojdzie do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (45-91%) i wystąpienia odległych przerzutów (18-52%).[31] Miejscowy nawrót, do którego dochodzi zwykle w ciągu 8 miesięcy od rozpoznania, jest silnie związany z późniejszym wystąpieniem odległych przerzutów.[32] Średnio w ciągu 18 miesięcy dochodzi do stwierdzenia obecności odległych przerzutów, a śmiertelność w tej grupie chorych jest duża, średni czas przeżycia jest krótszy niż 6 miesięcy. Rak z komórek Merkla wtórnie zajmuje skórę, wątrobę, płuca, kości i mózg.[18]

Nowy system oceny stopnia zaawansowania choroby

W ciągu kilku ostatnich lat zaproponowano kilka, dyskusyjnych, systemów oceny stopnia zaawansowania raka z komórek Merkla, co przyczyniło się do pojawienia się wielu wątpliwości w zakresie rokowania i optymalnego postępowania terapeutycznego.[33] W ostatnim czasie, na podstawie wyników analizy 5823 przypadków MCC z National Cancer Data Base w Stanach Zjednoczonych opracowano nowy konsensus prognostyczny i oceniający stopień zaawansowania choroby.[21] Został on zaadaptowany do użycia zarówno przez American Joint Commitee on Cancer, jak i International Union Against Cancer i będzie pomocny w ujednoliceniu języka stosowanego do opisu MCC i jego rokowania.

W tabeli 2 podsumowano nowy, czterostopniowy, system oceny stopnia zaawansowania choroby. Wyróżnia on podstopnie choroby miejscowej w zależ-

Tabela 1. Profil histopatologiczny raka z komórek Merkla[27]

Lokalizacja guza
Wielkość guza
Grubość guza
Granice obwodowe i głębokie (zajęte lub niezajęte i odległość od nowotworu)
Zajęcie naczyń chłonnych
Zajęcie kości, mięśni, powięzi lub chrząstki
Indeks mitotyczny
Limfocyty naciekające guz
Wzorzec wzrostu guza (naciekający *vs* guzkowy)
Obecność wtórnego nowotworu

Tabela 2. Nowy międzynarodowy system klasyfikacji stopnia zaawansowania raka z komórek Merkla[21]

Stadium I: choroba ograniczona, średnica guza ≤2 cm Ia: brak zajęcia węzłów chłonnych potwierdzony histopatologicznie Ib: niepowiększone węzły chłonne (brak oceny histopatologicznej)
Stadium II: choroba ograniczona, średnica guza >2 cm IIa: brak zajęcia węzłów chłonnych potwierdzony histopatologicznie IIb: niepowiększone węzły chłonne (brak oceny histopatologicznej) IIc: guz pierwotny zajmuje kości, mięśnie, powięź lub chrząstkę
Stadium III: zajęcie regionalnych węzłów chłonnych IIIa: mikroprzerzuty IIIb: makroprzerzuty (stwierdzane w badaniu klinicznym)
Stadium IV: odległe przerzuty nowotworowe

Tabela 3. Kody dotyczące raka z komórek Merkla wg nowej międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD)

Kod ICD	Opis
209.31	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę twarzy
209.32	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę owłosioną głowy i szyję
209.33	Rak z komórek Merkla zajmujący kończynę górną
209.34	Rak z komórek Merkla zajmujący kończynę dolną
209.35	Rak z komórek Merkla zajmujący skórę tułowia
209.36	Rak z komórek Merkla zajmujący inne okolice
209.75	Wtórny rak z komórek Merkla (dotyczy nowotworu zlokalizowanego w obrębie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, bez ustalenie miejsca pierwotnego)
V10.91	Złośliwy nowotwór neuroendokrynny w wywiadzie

ności od wyników oceny węzłów chłonnych: jeśli badanie histopatologiczne nie potwierdza zajęcia węzłów chłonnych, rokowanie jest lepsze, a stopień zaawansowania korzystniejszy (podstopień „a"). Jeśli wykonano jedynie badanie fizykalne węzłów chłonnych, istnieje duża szansa przeoczenia zmian mikroskopowych, co pogarsza rokowanie, a stopień zaawansowania choroby jest mniej korzystny (podstopień „b"). Zatem ocena histopatologiczna klinicznie niezmienionych węzłów chłonnych (biopsja węzła wartowniczego, sentinel lymph node biopsy, SLNB) jest bardzo istotna w ocenie rokowania i odpowiednim postępowaniu terapeutycznym. Aby wykryć mikroprzerzuty MCC do węzłów chłonnych, poza tradycyjnym barwieniem hematoksyliną i eozyną, należy ocenić skrawki seryjne oraz wykonać barwienia immunohistochemiczne na obecność CK20 i CAM5.2, co zapewni akceptowalną czułość i swoistość.[19,34]

Aby ocenić stopień zaawansowania choroby przydatne mogą być również badania obrazowe, pozwalające na wykrywanie odległych przerzutów.[35] W badaniu retrospektywnym wykazano, że wykonanie badania techniką pozytonowej tomografii emisyjnej dało szansę leczenia 8 z 18 chorych z zaawansowanym MCC.[36] Badania obrazowe dają również możliwość wykluczenia przerzutów do skóry nowotworów niewywodzących się ze skóry. W przypadku zmian w obrębie głowy i szyi zaleca się scyntygrafię receptorów somatostatynowych.[37] Do oceny zmian w obrębie kończyn przy podejrzeniu przerzutów do kości, jak również przy zajęciu okolicy zatokowo-nosowej, okolicy oczu i ścian jamy brzusznej zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego. Pozwala to na lepsze określenie celu radioterapii oraz ocenę odpowiedzi na leczenie.[37]

Nowa międzynarodowa klasyfikacja chorób

Do 2009 roku rak z komórek Merkla był kodowany wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (International Classification of Diseases, ICD) symbolem 173.x – „inne złośliwe nowotwory skóry", razem z BCC, SCC oraz wieloma innymi rakami skóry. Utrudniało to niejednokrotnie leczenie chorych, ponieważ towarzystwa ubezpieczeniowe używały tych kodów w celu określenia czy test, badanie lub leczenie były odpowiednie lub nie w przypadku danego rozpoznania. W przypadku braku odpowiedniego symbolu choroby, który odpowiednio ujmuje postępowanie i leczenie, należy użyć wielu kodów do uzasadnienia proponowanej terapii do celów ubezpieczeniowych i finansowych. Tak z pewnością działo się w przypadku MCC, grupowanego razem z BCC i innymi łagodnymi nowotworami, które rzadko wymagały agresywnego postępowania lub hospitalizacji.

Aby rozwiązać ten problem, w imieniu Merkel cell carcinoma Multicenter Interest Group (MMIG) wystosowano petycję do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) popierającą utworzenie kodów ICD swoistych dla tego nowotworu. Podstawę tego wniosku stanowił fakt, że inne charakterystyczne raki skóry o potencjalnie agresywnym przebiegu miały swoiste kody. W styczniu 2009 r. CDC wprowadziło siedem oznaczeń swoistych dla MMC, które zostały aktywowane 1 października 2009 r. (tab. 3).[33] Wprowadzenie tych

kodów ułatwi chorym z MCC uzyskiwanie zgody ubezpieczyciela na dany rodzaj leczenia, pozwoli prześledzić koszty związane z chorobą oraz pomoże badaczom identyfikować i kontrolować dalsze losy pacjentów.

Postępowanie

Nie przeprowadzono prospektywnych wieloośrodkowych badań wysokiej jakości dotyczących MCC. Dlatego są pewne wątpliwości dotyczące optymalnego postępowania terapeutycznego. Rak z komórek Merkla jest niezwykle wrażliwy na promieniowanie, ale do tej pory nie określono dokładnej roli radioterapii w jego leczeniu.

CHOROBA OGRANICZONA

W przypadku choroby zlokalizowanej, bez obecności przerzutów, postępowaniem z wyboru jest szerokie wycięcie chirurgiczne sięgające powięzi mięśniowej lub osierdzia z zachowaniem odpowiedniego marginesu. Dla zmian o średnicy <2 cm wystarczający wydaje się margines do 1 cm, w przypadku zmian o średnicy >2 cm należy zachować margines 2 cm.[38] W niektórych przypadkach preferowaną metodą jest wycięcie mikrochirurgiczne techniką Mohsa.[16]

Zgodnie z danymi uzyskanymi przez wielu autorów u nawet 40% chorych z klinicznie niezmienionymi węzłami chłonnymi mogą występować mikroskopijne przerzuty, tak więc konieczna jest ocena węzła wartowniczego przed przeprowadzeniem szerokiego wycięcia (lub też wycięcia metodą Mohsa). Rutynowa limfadenektomia terapeutyczna (elective lymph node dissection, ELND) jest obecnie uznawana za kontrowersyjną ze względu na znaczącą potencjalną śmiertelność oraz nieudowodnioną korzyść w postaci wydłużenia przeżycia mimo poprawy kontroli miejscowej.[41,42] Postępowanie takie może być konieczne w przypadku zmian w obrębie głowy i szyi, gdzie trudno uzyskać odpowiednie marginesy bezpieczeństwa i ze względu na złożony wzorzec spływu chłonki w tej okolicy ELND jest mniej rzetelna, z wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych.[43,44]

Na podstawie wyników ostatnich badań sugerowano, że pooperacyjna radioterapia uzupełniająca w obszarze zmian pierwotnych oraz regionalnych węzłów chłonnych zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu MCC.[35,45,46] Takie postępowanie wydłuża również przeżycie (63 *vs* 45 miesiące), co potwierdzono w dużym badaniu retrospektywnym.[47] Wykazano w nim, że im większy guz pierwotny (>2 cm), tym większa poprawa pod względem przeżycia wynikającego z zastosowania terapii uzupełniającej. W przypadku guzów o średnicy <1 cm, zależność ta miała niewielkie znaczenie. W innych badaniach nie wykazano jednak korzyści wynikających ze stosowania terapii uzupełniającej.[45,48] W przypadku małego, szeroko wyciętego guza pierwotnego, przy braku innych czynników ryzyka, należy rozważyć odstąpienie do radioterapii uzupełniającej.[35]

Co już wiadomo na ten temat?

Rak z komórek Merkla (MCC) jest rzadkim rakiem skóry charakteryzującym się wzrastającą częstością występowania i dużą śmiertelnością.

- Istnieje wiele kontrowersji dotyczących patogenezy i leczenia MCC.

Co wnosi to badanie?

W powyższym opracowaniu przedstawiono ostatnie osiągnięcia dotyczące MCC, takie jak:

- Odkrycie poliomawirusa związanego z komórkami Merkla.
- Nowy międzynarodowy konsensus oceny stopnia zaawansowania choroby.
- Nowe międzynarodowe kody diagnostyczne swoiste dla MCC.
- Najnowsze (2010) wytyczne terapeutyczne.

ZAJĘCIE REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH

W przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych postępowaniem z wyboru jest wycięcie zmiany pierwotnej, usunięcie regionalnych węzłów chłonnych oraz radioterapia obu tych obszarów. W przypadku wycięcia węzłów chłonnych pachowych lub pachwinowych z powodu obecności mikroskopowych przerzutów można odstąpić od radioterapii.[35]

Obecnie nie ma dowodów potwierdzających zwiększenie przeżycia chorych z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą.[49-51] W wybranych przypadkach jednak można wykorzystać taki schemat terapeutyczny. Najczęściej stosuje się cisplatynę lub karboplatynę z etopozydem lub bez niego.[35]

PRZERZUTY ODLEGŁE

U chorych, u których stwierdzono obecność odległych przerzutów, leczenie jest ustalane indywidualnie. Należy rozważyć radioterapię, leczenie chirurgiczne lub chemioterapię, w monoterapii albo w połączeniu.

W przypadku choroby rozsianej najczęściej stosuje się chemioterapię układową. Z reguły zaleca się użycie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem lub bez niego lub cyklofosfamidu w połączeniu z doksyrubicyną i winkrystyną.[35,52] Stosuje się również irinotecan, docetaksel (Taxotere) i topotecan w monoterapii.[53] Do tej pory nie określono jednak wpływu takiego postępowania na długość remisji, jak również na całkowity czas przeżycia chorych.

Wyniki najnowszego badania II fazy[54] z zastosowaniem mesylanu imatinibu, doustnie podawanego inhibitora kompetycyjnego kinazy proteinowej związanej z białkiem KIT wskazują, że ta substancja nie jest aktywna w przypadku zaawansowanych postaci MCC. W grupie chorych z zaawansowanym MCC stosowano również nowy nietranskrybowany czynnik Bcl-2 G3139 (Genasense®; Genta Inc., Berkley Heights, NJ, USA), jednak nie obserwowano żadnej obiektywnej odpowiedzi.

OBSERWACJA

Wszyscy chorzy z MCC powinni być dokładnie obserwowani. Dokładne badanie skóry i regionalnych węzłów chłonnych należy przeprowadzać co 1-3 miesiące w pierwszym roku, co 3-6 miesięcy w drugim roku raz na rok w latach późniejszych.[35] W przypadku wskazań klinicznych zaleca się wykonanie badań obrazowych. W razie nawrotu choroby dalsze postępowanie jest ustalane indywidualnie.

Podsumowanie

Rak z komórek Merkla jest rzadkim, ale co raz częściej występującym neuroendokrynnym nowotworem skóry, o agresywnym przebiegu mimo zwykle łagodnego obrazu klinicznego. Nie przeprowadzono prospektywnych wieloośrodkowych badań o wysokiej jakości dotyczących MCC. W związku z tym są pewne wątpliwości dotyczące optymalnego postępowania terapeutycznego. Uważa się że nowy system oceniający stopień zaawansowania choroby, jak również nowe kody diagnostyczne ułatwią prowadzenie przyszłych badań klinicznych oraz leczenie chorych. Odkrycie wirusa MCPyV daje szanse na lepsze poznanie i potencjalne leczenie tego nowotworu.

© Copyright 2012 The Authors. Journal Compilation © 2012 British Association of Dermatologists. This translation of the article Advances in Merkel cell carcinoma pathogenesis and management: a recently discovered virus, a new international consensus staging system and new diagnostic codes from British Journal of Dermatology 2012; 166: 16-21 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1 Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol 2005;89:1–4.
2 Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2003;49:832–41.
3 Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8:153–8.
4 Heath M, Jaimes 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.
5 Engels EA, Frisch M, Goedert JJ et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet 2002;359:497–8.
6 Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. Transplantation 1999;68:1717–21.
7 Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008; 319:1096–100.
8 Garneski KM, Warcola AH, Feng Q et al. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. J Invest Dermatol 2009;129:246–8.
9 Carter JJ, Paulson KG, Wipf GC et al. Association of Merkel cell polyomavirus-specific antibodies with Merkel cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 2009;101:1510–22.
10 Reisinger DM, Shiffer JD, Cognetta AB et al. Lack of evidence for basal or squamous cell carcinoma infection with Merkel cell polyomavirus in immunocompetent patients with Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2010;63:400–3.
11 Houber R, Shuda M, Weinkam R et al. Merkel cell polyomavirusinfected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. J Virol 2010;84:7064–72.
12 Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG et al. Antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients. Cancer Res 2010;70:8388–97.
13 Dancey AL, Rayatt SS, Soon C et al. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2006; 59:1294–9.
14 Yom SS, Rosenthal DI, Adel K et al. Merkel cell carcinoma of the tongue and head and neck oral mucosal sites. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:761–8.
15 Coleman NM, Smith-Zagone MJ, Tanyi J et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. Am J Surg Pathol 2006;30:405–10.
16 Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. Drugs Aging 2005;22:219–29.
17 Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:588–98.
18 Eng TY, Boersma MG, Fuller CD et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2007;6: 624–36.
19 McCardle TW, Sondak VK, Zager J, Messina JL. Merkel cell carcinoma: pathologic findings and prognostic factors. Curr Probl Cancer 2010; 34:47–64.
20 Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer 2007; 110:1–12.
21 Lemos BD, Storer BE, Iyer JG 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 2010;63:751–61.
22 Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. Cancer 2008;113:2549–58.
23 Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL et al. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. J Am Acad Dermatol 1997;37:734–9.

24 Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. J Cutan Pathol 2004;31:217–23.
25 Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA et al. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. Histopathology 2005; 46:622–34.
26 Sandel HD III, Day T, Richardson MS et al. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? Laryngoscope 2006;116:791–5.
27 Rao P, Balzer BL, Lemos BD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with Merkel cell carcinoma of the skin. Arch Pathol Lab Med 2010;134:341–4.
28 Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I et al. Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. Am J Dermatopathol 2006;28:99–104.
29 Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Krasagakis K et al. Differentiation between Merkel cell carcinoma and malignant melanoma: an immunohistochemical study. Dermatology 2000; 201:123–6.
30 Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR 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 2011; 29:1539–46.
31 Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. Ann Oncol 2006; 24:1489–95.
32 Poulsen M, Harvey J. Is there a diminishing role for surgery for Merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. Aust N Z J Surg 2002;72:142–6.
33 Iyer JG, Koba S, Nghiem P. Toward better management of Merkel cell carcinoma using a consensus staging system, new diagnostic codes and a recently discovered virus. Actas Dermosifiliogr 2009; 100 (Suppl. 2):49–54.
34 Su LD, Lowe L, Bradford CR et al. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. J Am Acad Dermatol 2002;46:661–6.
35 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel Cell Carcinoma. v.1. Fort Washington, PA: NCCN, 2010.
36 Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. J Am Acad Dermatol 2010;62:76–84.
37 Anderson S, Beer K, Banic A et al. MRI of Merkel cell carcinoma: histologic correlation and review of the literature. AJR Am J Roentgenol 2005;185:1441–8.
38 Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 2001;8:204–8.
39 Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. J Am Acad Dermatol 2002;47:885–92.
40 Maza S, Trefzer U, Hofmann M et al. Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33:433–40.
41 Gupta SG, Wang LC, Penas PF 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 2006;142:685–90.
42 Gipponi M, Solari N, Di Somma FC et al. New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of solid neoplasms: review of literature and surgical perspectives. J Surg Oncol 2004;85:171–9.
43 Balkissoon J, Rasgon BM, Schweitzer L. Lymphatic mapping for staging of head and neck cancer. Semin Oncol 2004;31:382–93.
44 Schmalbach CE, Lowe L, Teknos TN et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:610–14.
45 Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otloey CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol 2006;142:693–700.
46 Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA et al. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease – results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. Ann Surg Oncol 2007;14:1943–52.
47 Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol 2007;25:1043–7.
48 Guler-Nizam E, Leiter U, Metzier G et al. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol 2009; 161:90–4.
49 Poulsen MG, Rischin D, Porter I et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:114–19.
50 Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. J Am Acad Dermatol 2007;57:166–9.
51 Tai P. Merkel cell cancer: update on biology and treatment. Curr Opin Oncol 2008;20:196–200.
52 Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A et al. Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. Cancer Invest 2006;24:780–5.
53 Tai P, Yu E, Assouline A et al. Multimodality management for 145 cases of Merkel cell carcinoma. Med Oncol 2010;27:1260–6.
54 Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ et al. A phase II trial of imatinib mesylate in Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a Southwest Oncology Group study (S0331). Am J Clin Oncol 2010;33:495–9.
55 Shah MH, Varker KA, Collamore M et al. G3139 (Genasense) in patients with advanced Merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2009;32:174–9.

KOMENTARZ

Dr hab. n. med.
Mariola Pawlaczyk
Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W ostatnich latach wiele doniesień naukowych z zakresu onkologii dermatologicznej poświęcono czerniakowi, rakom podstawnokomórkowym i kolczystokomórkowym oraz pierwotnym chłoniakom skóry. Stosunkowo niewiele prac dotyczy innych nowotworów, a przecież ich rozmaitość jest znacznie większa. Dermatolodzy muszą znać guzy wywodzące się z tkanki łącznej: nowotwory włókniste, tkanki tłuszczowej, mięśni gładkich i poprzecznie prążkowanych, chrząstek i kości, a także wywodzące się z nerwów obwodowych. Do tej ostatniej grupy należy rak z komórek Merkla, określany także jako rak neuroendokrynny czy beleczkowaty. Ze względu na jego dużą agresywność znaczenie rokownicze prawidłowego rozpoznania jest istotne. Nowotwór jest rozrostem złośliwym z wysoce anaplastycznych komórek, które wykazują strukturalne i immunohistochemiczne właściwości różnych komórek wywodzących się z neuroektodermy, w tym z komórek Merkla. Patolodzy woleli nazwę pierwotny rak neuroendokrynny skóry (primary neuroendocrine carcinoma of the skin) ze względu na związek z guzami neuroendokrynnymi innego pochodzenia. Obraz kliniczny jest raczej nieswoisty, a rak najczęściej przybiera formę pojedynczego, twardego i niebolesnego guza o zabarwieniu skóry otaczającej lub czerwonym, który przy pierwszej ocenie dermatologicznej sugerować może raka podstawnokomórkowego bądź kolczystokomórkowego, torbiel, ziarniniak ropotwórczy czy czerniak bezbarwnikowy. Podobieństwo do łagodnych zmian skórnych jest bardzo często przyczyną odroczenia badania histopatologicznego i powodem późnego rozpoznania. Podeszły wiek pacjentów i krótki czas wzrastania zmiany powinny skłaniać do podejrzenia choroby, a przede wszystkim do pobrania wycinków do badania histopatologicznego. Guz opisany został po raz pierwszy przez Tokera i określony jako rak beleczkowy (trabecular carcinoma) ze względu na sposób wzrostu i naciekania. Z czasem poznano właściwości neuroendokrynne nowotworu, podobne do prawidłowych komórek Merkla w skórze. Warto przypomnieć, że komórki Merkla po raz pierwszy opisał w 1875 roku Friedrich Siegmund Merkel, określając je jako komórki dotyku. Komórki Merkla będące swoistymi receptorami czucia dotyku, są wrzecionowatego kształtu, występują najrzadziej spośród wszystkich komórek naskórka, są zlokalizowane w sąsiedztwie zakończeń nerwowych w warstwie podstawnej. Ziarnistości komórek Merkla zawierają substancję P i somatostatynę, co decyduje o ich przynależności do systemu rozproszonych komórek nerwowo-dokrewnych, DNES (diffuse neuroedndocrine system), obejmującego komórki wewnątrzwydzielnicze rozproszone na terenie różnych narządów.

Rak z komórek Merkla występuje głównie u osób w podeszłym wieku, szczególnie u kobiet, predysponowane do choroby są osoby z osłabioną funkcją układu immunologicznego. Lokalizacja predylekcyjna obejmuje okolice ciała eksponowane na promieniowanie ultrafioletowe. W związku z danymi epidemiologicznymi wskazującymi na znaczny wzrost zachorowań na ten rodzaj nieczerniakowego raka skóry cenną pozycją piśmiennictwa wydaje się artykuł poglądowy greckich autorów, podsumowujący dzisiejszy stan wiedzy na temat raka z komórek Merkla. Szczególnie istotne są informacje dotyczące aktualnych podziałów raka, zależnie od stopnia inwazji miejscowej i przerzutów do węzłów chłonnych mających dalsze kluczowe znaczenie rokownicze oraz wskazania dotyczące postępowania terapeutycznego.