

CARCINOMUL CU CELULE MERKEL (MCC)

Introducere

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) al pielii este o malignitate cutanată rară, agresivă, care afectează predominant adulții în vârstă cu tipuri de piele deschisă la culoare și are o predispoziție ridicată pentru recidivă și metastaze.

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) a fost descris inițial de Toker în 1972 ca carcinom trabecular al pielii. Alte denumiri includ tumora Toker, carcinomul primar cu celule mici al pielii, tumora neuroendocrină cutanată primară și tricomodiscomul malign.

MCC este un carcinom neuroendocrin agresiv care apare în joncțiunea dermoepidermică și este a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer de piele după melanom. Deși originea și funcția exactă a celulei Merkel rămân sub semnul întrebării, se crede că are caracteristici de origine epitelială și neuroendocrină și apar în celulele cu funcție de sensibilitate la atingere (mecanoreceptori).

Epidemiologie/Etiologie

În datele programului de supraveghere, epidemiologie și rezultate finale (SEER) din 1986 până în 2001, incidența anuală a MCC ajustată în funcție de vârstă din SUA s-a triplat de la 0,15 la 0,44 la 100.000, o creștere de 8,08% pe an. Deși această rată de creștere este mai rapidă decât orice alt cancer de piele, inclusiv melanomul, numărul absolut de cazuri din SUA pe an este mic. Aproximativ 1.500 de cazuri noi de MCC erau așteptate în Statele Unite în 2007.

Incidență și mortalitate

Incidența MCC crește progresiv cu vârsta. Există puține cazuri la pacienții mai tineri de 50 de ani, iar vârsta medie la diagnosticare este de aproximativ 65 de ani. Incidența este considerabil mai mare la indivizii albi decât la indivizii negri și puțin mai mare la bărbați decât la femei.

MCC apare cel mai frecvent în zonele pielii expuse la soare, în special în cap și gât, urmate de extremități și apoi de trunchi. S-a raportat că incidența este mai mare în regiunile geografice cu niveluri mai ridicate de ultraviolete B din lumina soarelui. Aproximativ 25.000 de cazuri de MCC au fost înregistrate în Statele Unite din 2000.

Patogeneza

Incidența crescută a MCC a fost observată și la persoanele tratate intens cu metoxsalen (psoralen) și ultraviolete A (PUVA) pentru psoriazis (3 din 1380 de pacienți, 0,2%) și la cei cu supresie imunitară cronică, în special leucemie limfocitară cronică, virusul imunodeficienței umane și transplantul de organe solide.

În 2008, un nou poliomavirus (Merkel cell polyoma virus, [MCPyV]) a fost raportat pentru prima dată în speciemenle tumorale de MCC, o descoperire confirmată ulterior în alte laboratoare. Nu toate cazurile de MCC par să fie asociate cu infecția cu MCPyV. MCPyV a fost detectat la niveluri foarte scăzute în pielea normală, aflată la distanță de MCC primar, la un procent semnificativ de

pacienți cu afecțiuni cutanate non-MCC, în piele cu aspect normal la indivizi sănătoși și în cancerele de piele non-melanom la persoanele cu imunodeprimare.

Prevalența MCPyV pare să difere între pacienții cu MCC din Statele Unite și Europa față de Australia. Pot exista două căi independente pentru dezvoltarea MCC: una determinată de prezența MCPyV și cealaltă determinată în primul rând de leziunile solare, în special așa cum s-a observat în seria de pacienți din Australia.

Factori de risc

Factorii de risc recunoscuți pentru MCC includ:

Culoarea deschisă a pielii – MCC afectează predominant persoanele cu piele deschisă. Un studiu care analizează datele SEER din 1973 până în 2006 a constatat că 95 la sută din cazurile diagnosticate în acest interval au apărut în populația albă.

Creșterea vârstei – MCC este de obicei observată la persoanele în vârstă, cu o vârstă medie la diagnostic de 76 de ani pentru femei și 74 de ani pentru bărbați. Incidența MCC crește la grupele de vârstă avansată, cu o creștere de aproape 10 ori la fiecare 20 de ani de vârstă.

Sexul masculin – Incidența MCC este mai mare la bărbați decât la femei, în general. Într-o analiză a registrelor de cancer din Statele Unite, inclusiv Programul național al registrelor de cancer, rata de incidență raportată a fost de 4,2 și 1,9 la 100.000 de persoane pentru bărbați și, respectiv, femei, iar raportul bărbați/femei a fost de 2,2 în populația albă din Statele Unite.

Imunodepresie – Incidența MCC este mai frecventă la pacienții imunodeprimați, cum ar fi cei care primesc transplant de organe, persoanele infectate cu HIV și cei cu afecțiuni hematologice maligne. MCC apare la o vârstă mai fragedă și o incidență mai mare la subiecții imunodeprimați. Datele din Registrul Științific al Recipientilor de Transplant din Statele Unite și din 15 registre de cancer bazate pe populație indică faptul că primitorii de transplant au un risc de 24 de ori mai mare de MCC decât pacienții imunocompetenți. Cea mai mare incidență apare la 10 sau mai mulți ani după transplant. Tratamentul de întreținere cu inhibitori ai rapamicinei (mTOR) și azatioprină sau ciclosporină conferă un risc mai mare de MCC.

Alte tumori maligne – Riscul de MCC este semnificativ crescut la pacienții cu alte afecțiuni maligne, în special afecțiuni hematologice. Într-un studiu al bazei de date SEER de peste două milioane de pacienți cu cancer, riscul de MCC a fost semnificativ crescut la cei cu mielom multiplu, leucemie limfocitară cronică și melanom malign (raportul de incidență standardizat [SIR] 3,7, 6,9 și, respectiv, 3,1).

Prezentare clinică

MCC se prezintă de obicei ca un nodul dermic solitar, indurat, nedureros, cu o culoare ușor eritematos până la profund violaceu și, rar, un ulcer. MCC se poate infiltra local prin limfaticile dermice, rezultând mai multe leziuni satelit. Din cauza aspectului clinic nespecific, MCC este rareori suspectat înainte de efectuarea unei biopsii.

A fost propus un o formula mnemonica care rezumă caracteristicile clinice tipice ale MCC:

AEIOU

A = asimptomatic.

E = Se extinde rapid.

I = Imunitate suprimată.

O = peste 50 de ani.

U = piele expusă la UV.

Nu toți pacienții au fiecare element din aceasta formula mnemonica; cu toate acestea, în acest studiu, 89% dintre pacienți au îndeplinit trei sau mai multe criterii, 52% au îndeplinit patru sau mai multe criterii și 7% au îndeplinit toate cele cinci criterii.

Evaluare clinică inițială

Deoarece răspândirea loco-regională este obișnuită, pacienții cu MCC nou diagnosticați necesită un examen clinic atent, care include căutarea leziunilor satelit și implicarea ganglionilor regionali. Ar trebui luată în considerare o analiza imagistica la prezentarea clinică și la orice semne și simptome relevante.

Dacă se efectuează o examinare imagistică, aceasta poate include o tomografie computerizată (CT) a toracelui și a abdomenului pentru a exclude cancerul pulmonar primar cu celule mici, precum și metastazele la distanță și regionale. De asemenea, pot fi recomandate studii imagistice concepute pentru a evalua semnele și simptomele suspecte. Într-o serie, tomografiile au avut o rată de 80% rezultate fals negative pentru metastaze regionale. Prezentările capului și gâtului pot necesita imagini suplimentare. Imagistica prin rezonanță magnetică a fost utilizată pentru a evalua MCC, dar nu a fost studiată sistematic. Nu există markeri tumorali circulanți cunoscuți specifici pentru MCC.

Rezultatele stadializării clinice inițiale a MCC variază foarte mult în literatură, pe baza seriilor de cazuri retrospective raportate de-a lungul deceniilor. Pentru cancerle invazive, 48,6% au fost localizate, 31,1% au fost regionale și 8,2% au fost la distanță.

MCC care se prezintă în ganglioni regionali fără o leziune primară identificabilă se găsește la o minoritate de pacienți, procentul acestor cazuri variind între seriile raportate. Tumorile fără o leziune primară identificabilă au fost atribuite fie regresiei spontane a carcinomului neuroendocrin primar, fie metastaza dintr-un loc ocult clinic.

Clasificarea celulară a carcinomului cu celule Merkel

Deși originea și funcția exactă a celulei Merkel rămân în curs de investigare, se crede că are caracteristici atât de origine epitelială, cât și de origine neuroendocrină și apar în celulele cu funcție de sensibilitate la atingere (mecanoreceptori).

Caracteristicile histopatologice specifice includ *granule neurosecretoare citoplasmatică cu miez dens la microscopia electronică și citokeratina-20 la imunohistochimie*.

Testele imunohistochimice ajută la distingerea carcinomului cu celule Merkel (MCC) de alte tumori cu aspect similar, inclusiv carcinomul neuroendocrin al plămânului (adică, carcinomul cu celule mici), limfomul, tumora neuroectodermală primitivă periferică, tumora carcinoidă metastatică, și melanom cu celule mici.

Diagnosticul diferential imunohistochimic al MCC

Tumora	Citokeratina 20	Citokeratina 7	Neurofilament	NSE	TTF1	Proteina S100	LCA
Merkel-cell carcinom	+	-	+	+	-	-	-
Small cell carcinoma of the lung	-	+	-	+	+	-	-

Small cell melanoma	-	-	-	-	-	+	-
Limfom malign NH	-	-	-	-	-	-	+

LCA-antigen comun leucocitar, TTF1- factorul 1 de transcriptie tiroidian,
NSE-neuron specific enolaza

Histologic, MCC a fost clasificat în trei subtipuri distincte:

Trabecular: model clasic, tipul cu celule mari, densitate mare sau granule.

Intermediar: model solid (cel mai frecvent).

Celulă mică: difuz, puține granule de densitate mare (a doua cea mai frecventă).

Amestecuri de variante sunt frecvente.

Un grup a sugerat o listă de 12 elemente care ar trebui descrise în rapoartele de patologie ale leziunilor primare rezecate și nouă elemente care trebuie descrise în rapoartele de patologie ale ganglionilor limfatici sentinela. Semnificația prognostică a acestor elemente nu a fost validată prospectiv.

Dacă următoarele date sunt înregistrate pentru fiecare pacient MCC, orice pacient poate fi stadializat cu sistemul de stadializare existent sau nou:

Dimensiunea tumorii primare (dimensiunea maximă patologic sau clinic în centimetri).

Prezența/absența invaziei tumorii primare în os, mușchi, fascie sau cartilaj.

Prezența/absența metastazelor ganglionare.

Metodă utilizată pentru stabilirea stării de afectare ganglionară (examen clinic sau patologic).

Prezența/absența metastazelor la distanță.

Evaluarea pacientului cu MCC

Evaluarea clinică a unui pacient cu MCC trebuie să includă radiografiile toracice și tomografie computerizată (CT) a toracelui și abdomenului. Acestea sunt utilizate pentru a ajuta la diferențierea unui MCC primar cu metastaze de un carcinom primar cu celule pulmonare cu metastaze cutanate. Scanarea CT abdominală este critică pentru stadializare, deoarece MCC metastazează de preferință la ficat.

Lyhne a sugerat că tratamentul și stadializarea pentru MCC cu intenție curativă ar trebui să implice:

- (1) imagistica CT sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET) a toracelui și abdomenului,
- (2) excizia MCC primar cu margini largi,
- (3) biopsie a ganglionului sentinela,
- (4) radioterapia adjuvantă pe patul chirurgical și
- (5) chimioterapie paliativă sistemică pentru pacienții cu MCC metastatic în stadiu avansat.

Stadializare

Stadiu — Ratele de recurență specifice stadiului, supraviețuirea specifică bolii și supraviețuirea globală (OS) variază între cohortele de studiu. Cu toate acestea, stadiul este raportat în mod constant a fi cel mai important factor de prognostic.

●**Boala locală** – La prezentarea inițială, 65% dintre pacienți aveau boală locală fără dovezi de implicare a ganglionilor limfatici regionali sau boală metastatică. OS la cinci ani pentru acești

pacienți a fost de 55,6 la sută și a existat o scădere progresivă a OS pentru cei cu leziune primară T1 (<2 cm), T2-3 (>2 până la 5, >5 cm) și T4 (invazia de fascia sau țesuturi mai profunde), cu rate de OS la cinci ani de 55,8%, 41,1% și, respectiv, 31,8%.

● **Boala regională** – La prezentarea inițială, 26 la sută dintre pacienți aveau implicarea ganglionilor limfatici regionali fără boală metastatică diseminată. Acest grup a inclus cei cu boală ocultă (detectată prin biopsie a ganglionului santinelă (SLN) sau disecție a ganglionilor limfatici regionali), cei cu implicare a ganglionilor limfatici regionali detectați clinic și cei cu metastaze în tranzit. OS la cinci ani pentru întregul grup a fost de 35,4%, 39,7% pentru pacienții cu boală ocultă, 26,8% pentru cei cu boală ganglionară detectată clinic și 41,4% pentru cei cu boală în tranzit. Pacienții cu metastaze în ganglioni limfatici și o tumoră primară necunoscută au constituit 3,6% din totalul coortei. OS la cinci ani pentru pacienții cu tumoră primară necunoscută a fost de 42,2%.

● **Metastaze la distanță** – La prezentarea inițială, aproximativ 8% dintre pacienți aveau boală metastatică la distanță. OS la cinci ani pentru acești pacienți a fost de 13,5%.

Înainte ca noul sistem de stadializare consens AJCC să fie publicat, cel mai recent sistem în patru stadii **Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)** a fost favorizat deoarece se baza pe cel mai mare număr de pacienți și era cel mai bine validat. Stadiile sistemului MSKCC au inclus:

Stadiul I: boala locală <2 cm.

Stadiul II: boală locală ≥2 cm.

Stadiul III: boala ganglionară regională.

Stadiul IV: boală metastatică la distanță.

Stadializare TNM pentru carcinomul cu celule Merkel (AJCC ed. a 8-a, 2017)

Definiții pentru T, N, M

T Tumora primară

TX Tumora primară nu poate fi evaluată (de exemplu, chiuretată)

T0 Nu există dovezi de tumoră primară

Tis Este tumoră primară în situ

T1 Diametrul clinic maxim al tumorii ≤2 cm

T2 Diametrul clinic maxim al tumorii >2 dar ≤5 cm

T3 Diametrul clinic maxim al tumorii >5 cm

T4 Tumora primară invadează fascia, mușchiul, cartilajul sau osul

(N) ganglioni clinic

N ganglioni limfatici regionali

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați clinic (de exemplu, îndepărtat anterior dintr-un alt motiv)

N0 Nu au fost detectate metastaze ganglionare regionale la nivel clinic și/sau examen radiologic

N1 Metastaze în ganglionii limfatici regionali

N2 Metastaze în tranzit (la distanță de tumoră primară; localizate

între tumora primară și bazinul nodal regional drenant, sau distal de tumora primară) fără metastaze ganglionare

N3 Metastaze în tranzit (la distanță de tumora primară; localizate între tumora primară și bazinul nodal regional drenant, sau distal de tumora primară) cu metastaze ganglionare

(M)metastaze clinic

M Metastaze la distanță

M0 Nu au fost detectate metastaze la distanță la examenul clinic și/sau radiologic

M1 Metastaze la distanță detectate la examenul clinic și/sau radiologic

M1a Metastaze pe piele la distanță, țesut subcutanat la distanță sau ganglioni limfatici la distanță

M1b Metastaze la plămâni

M1c Metastaze la toate celelalte locuri viscerale

AJCC Prognostic Groups

Clinical (cTNM)

T N M

Stadiul 0 Tis N0 M0

Stadiul I T1 N0 M0

Stadiul IIA T2-T3 N0 M0

Stadiul IIB T4 N0 M0

Stadiul III T0-T4 N1-3 M0

Stadiul IV T0-T4 Any N M1

TRATAMENT

Chirurgie pentru leziunea primară

Chirurgia ganglionilor limfatici regionali

Terapie cu radiatii

Imunoterapie

Chimioterapie

Urmărire

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) este o tumoare mai puțin frecventă. Cele mai multe recomandări de management clinic din literatură se bazează pe serii de cazuri care descriu un număr relativ mic de pacienți care nu au fost incluși în studii clinice formale, evaluați cu proceduri uniforme de stadializare clinică, tratați cu protocoale de tratament uniforme sau cărora li s-a prescris o monitorizare regulată.

Două filozofii concurente stau la baza multor controverse cu privire la cea mai potrivită metodă de tratare a MCC. În prima filozofie, MCC este tratată ca și alte tipuri de cancer de piele nonmelanomic, cu accent pe tratarea bolii loco-regionale cu intervenții chirurgicale și radiații, după caz. În a doua filozofie, MCC este tratată în funcție de caracteristicile sale biologice. Această abordare îl face analog cu cancerul pulmonar cu celule mici, despre care se presupune că este o boală sistemică, și conduce la o recomandare de rutină a chimioterapiei adjuvante sistematice.

Chirurgie pentru leziunea primară

Într-o revizuire a 18 serii de cazuri, 279 din 926 de pacienți (30,1%) au dezvoltat recurență locală în timpul urmăririi, excluzându-i pe cei care prezentau boală metastatică la distanță la prezentare. Aceste recidive au fost atribuite în mod obișnuit unor margini chirurgicale inadecvate sau, posibil, lipsei radioterapiei adjuvante.

Având în vedere tendința MCC de a recidiva local (uneori cu leziuni satelit și/sau metastaze în tranzit), excizia locală largă cu margini de siguranță de 1-3 cm, pentru a reduce riscul de recidivă locală a fost recomandată pentru pacienții cu stadiul clinic I sau stadiul II al bolii.

Recomandările privind lățimea și adâncimea minimă optimă a marginii de țesut normal care trebuie excizat în jurul tumorii primare diferă între diferitele serii de cazuri retrospective, dar această întrebare nu a fost studiată sistematic. Nu există o definiție definitivă. Datele sugerează că marjele extrem de largi îmbunătățesc supraviețuirea globală (OS), deși unele rapoarte sugerează că marjele mai largi par să îmbunătățească controlul local. Evaluarea marginilor în secțiunea înghețată poate fi utilă, mai ales când tumora se află într-un loc anatomic care nu este susceptibil de margini largi.

Unii autori au susținut utilizarea chirurgiei micrografice Mohs ca tehnică de economisire a țesuturilor. Rata de recădere a fost raportată a fi similară sau mai bună decât cea a exciziei largi, dar relativ puține cazuri au fost tratate în acest mod și niciunul în studii randomizate, controlate.

Chirurgia ganglionilor limfatici regionali

În unele serii de cazuri, ratele de recidivă loco-regională sunt mari atunci când se omite stadializarea ganglionilor patologici. Stadializarea ganglionilor chirurgical la pacienții negativi clinic a identificat ganglioni pozitivi la cel puțin 25% până la 35% dintre pacienți. Într-o serie retrospectivă de 213 pacienți care au suferit tratament chirurgical al tumorii primare și evaluarea ganglionilor de drenaj, pozitivitatea ganglionară a fost găsită la 2 din 54 de pacienți cu tumori mici (de exemplu, $\leq 1,0$ cm) și 51 din 159 de pacienți cu tumori mai mari de 1,0 cm.

Rolul disecției ganglionilor limfatici electiva (ELND) în absența ganglionilor limfatici pozitivi clinic nu a fost studiat în studiile clinice formale. În serii mici de cazuri, ELND a fost recomandată pentru tumori primare mai mari, tumori cu mai mult de zece mitoze pe câmp de mare putere, invazie limfatică sau vasculară și subtipurile histologice cu celule mici.

Biopsia ganglionului limfatic sentinelă (SLN) a fost sugerată ca alternativă inițială preferată pentru completarea ELND pentru stadializarea corectă a MCC. Biopsia SLN are o morbiditate mai mică decât disecția ganglionară completă. Mai mult, pentru locurile MCC cu drenaj limfatic nedeterminat, cum ar fi cele de pe spate, tehnicile de biopsie SLN pot fi utilizate pentru a identifica patul (paturile) ganglionilor limfatici pertinent(e). Dacă este efectuată, biopsia SLN se face în momentul rezecției largi când canalele limfatice locale sunt încă intacte.

Mai multe rapoarte au constatat că utilizarea tehnicilor de biopsie SLN în MCC este fiabilă și reproductibilă. Cu toate acestea, semnificația pozitivității SLN rămâne neclară.

O meta-analiză a constatat că pozitivitatea SLN a prezis puternic un risc ridicat de recidivă pe termen scurt și că disecția ganglionilor limfatici ulterioară a fost eficientă în prevenirea recidivei ganglionare regionale pe termen scurt.

O altă meta-analiză a 12 serii de cazuri retrospective a constatat că:

- biopsia SLN a detectat diseminarea MCC la o treime dintre pacienții ale căror tumori ar fi fost altfel substadializate clinic și radiologic.

-rata de recurență a fost de trei ori mai mare la pacienții cu biopsie SLN pozitivă decât la cei cu biopsie SLN negativă

Cei mai buni predictor ai pozitivității biopsiei SLN au fost dimensiunea tumorii și invazia limfovasculară.

În prezent, rolul principal al chirurgiei ganglionilor limfatici este de a stadializa și de a ghida tratamentul suplimentar.

Pe baza unui număr mic de studii retrospective, disecția terapeutică a ganglionilor limfatici regionali după SLND pozitivă pare să minimizeze, dar nu să elimine în totalitate riscul de recidivă ulterioară a ganglionilor limfatici regionali și metastaze în tranzit. Nu există date din studiile prospective randomizate care să demonstreze că tratamentul ganglionar regional definitiv cu intervenție chirurgicală îmbunătățește supraviețuirea.

Radioterapia

Din cauza naturii agresive a MCC, a radiosensibilității sale aparente și a incidenței mari a recidivelor locale și regionale (inclusiv metastaze în tranzit după intervenția chirurgicală numai pe patul tumorii primare), unii clinicieni au recomandat radioterapie adjuvantă la sediul primar și la nivelul ganglionilor regionali. S-a luat în considerare iradierea bazinului ganglionar în contiguitate cu radiația la sediul primar, în special la pacienții cu tumori mai mari, tumori nerezecabile local, margini de excizie apropiate sau pozitive care nu pot fi îmbunătățite printr-o intervenție chirurgicală suplimentară și cei cu ganglioni regionali pozitivi, în special după SLND (stadiul II). Mai multe serii mici, retrospective, au arătat că radiația plus intervenția chirurgicală adecvată îmbunătățește controlul loco-regional în comparație cu intervenția chirurgicală în monoterapie, în timp ce alte serii nu au arătat aceleași rezultate.

Deoarece MCC este radiosensibil, s-a demonstrat că radioterapia scade rata de recidivă locală. Disecția cervicală și radioterapia adjuvantă sunt baza pentru tratamentul MCC cu ganglioni pozitivi, în timp ce MCC cu risc ridicat fără ganglioni pozitivi ar trebui să primească și radioterapie adjuvantă. Într-un studiu retrospectiv, Kokoska și colegii săi au demonstrat că tratamentul agresiv al MCC cu control locoregional (excizia chirurgicală și limfadenectomie regională) în combinație cu radioterapia a îmbunătățit semnificativ ratele de supraviețuire în comparație cu excizia locală în monoterapie. Un studiu retrospectiv al lui Tai și colab. a demonstrat că doza totală ideală de radiații este de 41-50 Gy în terapia MCC.

Atunci când este recomandată, doza de radiații administrată a fost de cel puțin 50 Gy către patul chirurgical cu margini și către limfaticile regionale drenante, livrate în fracțiuni de 2 Gy. Pentru pacienții cu tumori nerezecate sau tumori cu dovezi microscopice de diseminare dincolo de marginile rezecate, au fost recomandate doze mai mari de 56 Gy până la 65 Gy la locul primar.

Controlul local și/sau regional al MCC numai cu radiații a fost raportat în serii de cazuri mici, foarte selectate, nerandomizate de pacienți cu caracteristici clinice diverse. De obicei, acești pacienți au avut tumori primare și/sau ganglioni inoperabile sau au fost considerați inadecvați din punct de vedere medical pentru intervenție chirurgicală.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE în MCC

Boala locală NO:

- Pentru boala primară, chimioterapia adjuvantă nu este recomandată.
- Recurente la nivel local avansat

Se ia în considerare pembrolizumab dacă intervenția chirurgicală curativă și RT curativă nu sunt fezabile.

Boala regională N+:

- Studiu clinic (de preferat)
- Pentru boala regională, chimioterapia adjuvantă nu este recomandată în mod obișnuit, deoarece beneficiile de supraviețuire nu au fost demonstrate în studii retrospective, dar ar putea fi utilizate de la caz la caz dacă judecata clinică o impune. Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea imunoterapiei în scop adjuvant în afara unui studiu clinic.

- Opțiuni utile în anumite circumstanțe:

Nivolumab neoadjuvant

Cisplatin ± etoposid

Carboplatin ± etoposid

- Pentru boala regională recurentă, luați în considerare pembrolizumab, dacă intervenția chirurgicală curativă și RT curativă nu sunt fezabile.

Boala diseminată M1:

- Studiu clinic (de preferat)

- Agenți preferați:

Avelumab

Pembrolizumab

Nivolumab

- Util în anumite circumstanțe, așa cum o dictează judecata clinică pentru pacienții cu contraindicații la imunoterapia punctului de control:

Cisplatină ± etoposidă

Carboplatin ± etoposid

Topotecan

Ciclofosamidă, doxorubicină (sau epirubicină) și vincristină (CAV)

Imunoterapie

Aproximativ 70% până la 80% din cazurile de MCC din Statele Unite sunt cauzate de poliomavirusul celulelor Merkel (MCPyV), iar în MCC pozitiv pentru virus, oncoproteinele virale (antigenele T) sunt exprimate constitutiv și promovează creșterea. În plus, pacienții cu răspuns imun stimulat la MCPyV au rezultate mai bune ale bolii, oferind o justificare pentru utilizarea imunoterapiei.

Avelumab

Într-un studiu de fază II, 88 de pacienți cu MCC metastatic tratați cu chimioterapie au primit **avelumab**, un anticorp monoclonal uman anti-ligand de moarte programată-1 (PD-L1) (10 mg/kg intravenos [IV] la fiecare 2 săptămâni). Rata obiectivă de răspuns a fost de 33%, iar 11% dintre pacienți au avut un răspuns complet. Răspunsul median a fost de 6,1 săptămâni și a fost indiferent de starea MCPyV sau PD-L1. Mai important, răspunsurile au fost durabile, 74% au durat cel puțin 1 an. Ca rezultat, SG mediană a fost de peste două ori mediana istorică, adică SG de 4 până la 6 luni cu chimioterapie de linia a doua. Ulterior, pe baza rezultatelor acestui studiu, avelumab a primit aprobarea de la U.S. Food and Drug Administration în 2017 pentru tratamentul MCC metastatic, indiferent de administrarea anterioară de chimioterapie.

Pembrolizumab, un anticorp monoclonal umanizat IgG4 anti-moarte celulară programată-1 (PD-1), este studiat într-un studiu de fază II (NCT02267603) de tratament sistemic de primă linie pentru pacienții cu MCC în stadiul IIIB sau IV nerezecabil. Raportul inițial a inclus 26 de pacienți; 16% au avut un răspuns complet și 40% au avut un răspuns parțial, rezultând o rată de răspuns obiectiv de 56%. În timp ce rata de răspuns a fost similară cu ratele istorice cu chimioterapia de primă linie, răspunsurile la pembrolizumab au fost mai durabile, cu 86% în curs de desfășurare la ultima urmărire.

Nivolumab, un alt anticorp anti-PD-1, este în prezent studiat (NCT02488759) la pacienții cu cancere asociate virusului, inclusiv MCC. Pacienții cu MCC metastatic au fost eligibili indiferent de starea MCPyV sau de chimioterapie anterioară. Rezultatele preliminare au raportat o rată de răspuns în curs de desfășurare de 87%, cu răspunsuri la 13 din 15 pacienți la ultima urmărire (urmărire mediană, 6 luni). Acest studiu a adăugat o a doua cohortă care investighează nivolumab plus ipilimumab (1 mg/kg) în MCC metastatic.

Chimioterapia

O varietate de scheme de chimioterapie au fost utilizate pentru pacienții cu MCC în cadrul terapiei adjuvante, avansate și recurente. Chiar dacă nu au fost efectuate studii clinice de fază III pentru a demonstra că chimioterapia adjuvantă produce îmbunătățiri în OS, unii clinicieni recomandă utilizarea acestora în majoritatea cazurilor din cauza următoarelor:

- se face o analogie biologică între MCC și carcinomul pulmonar cu celule mici, similar histologic, care este considerat o boală sistemică.

- riscul de metastaze și progresie cu MCC este mare.

- au fost observate rate bune de răspuns clinic inițial cu unele scheme de chimioterapie.

- atunci când este posibil, ar trebui luati în considerare pacienții care vor să participe la studiile clinice.

Regimurile de chimioterapie utilizate cel mai des pentru tratarea MCC sunt etoposida și cisplatina; ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină; și ciclofosamidă, metotrexat și 5-fluoruracil. Într-un studiu, Boyle și colegii săi au demonstrat carboplatina și etoposida ca tratament eficient pentru reducerea bolii ganglionare regionale la 8 (40%) din 20 de pacienți. Cu toate acestea, chimioterapia a fost mai puțin eficientă decât radioterapia.

Din 1997 până în 2001, Trans-Tasman Radiation Oncology Group a efectuat o evaluare de fază II a 53 de ***pacienți MCC cu boală local-regională cu risc ridicat***. *Riscul ridicat a fost definit ca recidivă după terapia inițială, ganglioni invadati, tumoră primară mai mare de 1 cm, boală reziduală macroscopică după intervenție chirurgicală sau tumora primară oculta cu ganglioni limfatici pozitivi*. Terapia a inclus radiații loco-regionale (50 Gy în 25 de fracții), carboplatină (aria sub curba [AUC] 4,5) și etoposidă IV (89 mg/m² în zilele 1-3 în săptămânile 1, 4, 7 și 10) sincron. Cu o urmărire mediană de 48 de luni, OS la 3 ani a fost de 76%, controlul local-regional a fost de 75% și controlul la distanță a fost de 76%. Reacțiile de radiație la nivelul pielii și neutropenia febrilă au fost toxicități acute clinice semnificative. Din cauza heterogenității populației și a intervenției chirurgicale nestandardizate, este dificil să se deducă un beneficiu clar al tratamentului de pe urma chimioterapiei.

Utilizarea chimioterapiei a fost, de asemenea, raportată la pacienți selectați **cu boală local avansată și metastatică**. Într-un studiu retrospectiv pe 107 pacienți, 57% dintre pacienții cu boală metastatică și 69% dintre pacienții cu boală avansată local au răspuns la chimioterapia inițială. Mediana OS a fost de 9 luni pentru pacienții cu boală metastatică și de 24 de luni pentru pacienții

cu boală local avansată. La 3 ani, OS a fost proiectată să fie de 17% pentru cei cu boală metastatică și 35% pentru cei cu boală local avansată. Toxicitatea a fost totuși semnificativă și fără beneficii clare, în special la pacienții mai în vârstă.

Pentru boala metastatică, chimioterapia este rareori curativă și servește doar ca tratament paliativ. În literatura de specialitate nu s-a ajuns la un consens cu privire la regimul ideal de chimioterapie. Într-un studiu retrospectiv realizat de Tai și colegii săi, rata de răspuns temporar la chimioterapie pentru boala la distanță a fost mai mare de 50%. Cu toate acestea, boala recidivează curând, iar prognosticul este prost. Studiile nu au arătat nicio diferență de prognostic între diferiții agenți de chimioterapie. În plus, răspunsul la chimioterapie este de obicei temporar. Combinația dintre radiații și chimioterapie pare a fi eficientă pentru stadiile avansate ale MCC cu implicare locală și regională. Într-un studiu retrospectiv pe 40 de pacienți, Fenig și colegii săi au arătat că chimioterapia singură a fost eficientă doar pe termen scurt într-un răspuns regional (ganglion limfatic), cu un răspuns parțial sau complet de 69%. Adăugarea de radiații a îmbunătățit semnificativ eficacitatea, cu un răspuns parțial sau complet de 91%.

Carboplatin AUC 5-6 IV ziua 1

Etoposid 80-100 mg/m² zilele 1-3

Repetă la 3 săptămâni X 4 cure

Cisplatin 75mg/m² ziua 1

Etoposid 80-100 mg/m² zilele 1-3

Repetă la 3 săptămâni X 4 cure

Evoluție clinică

Într-o revizuire a pacienților din 18 serii de cazuri, 279 din 926 de pacienți (30,1%) au dezvoltat recurență locală în timpul urmăririi, excluzându-i pe cei care prezentau boală metastatică la distanță. Aceste evenimente au fost de obicei atribuite marginilor chirurgicale inadecvate și/sau lipsei radioterapiei adjuvante. În plus, 545 din 982 de pacienți (55,5%) au avut metastaze la ganglioni limfatici la diagnostic sau în timpul urmăririi.

În aceeași revizuire a 18 serii de cazuri, cele mai frecvente locuri de metastaze la distanță au fost ganglionii limfatici la distanță (60,1%), pielea la distanță (30,3%), plămâni (23,4%), sistemul nervos central (18,4%) și osul (15,2%).

Într-o serie de 237 de pacienți care au prezentat boală locală sau regională, timpul median până la recidivă a fost de 9 luni (interval, 2-70 de luni). Nouăzeci și unu la sută din recidive au apărut în decurs de 2 ani de la diagnostic.

Factori potențiali de prognostic

Amploarea bolii la prezentare pare să ofere cea mai utilă estimare a prognosticului. Procedurile de diagnostic, cum ar fi biopsia ganglionului sentinelă, pot ajuta la distingerea dintre boala locală și cea regională la prezentare. O treime dintre pacienții cărora le lipsesc ganglionii palpabili clinic sau vizibili radiologic vor avea boală regională evidentă la microscop. Probabilitatea este ca pozitivitatea ganglionilor să fie substanțial mai mică în rândul pacienților cu tumori mici (de exemplu, ≤1,0 cm).

Multe studii retrospective au evaluat relația dintre o mare varietate de factori biologici și histologici cu supraviețuirea și controlul local-regional.

Un studiu retrospectiv mare, într-o singură instituție, pe 156 de pacienți cu MCC, cu o urmărire mediană de 51 de luni (interval, 2–224 luni), a evaluat factorii histologici potențial asociați cu prognosticul. Analize au demonstrat o relație între supraviețuirea îmbunătățită specifică cauzei și modelul de creștere circumscris față de modelul infiltrativ, adâncimea tumorală mică față de adâncimea tumorală profundă și absența invaziei limfovaskulare față de prezența invaziei limfovaskulare.

Un studiu din 2009 a investigat dacă prezența MCPyV nou identificat în probele tumorale MCC a influențat rezultatul clinic la 114 pacienți finlandezi cu MCC. În acest mic studiu, pacienții ale căror tumori au fost MCPyV pozitive au părut să aibă o supraviețuire mai bună decât pacienții ale căror tumori au fost MCPyV negative.

Prognostic

Cei mai semnificativi parametri de prognostic pentru MCC includ *dimensiunea tumorii și prezența metastazelor locoregionale sau la distanță*. Acești factori formează baza sistemului american de stadializare a cancerului pentru MCC. Deși creșterea dimensiunii tumorii primare se corelează cu un risc crescut de boală metastatică, tumorile MCC de orice dimensiune au un risc semnificativ de metastază ocultă, susținând utilizarea biopsiei ganglionului santinelă pentru toate cazurile. Caracteristicile suplimentare ale tumorii primare, cum ar fi invazia limfovaskulară și modelul de creștere a tumorii, pot avea, de asemenea, semnificație prognostică. Boala ganglionară detectabilă clinic este asociată cu un rezultat mai rău decât metastazele microscopice. Alte constatări asociate cu un prognostic mai prost includ invazia sub formă de straturi în metastazele ganglionilor limfatici și un număr tot mai mare de ganglioni metastatici.

În general, boala în stadiu incipient este asociată cu o supraviețuire generală mai bună. Rezultatele de la pacienții care se prezintă cu boală locală de volum mic și ganglioni limfatici negativi pentru cancer confirmați patologic raportează o supraviețuire la 5 ani specifică bolii care depășește 90% într-un raport.

Urmărire

Cele mai adecvate tehnici de urmărire și frecvența pentru pacienții tratați pentru MCC nu au fost studiate prospectiv. Din cauza tendinței de recidivă locală și regională, clinicienii ar trebui să efectueze cel puțin o examinare fizică amănunțită a locului bolii inițiale și a ganglionilor limfatici regionali. Studiile imagistice pot fi recomandate pentru a evalua semnele și simptomele de îngrijorare sau pot fi efectuate pentru a identifica metastazele la distanță precoce; dar, nu există date care să sugereze că detectarea precoce și tratamentul noilor metastaze la distanță are ca rezultat o supraviețuire îmbunătățită.

Recomandări NCCN:

- Examen fizic inclusiv tegument complet și examenul ganglionilor limfatici complet

La fiecare 3-6 luni timp de 3 ani

După aceea, la fiecare 6-12 luni

- Imagistica și alte studii

după cum este indicat clinic

Se ia în considerare imagistica de rutină pentru pacienții cu risc ridicat: *risc ridicat a fost definit ca recidivă după terapia inițială, ganglioni invadati, tumoră primară mai mare de 1 cm, boală reziduală macroscopică după intervenție chirurgicală sau tumoră primară oculta cu ganglioni limfatici pozitivi.*

Într-o serie de 237 de pacienți care au prezentat boală locală sau regională, timpul median până la recidivă a fost de 9 luni (interval, 2-70 de luni). Nouăzeci și unu la sută din recidive au apărut în decurs de 2 ani de la diagnostic. S-a sugerat că intensitatea urmăririi poate fi diminuată treptat după 2 până la 3 ani, deoarece majoritatea recidivelor sunt probabil să fi avut deja loc.

Studii imagistice — Utilizarea studiilor imagistice (de exemplu, imagistica prin rezonanță magnetică [IRM], tomografie computerizată [CT]/tomografie cu emisie de pozitroni [PET]) ar trebui să se bazeze pe indicații clinice. Imagistica de rutină ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu risc ridicat.

Serologia poliomavirusului celulelor Merkel — testul de anticorpi oncoproteici cu poliomavirusul celulelor Merkel (MCPyV) să fie efectuat la fiecare trei luni, în timp ce pacientul rămâne expus riscului de recidivă al MCC (de obicei până la aproximativ cinci ani). Dacă titrul crește cu mai mult de 30 la sută față de valoarea anterioară, este justificat un studiu imagistic pentru a evalua o posibilă recurență.

Modificările în titrul anticorpilor care recunosc oncoproteinele MCPyV reflectă modificări ale sarcinii tumorale MCC a pacientului. Ca atare, acest test poate fi o componentă utilă a supravegherii continue pentru pacienții seropozitivi. Un titru în creștere poate fi un indicator timpuriu al recurenței. În plus, pentru pacienții care nu au boală recurentă, titrurile sunt de așteptat să scadă semnificativ în decurs de trei luni de la tratamentul cu succes al MCC. O combinație a testului de anticorpi oncoproteina MCPyV și a studiilor imagistice poate ajuta la ghidarea supravegherii.

Tumori maligne secundare - MCC este asociat cu o incidență crescută a altor cancere de piele, în special a bolilor maligne hematologice care sunt asociate cu imunosupresia. Pacienții cu MCC tratat care sunt sub supraveghere ar trebui, de asemenea, evaluați pentru dezvoltarea potențială a unor astfel de tumori maligne secundare (de exemplu, la examenul fizic)