Ultima revizuire : 06 10 2026 / Autor: Dr Plesan Dragos Mihai, Dr. Plesan Constantin

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 tricodiscomul 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.

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.

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.
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 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.
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).
Poliomavirusul celulelor Merkel-Poliomavirusul celulelor Merkel (MCPyV) este un virus ADN bicatenar, fără anvelopă, care a fost asociat cauzal cu dezvoltarea carcinomului cu celule Merkel (MCC).
Radiațiile ultraviolete-Se consideră că expunerea la radiații ultraviolete (UV), în special la cele solare, joacă un rol important în etiologia multor cazuri de carcinom cu celule Merkel (MCC).

PATOGENEZĂ
Mai mulți factori au fost asociați cu dezvoltarea carcinomului cu celule Merkel (MCC). Aceștia includ:

- infecția cu poliomavirusul celulelor Merkel (MCPyV),
- expunerea la radiații ultraviolete (UV) și
- imunosupresia.

Celulă de origine
Pe baza unor studii histologice și ultrastructurale timpurii, s-a considerat în mod tradițional că MCC provine din celulele Merkel. Acestea sunt situate în stratul bazal al epidermei și în foliculii piloși și sunt asociate cu neurite senzoriale din papilele dermice, constituind mecanoreceptorii cutanați.
Poliomavirusul celulelor Merkel
Poliomavirusul celulelor Merkel (MCPyV) este un virus ADN bicatenar, fără anvelopă, care a fost asociat cauzal cu dezvoltarea carcinomului cu celule Merkel (MCC).

MCPyV este un virus ubicuitar, prezentând cinci variante genotipice specifice, corelate geografic. Se consideră că MCPyV face parte din microbiomul cutanat uman și pare să fie eliminat cronic de la nivelul pielii sub formă de virioni asamblați.
Seroprevalența anticorpilor specifici pentru proteina virală de capsidă 1 (VP1) pare să crească odată cu vârsta, variind de la aproximativ 40% în rândul copiilor până la peste 80% la persoanele vârstnice.
MCPyV a fost detectat atât în piele cu aspect normal, cât și în alte tipuri de tumori, inclusiv în carcinomul cutanat cu celule scuamoase, leucemia limfocitară cronică și micoza fungoidă foliculotropă.
Observația conform căreia integrarea virusului în genomul tumoral precede expansiunea clonală a celulelor tumorale sugerează că virusul este prezent în momentul inițierii tumorii și că una sau mai multe proteine virale acționează ca factori oncogeni determinanți.
MCPyV codifică două oncoproteine principale — antigenul tumoral mare (LT) și antigenul tumoral mic (sT) — care sunt exprimate persistent în MCC și au fost implicate în oncogeneză prin mecanisme multiple.

Radiațiile ultraviolete

Se consideră că expunerea la radiații ultraviolete (UV), în special la cele solare, joacă un rol important în etiologia multor cazuri de carcinom cu celule Merkel (MCC).
Expunerea la radiații UV ar putea fi deosebit de relevantă în patogeneza *subtipului de MCC negativ pentru virus*.
Această ipoteză este susținută de observația că, deși incidența MCC este cea mai ridicată în Australia, prevalența tumorilor pozitive pentru MCPyV este mult mai scăzută decât în alte regiuni geografice.

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) negativ pentru virus

Unele cazuri de MCC prezintă niveluri scăzute sau neglijabile de expresie a antigenului T MCPyV. Mecanismele de oncogeneză care stau la baza MCC negativ pentru MCPyV nu sunt pe deplin elucidate, însă se consideră că implică mutații somatice în gene supresoare tumorale, precum TP53 și retinoblastom (RB1), precum și modificări epigenetice — cum ar fi metilarea ADN-ului și implicarea microARN-urilor (miRNA) — care duc la expresia și activitatea aberantă a unor oncogene.
O analiză a cazurilor de MCC pozitive și negative pentru MCPyV, realizată prin secvențiere de nouă generație, a evidențiat o *încărcătură mutațională globală ridicată în tumorile negative* pentru MCPyV comparativ cu cele pozitive.
Mutații oncogene activatoare în genele HRAS, PIK3CA, KNSTRN, PREX2 și RAC1 au fost identificate mult mai frecvent în tumori negative pentru MCPyV.
De asemenea, în tumorile negative pentru MCPyV au fost identificate mutații cu frecvență ridicată în gene supresoare tumorale, inclusiv TP53, RB1, NOTCH1 și PRUNE2.
Aceste rezultate sugerează că aberațiile genetice independente de infecția cu MCPyV sunt implicate în patogeneza MCC negativ pentru virus.

PREZENTARE CLINICA

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 localizată pe zonele cutanate expuse la soare.

Din cauza aspectului clinic nespecific, MCC este rareori suspectat înainte de efectuarea unei biopsii.

Majoritatea leziunilor au un diametru mai mic de 2 cm la momentul diagnosticului. Diagnosticul diferențial clinic include adesea leucemia cutanată, melanomul amelanotic, carcinomul metastatic, granulomul piogen, carcinomul bazocelular (BCC) și carcinomul spinocelular (SCC).

Ganglionii limfatici regionali sunt afectați la prezentarea inițială la până la 30% dintre pacienți, iar aproximativ 50% dintre aceștia vor dezvolta ulterior o boală sistemică.

Sedile secundare de diseminare a MCC include:

- pielea (28%),
- ganglionii limfatici (27%),
- ficatul (13%),
- plămânii (10%),
- oasele (10%) și
- creierul (6%).

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:

- tomografie computerizată (CT) a toracelui și a abdomenului pentru a exclude cancerul pulmonar primar cu celule mici, precum și metastazele la distanță și regionale.
- 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.

Pentru cancerele invazive, 48,6% au fost localizate, 31,1% au fost regionale și 8,2% au fost la distanță.

Tumorile fără o leziune primară identificabilă au fost atribuite fie regresiei spontane a carcinomului neuroendocrin primar, fie metastaza dintr-un loc ocult clinic.

ANATOMIE PATOLGICA

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).

Examenul histologic al MCC relevă prezența unor mase și cordoane de celule atipice mici, rotunde și bazofile (cu aspect albastru) în derm, care se extind până la nivelul țesutului subcutanat și formează uneori un tipar trabecular sau pseudoglandular întrepătruns.
Au fost descrise trei subtipuri histologice: intermediar, trabecular și cu celule mici.
Nu au fost descrise diferențe semnificative clinic între aceste subtipuri.
Adesea este prezentă o zonă Grenz care separă tumora de epidermă.
Membranele celulare individuale sunt adesea indistincte, conferind un aspect sincitial. Celulele sunt rotunde până la ovale și, în general, discoezive.
Citoplasma este de obicei redusă cantitativ, iar nucleii sunt rotunzi sau ovali, conținând doi-trei nucleoli.
Colorațiile speciale pot fi utile în evaluarea histologică a MCC.
Coloranția pentru citokeratina 20 (CK20) evidențiază un tipar caracteristic de puncte perinucleare.
De asemenea, MCC prezintă reacții pozitive pentru cromogranină, enolaza specifică neuronilor și sinaptofizină, putând fi slab pozitivă pentru proteina S100.
Diagnosticul diferențial histologic al MCC include limfomul, BCC, carcinomul pulmonar metastatic cu celule mici, melanomul cutanat și tumorile neuroendocrine non-cutanate. Spre deosebire de MCC, celulele limfomului sunt pozitive pentru CD45 și negative pentru citokeratina 20.
Melanomul poate fi diferențiat de MCC prin expresia unor markeri specifici melanocitelor, precum S100, MITF și SOX10.
Caracteristicile histopatologice specifice includ *granule neurosecretoare citoplasmatice cu miez dens la microscopia electronică* și *citokeratina-20 la imunohistochimie*.

Diagnosticul diferential imunohistochimic al MCC

Tumora	**Citokeratina 20**	**Citokeratina 7**	**Neurofilament**	**NSE**	**TTF1**	**Proteina S100**	**LCA**
Merkel-cell carcinom	**+**	**-**	**+**	**+**	**-**	**-**	**-**
Small cell cercinoma 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.

Evaluarea pacientului cu MCC
Evaluarea clinică a unui pacient cu MCC trebuie să includă:

- radiografii 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.

STADIALIZARE

Stadiu
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 5 ani pentru acești pacienți a fost de 55,6 %.
  Boala regională
  La prezentarea inițială, 26% dintre pacienți aveau implicarea ganglionilor limfatici regionali fără boală metastatică diseminată.
  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 in ganglioni limfatici și o tumoare primară necunoscută au constituit 3,6% din totalul cohortei.
  OS la 5 ani ani pentru pacienții cu tumora primara necunoscuta 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%.

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 tumora primară in 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 distanta de tumora primară; localizate între tumora primară și bazinul nodal regional drenant, sau distal de tumora primară) fără metastaze ganglionare
N3 Metastaze în tranzit (la distanta 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 distanţă
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[sta_anchor id="cap7" /]
Stadiul IIB T4 N0 M0
Stadiul III T0-T4 N1-3 M0
Stadiul IV T0-T4 Any N M1

TRATAMENT

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) este o tumoare mai puțin frecventă.
Tratamentul chirurgical pentru leziunea primară
Având în vedere tendința MCC de a recidiva local (uneori cu leziuni satelit și/sau metastaze în tranzit), excizia locală largă cu margini de siguranta 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.
Datele sugerează că marginile de rezectie extrem de largi îmbunătățesc supraviețuirea globală (OS), deși unele rapoarte sugerează că marjele mai largi par să îmbunătățească controlul local.
Chirurgia ganglionilor limfatici regionali
Stadializarea ganglionilor chirurgical la pacienții negativi clinic a identificat ganglioni pozitivi la cel puțin 25% - 35% dintre pacienți.
Rolul disecției ganglionilor limfatici electiva (ELND) în absența ganglionilor limfatici pozitivi clinic nu a fost studiat în studiile clinice formale.

Biopsia ganglionului limfatic santinelă (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.
Cu toate acestea, semnificația pozitivității SLN rămâne neclară.
Cei mai buni predictori 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.

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).

Deoarece MCC este radiosensibil, s-a demonstrat că radioterapia scade rata de recidivă locală.
Disecția cervicala 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.
Atunci când este recomandată, doza de radiații administrată a fost de cel puțin 50 Gy către patul chirurgical și către limfaticele 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.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE in MCC

Boala locală N0:

- *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 in studii retrospective, dar ar putea fi utilizate de la caz la caz dacă judecata clinică o impune.

- Pentru boala regională N1+ sau recurenta, dacă intervenția chirurgicală curativă și RT curativă nu sunt fezabile se recomanda terapie sistemica similara optiunilor terapeutice din boala diseminata.

TRATAMENTUL SISTEMIC IN BOALA DISEMINATA

- Studiu clinic (de preferat)
- Agenti preferati:
    - Avelumab
    - Pembrolizumab
    - Nivolumab

BOALĂ CU RECIDIVĂ LOCOREGIONALĂ

MCC cu recidivă locoregională este definit prin recidive locale, în tranzit sau ganglionare, fără afectare metastatică a organelor la distanță.
În rândul pacienților diagnosticați inițial cu MCC în stadiul I sau II, riscul de recidivă locoregională este de aproximativ 10% până la 30%.
Pentru majoritatea pacienților cu MCC cu recidivă locoregională (adică recidive locale, în tranzit sau ganglionare, fără metastaze la distanță), se recomanda tratamentul inițial prin terapii locoregionale de salvare (de exemplu, intervenție chirurgicală și/sau radioterapie [RT]), mai degrabă decât prin terapie sistemică.

- Pentru pacienții cu o *încărcare tumorală redusă* în cazul bolii recidivante locoregional, se sugereaza tratamentul inițial prin terapii locoregionale (de exemplu, *intervenție chirurgicală și/sau radioterapie [RT]),* dacă acestea pot fi efectuate cu o morbiditate limitată. Această abordare cu intenție curativă este similară celei utilizate în cazul pacienților care nu au mai primit tratament anterior.

- *Radioterapia definitivă*, dacă nu a fost efectuată anterior, reprezintă o alternativă la intervenția chirurgicală, având în vedere că MCC este o tumoră radiosensibilă.

- Pacienții pentru care intervenția chirurgicală și/sau radioterapia cu intenție curativă nu sunt fezabile pot fi evaluați pentru *tratament sistemic cu un inhibitor al punctelor de control imun (ICI)*, deși sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua această abordare.
    - Avelumab
    - Pembrolizuab
    - Retifanlimab

Carcinomul cu celule Merkel (CCM) este o malignitate cutanată agresivă care afectează predominant adulții în vârstă cu tipuri de piele deschise la culoare. Pacienții cu CCM au o predispoziție ridicată de a dezvolta boală recurentă sau metastatică.
Dintre toți pacienții cu CCM, mai puțin de zece procente(<10%) prezintă boală metastatică la distanță în momentul diagnosticării.

Pacienții cu CCM locoregional care au finalizat terapia inițială au o probabilitate de 20%-75% de boală recurentă sau metastatică, în funcție de stadiul la momentul diagnosticării, majoritatea apărând în termen de trei ani de la diagnostic.
Pentru cei cu recidivă, proporția cu afectare inițială la distanță, ganglionară sau locală este de 52%, 27% și 21%.
Recidivele sunt în general asociate cu un prognostic slab.

TERAPIA INIȚIALĂ PENTRU BOALA METASTATICĂ

Majoritatea pacienților cu boală metastatică (stadiul IV) sunt tratați prin terapie sistemică. Factorii clinici care influențează opțiunile terapeutice includ localizarea bolii, simptomele, vârsta, comorbiditățile și agenții terapeutici disponibili.
Se încurajează includerea în studii clinice, acolo unde acestea sunt disponibile.
Pacienților care nu sunt eligibili pentru terapia sistemică li se pot propune abordări locoregionale alternative și/sau cea mai bună îngrijire de susținere.

Tabloul clinic

Pacienții cu boală metastatică (stadiul IV) pot prezenta metastaze la distanță – la nivelul pielii, al țesutului subcutanat, al ganglionilor limfatici sau al altor organe viscerale – detectate în urma evaluării clinice și/sau a investigațiilor imagistice.
MCC este o neoplazie agresivă; studiile observaționale indică faptul că aproximativ o treime dintre pacienții care urmează tratamentul inițial dezvoltă ulterior boală metastatică.
De asemenea, pacienții pot prezenta boală metastatică *de novo* încă de la momentul diagnosticului inițial.

Biopsia

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie efectuată o biopsie tisulară a situsului metastatic pentru confirmarea diagnosticului, cu excepția cazurilor în care aceasta este contraindicată din cauza localizării anatomice sau a stării generale a pacientului.

Terapia inițială

Pentru pacienții cu MCC avansat sau metastatic, se recomanda tratamentul inițial cu imunoterapie în monoterapie (adică inhibitori ai punctelor de control imunitar [ICI]).
Imunoterapia este mai bine tolerată și poate induce răspunsuri durabile, semnificative clinic. Totuși, pentru pacienți selecționați cu o încărcătură tumorală metastatică extinsă și simptomatică, unii experți propun o cură scurtă (până la două cicluri) de chimioterapie pentru reducerea masei tumorale înainte de inițierea terapiei cu inhibitori ai punctelor de control imunitar (ICI), deși datele privind această abordare sunt limitate.

- **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.

Agenți preferați

Se recomanda:

- avelumab,
- pembrolizumab sau
- retifanlimab;

Aceștia generează răspunsuri durabile în studiile de urmărire pe termen lung și sunt aprobați pentru tratamentul MCC.

Alte opțiuni acceptabile includ

- nivolumab.

Avelumab

Avelumab este eficient, generând răspunsuri durabile atât în cazul bolii metastatice netratate anterior, cât și în cel al bolii refractare la chimioterapie.

Ratele de răspuns obiectiv (ORR) pentru avelumab variază între 40% și 73%, unele studii indicând o supraviețuire globală (OS) mediană durabilă, de până la trei ani.

Avelumab se administrează intravenos (i.v.) în doză de 800 mg, la fiecare două săptămâni, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Avelumab este asociat cu un risc de reacție la perfuzie. Pacienții trebuie să primească premedicație cu paracetamol și un antihistaminic înainte de primele patru perfuzii și, ulterior, în funcție de necesități.

Pembrolizumab

Pembrolizumab este, de asemenea, eficient, generând răspunsuri durabile în cazul MCC metastatic.

FDA a aprobat pembrolizumab pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrici cu MCC recidivant, local avansat sau metastatic.

Într-un studiu de fază II KEYNOTE-017, 50 de pacienți cu MCC avansat nerezecabil, care nu primiseră anterior terapie sistemică, au fost tratați cu pembrolizumab (2 mg/kg la fiecare trei săptămâni) timp de până la doi ani.

La o perioadă mediană de urmărire de 32 de luni, rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost de 58%. Ratele de supraviețuire fără progresia bolii (PFS) și de supraviețuire globală (OS) la trei ani au fost de 39%, respectiv 54%.

Retifanlimab

Retifanlimab, un inhibitor al receptorului PD-1 (programmed death 1), este eficace și generează răspunsuri durabile în cazurile de carcinom cu celule Merkel (MCC) metastatic la pacienți care nu au urmat anterior chimioterapie.

Într-un studiu de fază II, 101 pacienți cu MCC recurent, local avansat sau metastatic, care nu primiseră anterior chimioterapie, au fost tratați cu *retifanlimab în doză de 500 mg administrată intravenos la fiecare patru săptămâni,* timp de până la doi ani.

La o perioadă mediană de urmărire de 22 de luni, rata de răspuns global a fost de 55%, incluzând un răspuns complet la 18% dintre pacienți și un răspuns parțial la 37% dintre pacienți.

La o perioadă mediană de urmărire de 9,3 luni, supraviețuirea mediană fără progresia bolii (PFS) estimată a fost de 16 luni.
Pe baza acestor date, FDA a acordat aprobarea accelerată pentru retifanlimab în tratamentul pacienților adulți cu MCC recurent, local avansat sau metastatic.

TERAPIA ULTERIOARĂ PENTRU BOALA METASTATICĂ

Nivolumab plus ipilimumab

Pentru pacienții cu MCC metastatic la care boala progresează sub tratament cu imunoterapie în monoterapie, se recomanda administrarea combinației nivolumab plus ipilimumab, mai degrabă decât chimioterapia.

- **Nivolumab 240mg** IVP in 100ml SF la 14 zile
- **Ipilimumab 1mg/kg/zi** IVP in 100ml SF la 6 saptamani

In rândul pacienților care primiseră anterior imunoterapie în monoterapie, tratamentul cu nivolumab plus ipilimumab (cu sau fără radioterapie) a condus la o rată de răspuns obiectiv (ORR) de 31% și la o rată de răspuns complet (CRR) de 15%.

•Chimioterapie sistemică

Pentru pacienții cu boală metastatică la care boala progresează sub imunoterapie sau care nu sunt eligibili pentru aceasta, propunem chimioterapia sistemică sau înscrierea în studii clinice.
Opțiunile de chimioterapie include:

- platină (carboplatină sau cisplatină) plus etoposid;
- ciclofosfamidă plus doxorubicină și vincristină (CAV); precum și
- topotecan.

Pentru majoritatea pacienților care urmează chimioterapie, se preferă asocierea carboplatină-etoposid.
În studiile efectuate anterior erei inhibitorilor de puncte de control imun (ICI), s-au raportat rate de răspuns de aproximativ 60% pentru carboplatină și etopozid.
Pentru a reduce toxicitatea, se poate utiliza un regim de administrare săptămânală a carboplatinei (cu o valoare a ariei de sub curbă – AUC – de 2,0).
De asemenea, administrarea orală a etopozidului în monoterapie a fost utilizată cu succes la pacienții vârstnici.
Chimioterapia prezintă o rată ridicată de răspuns și poate reduce rapid încărcătura tumorală.
Totuși, răspunsurile nu sunt durabile, impactul asupra supraviețuirii globale (OS) este incert, iar pacienții sunt expuși riscului de toxicitate semnificativă asociată tratamentului (inclusiv deces).
Nu există studii randomizate privind chimioterapia la pacienții cu carcinom cu celule Merkel (MCC) metastatic.

Terapii locoregionale

Pentru pacienții cu boală metastatică simptomatică sau care nu răspunde la terapia sistemică, opțiunile includ *tratamentul local al tumorii primare simptomatice* și/sau al ganglionilor regionali prin:

- intervenție chirurgicală sau
- radioterapie (RT)

Dacă se suspectează un risc iminent de afectare a organelor (de exemplu, compresia măduvei spinării sau obstrucția venei cave superioare) în orice moment al tratamentului, trebuie inițiată prompt radioterapia.

Abordări experimentale

Înscrierea în studii clinice este încurajată pentru toți pacienții, acolo unde acestea sunt disponibile.

Abordările experimentale includ:

- terapia bazată pe receptorii de somatostatină și
- pazopanibul.

SCHEME DE CHIMIOTERAPIE

AVELUMAB

Ciclul 1 și ciclurile ulterioare

Avelumab 10 mg/kg, IVP ziia 1, in 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, in 60 de minute la fiecare 14 zile

sau

Avelumab 800 mg (doză maximă de 10 mg/kg dacă greutatea este <80 kg) in 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, in 60 de minute la fiecare 14 zile

Frecvență:14 zile

Cicluri:Continuu, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

Premedicatie

Paracetamol 1.000 mg (oral) cu 60 de minute înainte de tratament

Loratadină 10 mg (oral) cu 60 de minute înainte de tratament

Monitorizați apariția unei reacții de hipersensibilitate.

Pacienții trebuie să primească premedicație cu un antihistaminic și paracetamol înainte de primele 4 perfuzii cu avelumab, din cauza riscului semnificativ de reacții asociate perfuziei. După a patra perfuzie, administrarea premedicației pentru dozele ulterioare se va face la latitudinea medicului curant.

Observatii

În primele luni de la începerea imunoterapiei, unii pacienți pot prezenta o exacerbare tumorală tranzitorie (denumită „pseudoprogresie" sau răspuns imun). Aceasta se poate manifesta prin creșterea leziunilor existente sau apariția unor leziuni noi, anterior regresiei tumorale ulterioare.

Deși acest fenomen este rar (aprox. 5%), se poate lua în considerare continuarea tratamentului și efectuarea unei a doua scanări după 4-6 săptămâni pentru confirmarea progresiei, în special dacă starea generală a pacientului rămâne bună.

În cazul inhibitorilor PD-L1 a fost observat fenomenul de „radiation recall" (reapariția reacțiilor post-iradiere); prin urmare, trebuie avut în vedere momentul începerii acestui tratament după o cură prelungită de radioterapie.

PEMBROLIZUMAB
Ciclul 1 și ciclurile ulterioare
Pembrolizumab 200 mg IVP ziua 1 în 50 ml de clorură de sodiu 0,9%, pe parcursul a 30 de minute la 21 de zile
sau
Pembrolizumab 400 mg IVP ziua 1 în 150 ml de clorură de sodiu 0,9%, pe parcursul a 30 de minute la 42 de zile
Frecvență: 21 de zile sau 42 de zile
Cicluri: Continuu, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB

Nivolumab: 3 mg/kg în 50 ml până la 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, timp de 30 de minute la fiecare 3 săptămâni
Ipilimumab: 1 mg/kg în 50 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%, timp de 30 de minute la fiecare 3 săptămâni(*maxim 4 cicluri*)

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, menționând că administrarea de ipilimumab la intervale de 3 săptămâni se efectuează, de regulă, pe parcursul a maximum 4 cicluri.

Note:
În primele luni de la inițierea imunoterapiei, unii pacienți pot prezenta o exacerbare tranzitorie a tumorii (denumită „pseudoprogresie" sau răspuns imun).
Aceasta se poate manifesta prin creșterea dimensiunilor leziunilor existente sau prin apariția unor leziuni noi, anterior regresiei tumorale ulterioare.
Deși acest fenomen este rar (aproximativ 5%), se poate lua în considerare continuarea tratamentului și efectuarea unei a doua examinări imagistice după 4–6 săptămâni pentru confirmarea progresiei, în special dacă starea generală a pacientului rămâne bună.
S-a observat fenomenul de „radiation recall" (reapariția reacțiilor post-iradiere) în cazul utilizării inhibitorilor PD-1; prin urmare, trebuie avut în vedere momentul inițierii acestui tratament după o cursă prelungită de radioterapie.

CARBOPLATINĂ PLUS ETOPOSID
Carboplatină AUC 5 IVP ziua 1 In 500 ml glucoză 5% in 30-60 de minute
Fosfat de etopozidă 100 mg/m2 IV, zilele 1, 2 si 3, in 100 ml SF 0,9% perfuzie in 15 minute
Se repetă la fiecare 3 săptămâni timp de până la 4 cicluri
CISPLATIN/ETOPOSID
Hidratare pretratament cu 1000ml SF in perfuzie de 2 ore

Cisplatin 75mg/m2 ziua 1 in 1000ml SF in 2 ore la 3 saptamani
Hidratare posttratament cu 1000ml SF in perfuzie de 2 ore
Etoposid 80-100 mg/m2 zilele 1-3 in 100 ml SF 0,9% perfuzie in 15 minute
Repeta la 3 saptamani X 4-6 cure

CICLOFOSFAMIDA/ADRIBLASTINA/VINCRISITINA
Vincristină 1,4 mg/m2 (max 2 mg) Bolus intravenos prin perfuzie intravenoasă în 50 ml clorură de sodiu 0,9% pe parcursul a 10 minute
Ciclofosfamidă 750 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în 250-500 ml clorură de sodiu 0,9% pe parcursul a 30 de minute.
Doxorubicină 50 mg/m2 bolus intravenos lent în brațul unui perfuzor rapid de clorură de sodiu 0,9%.
Frecvența: la 21 zile
Număr de cicluri 4 - 6 cicluri

TOPOTECAN (perfuzie intravenoasa)
Topotecan 1,5 mg/m2 perfuzie intravenoasă, in clorură de sodiu 0,9% 50-100 ml pe parcursul a 30 de minute în **zilele 1 - 5**
Durata**: La 21 de zile, 4-6 cicluri**, dar se poate continua până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, la discreția echipei clinice.

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 limfovasculară 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.

URMARIRE

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 dar, nu există date care să sugereze că detectarea precoce și tratamentul noilor metastaze la distanță are ca rezultat o supraviețuire îmbunătățită.

Recomandari 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 pacientii cu risc ridicat.

Riscul ridicat a fost definit ca:

- *recidivă după terapia inițială,*
- *ganglioni invadati,*
- *tumoră primară mai mare de 1 cm,*
- *boală reziduală macroscopica după intervenție chirurgicală sau*
- *tumora primara oculta cu ganglioni limfatici pozitivi*.

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 3 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% față de valoarea anterioară, este justificat un studiu imagistic pentru a evalua o posibila recurență.

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 3 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)

Bibliografie

1. Song Youn Park, MDPaul T Nghiem, MD, PhDPatricia Tai, MBBS, DMRT, FRCR, FRCPCAnn W Silk, MD, MS, Treatment of recurrent and metastatic Merkel cell carcinoma, last updated: Oct 29, 2025, https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-metastatic-merkel-cell-carcinoma

2. Jeremy Bordeaux MD, Paul Nghiem MD, Merkel Cell Carcinoma, NCCN Guidelines Version 2.2026, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf

3. Sherry H. Yu, Melissa Rasar Young, David J. Leffell, and Sean R. Christensen, MERKEL CELL CARCINOMA in Cancer Principles and Practice of Oncology by Vincent de Vita Jr , Theodore S Lawrence and Steve A Rosenberg, 12th edition 2023, pp1192-1195

4. Van Sim, Bjorn R. Thomas, and Stephen L. Morris, NON-MELANOMA SKIN CANCER, in Treatment of Cancer edited by Pat Price and Karol Sikora, eighth edtion 2025, pp44-445

Ultima revizuire : 06 10 2026 / Autor: Dr Plesan Dragos Mihai, Dr. Plesan Constantin