



Mikst Merkel Hücreli Karsinom ve Skvamöz Hücreli Karsinom: Olgu Sunumu

Mixed Merkel Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Case Report

Dinç SÜREN,¹ Ruksan ELAL,¹ Mustafa YILDIRIM,² Arsenal SEZGİN,¹ Murat ŞEDELE,¹ Cem SEZER¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Antalya

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Antalya

Özet

Merkel hücreli karsinom derinin küçük hücreli karsinomu olarak da bilinen malign kutanöz nöroendokrin bir tümördür. Seyrek tanı alan bu kanserin yüksek lokal nüks, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz eğilimi yanı sıra mortalite oranı da yüksektir. Bu sebeplerden dolayı immünohistokimyasal çalışmalar ile kesin olarak tanınması veya tanının dışlanması gereklidir. Bu yazıda nadir görülmesi nedeniyle mikst Merkel hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı olgu güncel literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Deri tümörü; Merkel hücreli karsinom; nöroendokrin tümör.

Summary

Merkel cell carcinoma, also known as small cell carcinoma of the skin, is a malignant cutaneous neuroendocrin tumor. The diagnosis of this tumor is rare but it has high tendency for local recurrence, regional lymph node and distant metastases and also has a high mortality rate. For these reasons, immunohistochemical studies are necessary for making a definitive diagnosis and also for excluding a diagnosis. In this publication, we discuss a case of mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma in the context of the contemporary literature.

Key words: Skin tumor; Merkel cell carcinoma; neuroendocrin tumor.

Giriş

Merkel hücreli karsinom (MHK) derinin küçük hücreli karsinomu olarak da bilinen malign kutanöz nöroendokrin bir tümördür. Nadiren görülmekle birlikte genellikle ileri yaşlarda ve güneşe daha fazla maruz kalan baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar.^[1] Diğer malign deri hastalıkları ile ilişkili olabileceği bilinmektedir.

Literatürde bazal hücreli karsinom, in-situ veya invaziv skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve malign melanom ile senkron veya metakron olarak görülebilen olgular bildirilmiştir.^[1] Klinik seyri oldukça agresif olan bu tümörün tanısını koymak her zaman kolay değildir.

Bu yazıda, nadir görülmesi nedeniyle mikst MHK ve SHK tanılı olgu güncel literatür eşliğinde tartışıldı.

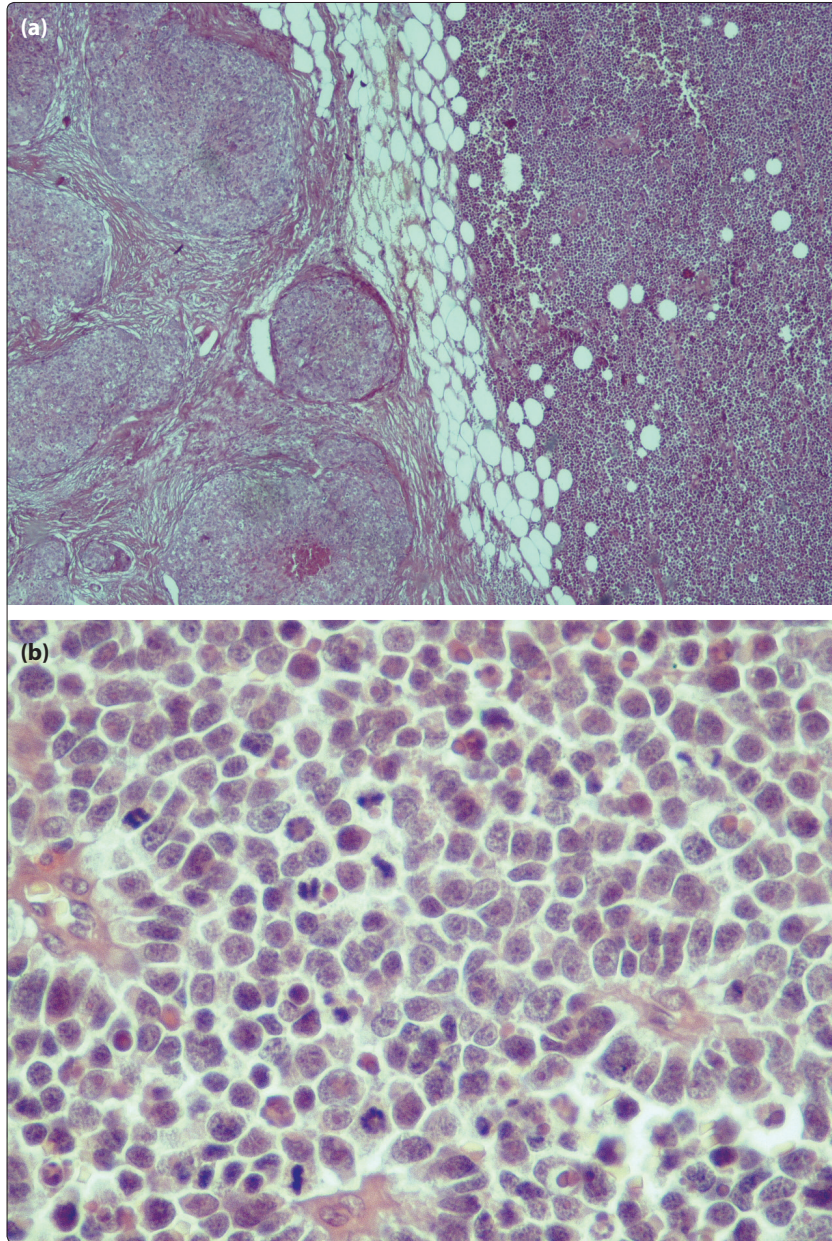
İletişim: Dr. Dinç Süren.
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü, 07100 Antalya.
Tel: 0 242 249 44 00

Başvuru tarihi: 11.07.2011
Kabul tarihi: 23.01.2012
e-posta: dinc_suren@yahoo.com

Olgu Sunumu

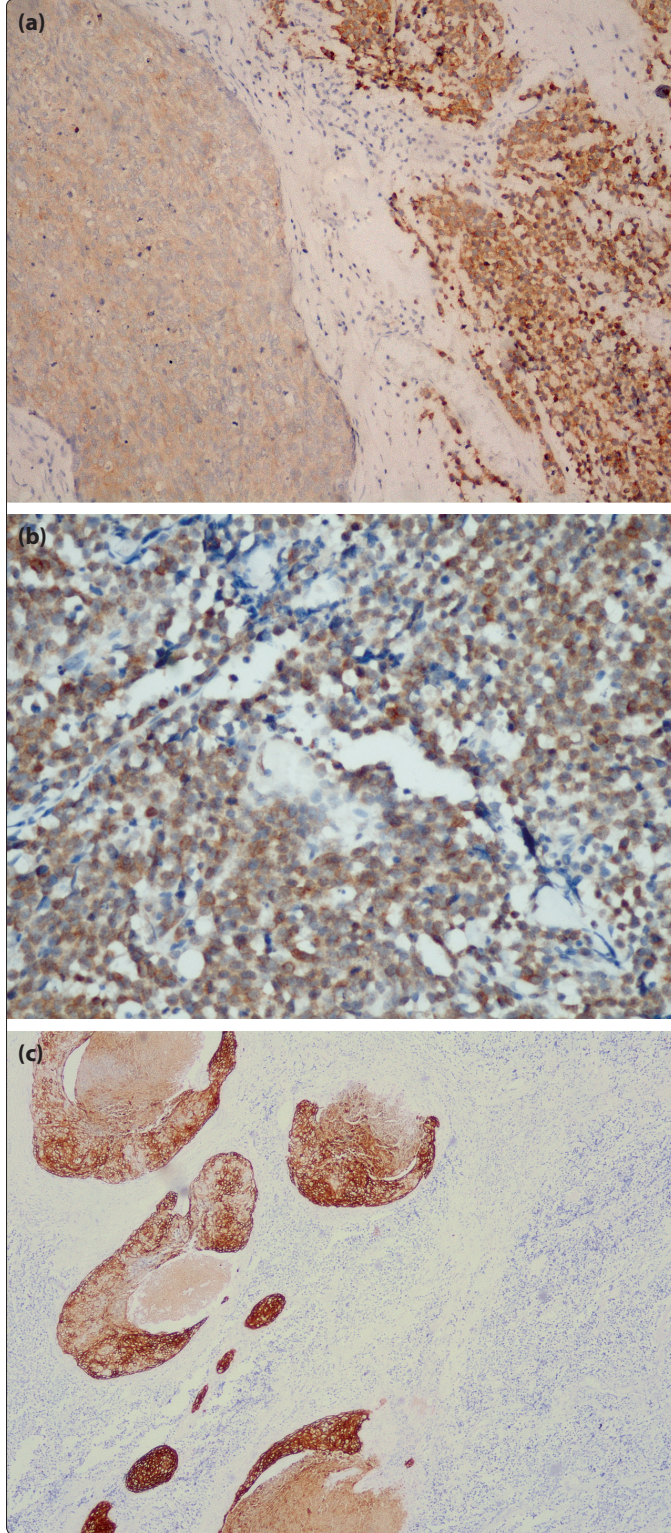
Gluteal bölgede şişlik ve kızarıklık nedeniyle başvurduğu başka bir sağlık kurumunda patolojik boyutta ingunal lenf nodları saptanan 68 yaşındaki erkek hastanın deri ve lenf noduna eksizyonel biyopsi yapılmış. Histopatolojik inceleme sonucunda deride SHK ve lenf nodunda metastaz ile uyumlu görünüm saptanması üzerine hasta lokal hastalık olarak değerlendirilip radyoterapi ve kemoterapi uygulanmış.

Hastanın takibinde 5 ay sonra gluteal bölgedeki lezyonun tekrarlaması üzerine hastanemiz plastik cerrahi kliniğine başvuran hastaya reeksizyon uygulandı. Makroskopik olarak derideki 2 cm uzunluğunda insizyon skarı altında subkutan yağ dokuya invaze 4.5x4x3 cm boyutlarında düzgün sınırlı kirli beyaz renkte tümör saptandı. Histopatolojik incelemede santral nekroz alanları bulunduran SHK adaları arasında ve komşuluğunda, dermiste yerleşmiş ve subkutan yağ



Şekil 1. (a) Sol tarafta skuamöz hücreli karsinom, sağda Merkel hücreli karsinom alanı (Hematoksilen&Eozin x 40). (b) Merkel hücreli karsinomu oluşturan tuz-biber kromatin yapısına sahip küçük, dar sitoplazmalı, yuvarlak hücreler (Hematoksilen&Eozin x 400).

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.com).



Şekil 2. (a) Merkel hücreli karsinomda NSE ile kuvvetli pozitif ekspresyon (Nöron Spesifik Enolaz x 100). (b) Merkel hücreli karsinomda zayıf bcl-2 pozitifliği (Bcl-2 x 200). (c) Skuamöz hücreli karsinomda pansitokeratin pozitifliği izlenirken; Merkel hücreli karsinomda ekspresyon izlenmemektedir (Pansitokeratin x 40).

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.com).

dokuya invazyon gösteren, tuz-biber kromatin yapısına sahip küçük, dar sitoplazmalı, yuvarlak hücrelerden oluşan tümör morfolojisi izlendi (Şekil 1a, b). İmmünohistokimyasal olarak bu hücreler nöron spesifik enolaz (NSE) ile kuvvetli pozitif (Şekil 2a), sinaptofizin, kromogranin, sitokeratin 7 (CK-7) ve bcl-2 ile zayıf pozitiflik (Şekil 2b) göstermiştir. Sitokeratin 20 (CK-20), tiroit transkripsiyon faktör 1 (TTF-1), CD117, CD45, CD-20, CD-99, S-100, vimentin ve HMB-45 ile boyanma saptanmamıştır. Ayrıca SHK alanlarında pansitokeratin (Şekil 2c), epitelyal membran antijen (EMA) ile kuvvetli ve yaygın ekspresyon, sitokeratin 8 (CK-8) ve Ber-EP4 ile fokal pozitif boyanma dikkati çekmiştir. Bu bulgularla olgu mikst SHK ve MHK olarak rapor edildi. İnguinal bölgeden diseke edilen 17 adet lenf nodunun 1 tanesinde SHK metastazı saptandı.

Hastanın radyolojik görüntüleme ile yapılan evreleme çalışmalarında uzak metastaz saptanmadı. Hasta lokal hastalık olarak değerlendirildi. Lokal hastalığa yönelik radyoterapi planlandı. Hastanın takibi devam etmektedir.

Tartışma

Merkel hücreleri ilk kez 1875'de Alman histopatolog Friedrich Merkel tarafından tanımlanmıştır.^[1] Bu hücrelerin fonksiyonları tam olarak bilinmese de nöropeptid ve hormon salgılama ve mekanoreseptör olarak görev yapmaktadırlar.^[1]

Merkel hücreli karsinom derinin nadir görülen bir malign tümördür. İlk defa 1972 yılında Toker tarafından "derinin trabeküler karsinomu" olarak tanımlanmıştır. Merkel hücreli karsinomun kökeni tartışmalıdır. Nöral krestten kaynaklanan ve Merkel hücrelerine tam diferansiye olmamış primitif hücrelerden geliştiği yönündeki görüşlerin yanı sıra epidermisin bazal tabakasındaki pluripotent, indiferansiye hücrelerden köken aldığı şeklinde görüşler de vardır.^[2]

Merkel hücreli karsinom gelişiminde aktinik hasarın önemli bir etken olduğu ileri sürülmüş olup risk faktörleri arasında güneş ışığı, iyonizan radyasyon ve arseniğe maruziyet yanı sıra immünsupresyon sayılmaktadır.^[3] Kazanılmış immün yetersizlik sendromlu (AIDS) hastalarda rölatif risk (RR) genel popülasyonla kıyaslandığında 13.4 olarak bulunmuştur.^[4] Son yıllarda etyolojide polyoma virüs enfeksiyonu önem kazanmaktadır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada MHK tanılı hastaların %80'inde Merkel hücre polyoma virüs DNA'sı saptanmış, bu oran normal doku örneklerinde

%16 olarak bulunmuştur.^[5] Hastamıza böyle bir araştırma yapılmamıştır.

Tümör genellikle 65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda görülmektedir ancak çocuklarda da bildirilen birkaç olgu vardır. Erkeklerde daha siktir ve erkek/kadın oranı 2/1'dir.^[6]

Baş-boyun ve ekstremiteler en yaygın yerleşim gösterdiği lokalizasyondur. Periorbital bölge, gövde ve müköz membranlar ise diğer lokalizasyon alanlarıdır. Tümör yerleşimi ile hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak belirgin ilişki bulunmaktadır. Ekstremitelerde yerleşimliler daha sınırlı hastalık ile ilişkili iken diğer bölgeler, örneğin gövde yerleşimlilerde uzak metastaz bulunmaktadır.^[7] Tanı anında hastaların %50'sinde hastalık lokalizedir ve lokalize hastalıklarda 5 yıllık sağkalım %75 iken uzak metastaz bulunan hastalarda bu oran %25'tir.^[8]

Olguların yaklaşık %40'ında eşlik eden Bowen hastalığı veya SHK bulunmaktadır. Daha az sıklıkla bazal hücreli karsinom ve ektrin tümörlerle de ilişkili bulunmuştur.^[9] 2001 yılında yapılan bir çalışmada MHK olgularının %25'inde ikinci bir neoplazm gelişmiştir ve bunların çoğu SHK'dir.^[10] Yine 2006 yılında yapılan bir çalışmada başka bir bölgede primer kanseri olan hastalarda MHK gelişim riski artmış olarak bulunmuştur.^[11] Bizim olgumuzda da eşlik eden SHK izlenmiştir.

Merkel hücreli karsinom klinik olarak hızlı büyüyen, ağrısız, sert, pembe veya kırmızı-kahverengi nodüler lezyonlar şeklinde başlar. Üzerinde telenjiektaziler bulunabilir. Tümörün ortalama çapı 2-15 cm kadardır, ancak literatürde 2 mm çapında bir olgu bildirilmiştir.^[11] Bizim olgumuzda tümörün en büyük çapı 4.5 cm olup kirli beyaz renkteydi.

Histopatolojik olarak tümör dermiste lokalizedir. Bazen subkutan dokuya da uzanabilir ancak epidermisi ve adneksial yapıları infiltre etmez. Küçük, andiferansiye malign hücrelerden oluşan sellüler dermal nodül şeklinde izlenir. Tümör hücrelerinin sitoplazması nükleus etrafında ince asidofilik rim şeklinde görülür. Nükleus yuvarlak, vezikülerdir ve tipik olarak granüler "dusty" kromatin ve multipl nükleol bulundurur. Mitotik figür ve apoptoza bağlı nükleer kırıntılar siktir. Stromada genişlemiş endotelial hücreleri olan damar proliferasyonları görülür. Trabeküler, intermediate hücreli ve küçük hücreli tip olmak üzere 3 histolojik paterni tanımlanmıştır.^[12]

Bizim olgumuzda SHK adaları arasında ve komşuluğunda, dermiste yerleşmiş ve subkutan yağ dokuya invazyon gösteren, tuz-biber kromatin yapısına sahip küçük, dar sitoplazmalı, yuvarlak hücrelerden oluşan küçük hücreli tip ile uyumlu tümör morfolojisi izlenmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMWCK) ile, nörofilamentler genelde pozitifdir. Özellikle sitoplazmik noktasal sitokeratin 20 pozitifliği en sensitif ve spesifik bulgudur. Yaklaşık %90'ında saptanabilmektedir. Ancak literatürde 7 olguluk bir seride CK 7(+)/CK20(-) keratin profili saptanmıştır.^[13] Olguların çoğunda NSE ve EMA ile pozitif ekspresyon saptanırken, LCA (leukocyte-common antigen), vimentin ve S-100 proteini ile ekspresyon saptanmamaktadır. Bizim olgumuzda da CK 20 negatif, CK 7 fokal pozitif olarak saptanmıştır.

Derinin diğer nöroendokrin tümörleri arasında kutanöz paraganglioma ve başta akciğer nöroendokrin karsinom metastazı bulunmaktadır. Kutanöz paragangliomada tipik "zell-ballen" yapıları izlenmektedir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak vimentin ekspresyonu olmaktadır. Ayrıca S-100 ile sustantaküler hücrelerde pozitif boyanma izlenir. Metastatik nöroendokrin karsinomlarda ise nükleer grade yüksektir ve öyküde primer odağa ait bulgular vardır. Ayrıca akciğer kaynaklı olgularda TTF-1 pozitifliği beklenmektedir. MHK'de tümör hücreleri yüksek oranda bcl-2 proteini eksprese ederler. Bizim olgumuzda da tümör hücrelerinde bcl-2 ile pozitiflik saptanmıştır.

Ultrastrüktürel olarak tümör hücreleri yoğun nükleer nörosekretuar granüller ve sıkı bağlanmış perinükleer intermediate filamentler içerirler.^[14]

Merkel hücreli karsinom oldukça agresif seyirlidir. Lokal nüks (%26-44) yanında bölgesel ve sistemik metastaz yapma sıklığı da (%50-80) yüksektir. Literatürde spontan remisyonlar bildirilmekle birlikte, tedavide geniş lokal ekzisyon ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Lenf nodu tutulumunda nodal radyoterapi uygulanmaktadır.^[15] Geriye dönük değerlendirmelerde adjuvan kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir. Kemoterapi metastatik hastalık durumunda uygulanabilir. En sık kullanılan tedavi rejimi sisplatin veya karboplatinin etoposid ile kombinasyonudur. Nüks olgulara cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan tedavi kombinasyonu uygulanır. Tedavi seçimi nüks bölgesine, daha önce uygula-

nan tedavilere ve hastanın performansına göre yapılmalıdır.^[16]

Sonuç olarak, MHK ender görülen bir agresif deri kanseri olup, lokal nüksleri, bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz insidansı yanı sıra mortallite oranı yüksektir. Bu nedenle özellikle epitelyal bir malignensiye eşlik eden andifferansiye tümör komponentine immünohistokimyasal inceleme yapılmalı ve ayırıcı tanıda Merkel hücreli karsinom da akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010;37(1):20-7.
2. Önal B, Ermete M, Yiğit S, Dinç Z, Tunakan M. Merkel hücreli karsinom: İki olguda ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel inceleme. *Turk Dermatopathol* 1995;1-2:36-40.
3. Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(5 Pt 2):882-7.
4. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359(9305):497-8.
5. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319(5866):1096-100.
6. Schmid C, Beham A, Feichtinger J, Auböck L, Dietze O. Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology* 1992;20(5):437-9.
7. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010;34(1):14-37.
8. Agelli M, Clegg LX. Etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma. In: Sondak VK, Messina JL, Zager JS, Deconti RC, editors. *Merkel cell carcinoma: a multidisciplinary approach*. London, UK: Imperial College Press; 2010.
9. Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol* 2001;32(7):680-9.
10. Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E, Feinmesser M, Yukelson A, Bar-Haim E, et al. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001;91(7):1358-62.
11. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(8):1545-9.
12. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993;29(2 Pt 1):143-56.
 13. Gökdemir G, Küçükkaya M, Büyükbabani N, Kuzgun Ü. Merkel hücreli karsinom: İki olgu sunumu. Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi arşivi 2001;35(4).
 14. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. J Cutan Pathol 2007;34(12):918-23.
 15. Veness M, Foote M, Gebiski V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(3):703-9.
 16. Tai P. Merkel cell cancer: update on biology and treatment. Curr Opin Oncol 2008;20(2):196-200.