

Yüzde Yerleşen Dev Merkel Hücreli Karsinom

Giant Merkel Cell Carcinoma Involving the Face

Savaş Yaylı, Sibel Tuğcugil, Köksal Alpay*, Kadriye Yıldız**, Ahmet Nebioğlu**, Sevgi Bahadır

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, **Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

*Ada Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Giresun, Türkiye

Özet

Merkel hücreli karsinom, nadir görülen agresif seyirli malin bir deri tümörüdür. Hastalık sıklıkla ileri yaşlarda ve baş-boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkmaktadır. Yetmiş iki yaşında, kadın hasta yüzündeki kitle yakınması ile kliniğimize başvurdu. Sol yanaktaki kitlenin üç ay içerisinde hızla büyüdüğünü tarifliyordu. Özgeçmiş ve aile öyküsünde deri kanserine rastlanmadı. Hastanın fizik muayenesinde sol submandibular bölgede palpabl lenfadenopati dışında patolojik bulgusu yoktu. Dermatolojik muayenesinde ise yüzde sol yanakta 9x9 cm boyutlarında üzerinde ülsere nekrotik krutlu alanlar içeren dev tümoral lezyon izlendi. Lezyondan alınan deri panç biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde iri hiperkromatik yuvarlak çekirdekli, yer yer belirgin olmayan çekirdekçikler içeren, dar sitoplazmalı, sık mitotik aktivite gösteren küçük atipik hücrelerden oluşan neoplazm infiltrasyonu izlendi. Apoptotik cisimcikler, nekrobiyoz izlenen neoplazm derinin tüm kalınlığını invaze etmiş, epidermisi ileri derecede inceltmişti. İmmünohistokimyasal incelemede CK20 kuvvetli ve S100 fokal olmak üzere pozitif, EMA pozitif, sinaptofizin, kromogranin, vimentin ve CD3, CD20, CD45 ve CD99 negatifti. Mevcut bulgularla hastaya Merkel hücreli karsinom tanısı konuldu. Hastanın metastazlara ilişkin sistemik araştırmasında toraks tomografisinde metastaz ile uyumlu nodüler lezyonları saptandı. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi ve onkoloji klinikleri ile konsülte edilen hasta inoperabl kabul edilerek, etoposid monoterapisi altına alındı. Bu yazıda, akciğer metastazı ile agresif seyir gösteren dev bir Merkel hücreli karsinom olgusu sunarak erken tanının altını çizmeyi amaçlamaktayız. (Türkderm 2012; 46: 98-100)

Anahtar Kelimeler: Merkel hücreli karsinom, dev, yüz

Summary

Merkel cell carcinoma is a rare, aggressive, malignant cutaneous tumor. It usually appears on the sun-exposed areas such as the head and neck in the elderly. A 72-year-old female patient was admitted to our clinic with the complaints of a big mass on her face. She described that the mass on her left cheek rapidly grew in three months. Her family and own medical history was unremarkable for skin cancers. On physical examination, there were no pathological findings except for a palpable submandibular lymphadenopathy. Dermatological examination revealed a giant tumoral lesion 9x9 cm in diameter, containing crusted and ulcerated areas on her left cheek. Histopathological examination of the specimen obtained from the lesion showed a neoplastic infiltration consisting small, atypic cells with big, round, hyperchromatic nucleus, narrow cytoplasm, and prominent nucleolus in some areas, showing high mitotic activity. The neoplasm, which had apoptotic bodies and necrobiosis, also invaded the full thickness of the skin, and the epidermis was very thin. In immunochemistry, CK20 was strongly positive, S100 was focally positive, and EMA was positive, while synaptophysin, chromogranin, vimentin, CD3, CD20, as well as CD45, and CD99 were all negative. Based on these findings, the patient was diagnosed as having Merkel cell carcinoma. On the systemic screening for metastases, nodular lesions in the lungs compatible with metastases were detected on computed tomography. By the consultations with plastic and reconstructive surgeons and oncologists, she was accepted as inoperable and etoposide monotherapy was administered. In this report, we aimed to underline the importance of early diagnosis while presenting a case of giant Merkel cell carcinoma which shows an aggressive progression with lung metastases. (Turkderm 2012; 46: 98-100)

Key Words: Merkel cell carcinoma, giant, face

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Savaş Yaylı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
Tel.: +90 462 377 53 88 E-posta: savas_an@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 21.12.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.02.2011

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Giriş

Merkel hücreli karsinom (MHK), ilk olarak Toker tarafından 1972'de "trabeküler tümör" şeklinde tanımlanan agresif seyirli nadir bir deri tümörüdür¹. Üç yıl içinde %33 gibi yüksek bir mortalite oranı bildirilen MHK, aynı zaman içindeki mortalite oranı %15 olan melanoma göre çok daha agresif seyirlidir². Bu yazıda yetmiş iki yaşındaki bir kadın hastanın yüzünde hızla büyüyen dev boyutlara ulaşmış akciğer metastazı ile seyreden bir MHK olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Yetmiş iki yaşında, kadın hasta yüzündeki kabarıklık yakınması ile kliniğimize başvurdu. Sol yanaktaki kitlenin üç ay önce başladığını ve bu sürede hızla büyüdüğünü tarifliyordu. Özgeçmişi ve aile öyküsünde deri kanserine rastlanmadı. Dermatolojik fizik muayenesinde yüzde sol yanakta 9x9 cm boyutlarında üzerinde ülserle nekrotik krutlu alanlar içeren morumsu eritematöz dev tümöral lezyon izlendi (Resim 1). Sol submandibular bölgede palpabl lenfadenopati dışında hastanın sistemik muayenesi normaldi. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, sedimentasyon, C-reaktif protein ve tümör belirteçlerine ait değerler normal sınırlarda bulundu.

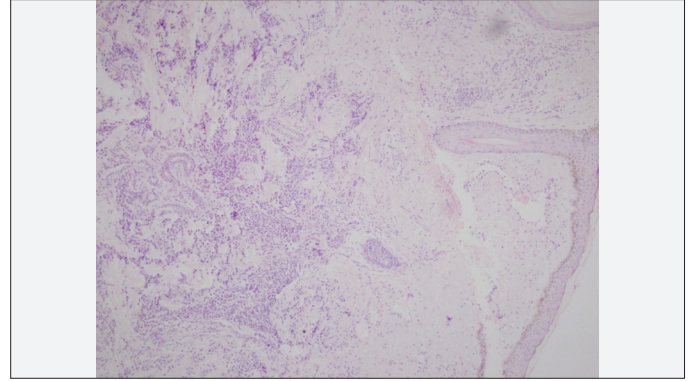
Lezyondan alınan deri panç biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde iri hiperkromatik yuvarlak çekirdekli, yer yer belirgin olmayan çekirdekçikler içeren, dar sitoplazmalı, sık mitoz aktivite gösteren atipik hücrelerden oluşan neoplazm infiltrasyonu izlendi. Apoptotik cisimcikler, nekrobiyoz izlenen neoplazm derinin tüm kalınlığını invaze etmiş, epidermisi ileri derecede inceltmişti (Resim 2, 3). İmmünohistokimyasal incelemede sitokeratin 20 (CK-20) kuvvetli pozitifliği (Resim 4). S100 fokal pozitifliği yanında, epitelyal membran antijen (EMA) pozitif, sinaptofizin, kromogranin, vimentin ve CD3, CD20, CD45 ve CD99 ise negatif olarak saptandı. Bu bulgularla hastaya Merkel hücreli karsinom tanısı konuldu. Metastazlara ilişkin sistemik araştırmasında toraks tomografisinde sağ akciğerde üst lobda 1x1,5 cm ve alt lobda posterobazal segmentte 4,5x2 cm boyutlarında olmak üzere metastaz ile uyumlu nodüler lezyonları saptandı. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği ve Medikal Onkoloji Kliniği ile konsülte edilen hasta inoperabl kabul edilerek, etoposid 2x50 mg kemoterapisi altına alındı. Hastanın izlemde yeniden değerlendirilmesi mümkün olmadı.



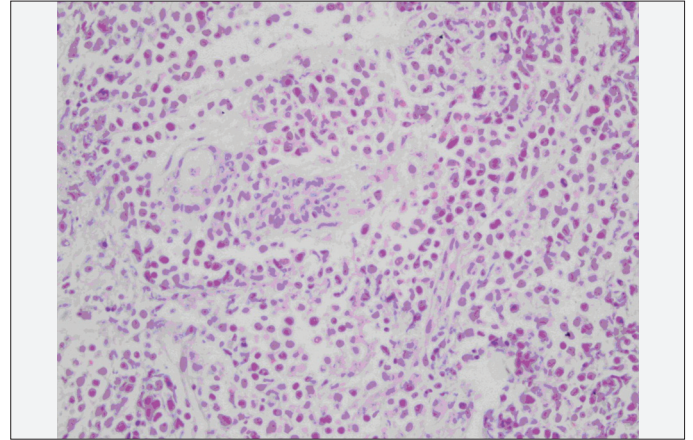
Resim 1. Sol yanakta 9x9 cm boyutlarında ülserle nekrotik, krutlu alanlar içeren morumsu eritematöz dev tümöral lezyon

Tartışma

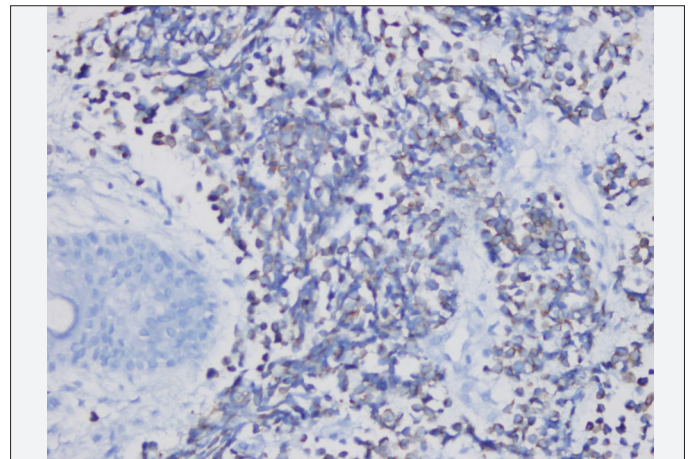
MHK, sıklıkla ileri yaşta ve immüno-supresyonu olan bireylerde, güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalık, olguların %5'inden azında 50 yaş altında ortaya çıkmakta olup, ortalama başlangıç yaşı 69 olarak gösterilmektedir³. Baş ve boyun yerleşiminin



Resim 2. Hiperkromatik çekirdekli tümör hücreleri düzensiz tabakalar ve kordonlar halinde dermisi infiltrate etmekte (hematoksilen eosin x 100)



Resim 3. Uniform, yuvarlak-oval biçimli, dar sitoplazmalı ve ince kromatin paternine sahip neoplastik hücreler (Hematoksilen eosin x 400)



Resim 4. Neoplastik hücrelerin sitokeratin 20 pozitif boyanması (x 400)

sıklığı %50 olarak bildirilmektedir. Deri dışında oral mukoza, larinks, özefagus, serviks ve vulvada yerleştiği bildirilen olgular da mevcuttur⁴. Tipik olarak sert, ağrısız, yuvarlak şekilli kırmızı bir nodül olarak başlamakta, yüzeyi ülsere olabilen bu nodül, bazen parlak görünümde, akneiform veya telenjektatik özellikler gösterebilmektedir⁵.

Başvuru zamanındaki tümör çapları sıklıkla bir ile dört cm arasındadır. Yüz kırk altı olguluk bir seride, ortalama primer tümör boyutu 1,8 cm olarak bulunmuştur⁶. Geç başvuruda bulunan veya geç tanı konulan olgularda, dev boyutlara ulaşmış lezyonlar nadiren bildirilmektedir^{7,8}. Tümör büyüklüğü, MHK evrelemesinde kullanılan bir faktör olup, 2 cm üzerindeki tümör boyutu, erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olmak, lenf nodu tutulumu, bacaklarda yerleşim ve özellikle ekstremitelerde rezeksiyon sınırlarında tümör varlığı ile birlikte negatif prognostik faktörler olarak bildirilmektedir^{9,10}. Hastalarda, başvuru anındaki bölgesel lenf nodu tutulumu %9-26, uzak metastaz ise %1-4 arasında bildirilmektedir¹¹. Uzak metastazlar en sık deri, karaciğer, kemik, akciğer, beyin ve uzak lenf nodlarıdır¹². Olgumuzda, 9x9 cm boyutlarına ulaşan yüzdeki lezyonun, yerleşimi tipik olmakla birlikte, hem hastanın ihmali, hem de tanıda gecikme sebebiyle üç ay içerisinde dev boyutlara ulaşması tümörün agresifliğinin çok iyi bir kanıtıdır. Ayrıca, lezyon üzerinde belirgin ülserasyon ve nekrotik krutlar izlenmekteydi. Hastanın ilk muayenesinde submandibular lenfadenapati ve organ taramalarında da akciğerde metastazları mevcuttu.

Heath ve arkadaşlarının geniş olgu serisinde, klinisyenlerin biyopsi sırasındaki ön tanıların sıklıkla benin lezyonlar (%56) ve özellikle kistler olduğu görülmektedir. Spesifik olmayan klinik özellikleri nedeniyle MHK, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, ter bezi tümörleri, pyojenik granülom, keratoakantom, amelanotik melanoma, lenfoma, metastatik deri kanserleri yanında sıklıkla epidermal veya trikilemmal kistleri de taklit edebilmektedir. MHK'nin hatırlatması gerektiği belirtilen beş temel özellik, asemptomatik, hızlı büyüme, immüno-supresyon, yaşlı hasta ve ultraviyole maruziyeti olarak sıralanmaktadır⁶. Olgumuz da kliniğimize daha önce başvurduğu merkezin lenfoma ön tanısıyla ve geç dönemde başvurmuştu. Klinik ön tanılarımız arasında yer alan MHK histopatolojik inceleme ile doğrulandı.

İmmüno-supresyon önemli bir risk faktörü olup, 67 transplant olgusunda anormal histolojik özellikler ile seyreden MHK bildirilmiştir¹³. Olgumuzda agresif seyir ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir immüno-supresyon sözkonusu değildir.

MHK, histolojik olarak CK-20 ve diğer nöroendokrin belirteçlerin pozitif bulunduğu malin küçük hücreler ile karakterize primer bir nöroendokrin karsinomdur. Tanıda ışık mikroskopisi yanında, immünohistokimyasal boyamalar ve elektron mikroskopik incelemeler de önem taşır. Küçük yuvarlak mavi hücreler, çok az sitoplazmalı, belirgin lekeli kromatin paternine sahip hiperkromatik nükleusludur. Apoptotik indeks yüksek olup çok sayıda mitoz izlenir. Dermal kitle, epidermisi inceltip, subkutan dokuyu agresif olarak işgal etme eğilimindedir. MHK, lenfoma, küçük hücreli melanoma, küçük hücreli akciğer karsinomu, nöroblastoma, kötü diferensiyasyonlu erkin karsinoma gibi küçük yuvarlak hücrelerle seyreden kutanöz malinilerden ayrılmalıdır. MHK tanısı koyduran temel özellikler; CK-20, EMA, nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin immünoaktivitelerinin bulunması yanında, S-100 proteini, vimentin ve lökosit common antijen (LCA) immünoaktivitelerinin olmamasıdır¹⁴. Olgumuzda yapılan immünohistokimyasal boyamalardan, CK-20 kuvvetli pozitifliği MHK için en güçlü tanısal faktördü. EMA pozitif saptandı. S100'ün negatif olması beklenirken, olgumuzda fokal pozitiflik saptanmıştır. Literatürde S100 fokal pozitifliği ile bildirilen MHK olguları da mevcuttur¹⁵.

MHK bilinen kısa tarihindeki önemli bir gelişme de, yakınlarda insan MHK olgularında polyoma virus DNA'sının genomik integrasyonunun

gösterilmesidir¹⁶. Bu çalışmadan sonra, polyoma virüs ile MHK ilişkisi ortaya konmaya devam etmekte olup, virüslerin tetiklediği neoplaziler sınıfına MHK da dahil olmuş görünmektedir^{17,18}.

Tedavi seçenekleri, hastalığın nadir bildirilmesi nedeniyle olgu sunumları ve retrospektif olgu analizleri üzerine kuruludur. Halen geçerliliğini sürdüren tedavi planı, 2-3 cm'yi bulan geniş lokal eksizeyon veya Mohs mikrocerrahisi, ardından sentinel lenf nodu biyopsisi, lenf nodu pozitifse lenf nodu diseksiyonu, radyoterapi ve uzak metastazlar varlığında kemoterapidir^{19,20}. Olgumuzda yüzde yerleşen dev lezyona ek olarak akciğer metastazlarının saptanması cerrahi tedavi şansını ortadan kaldırmıştı. Onkoloji konsültasyonu sonucunda hastaya etoposid kemoterapisi önerildi.

Yüzde yerleşerek hızla dev boyutlara ulaşan asemptomatik lezyonu ve akciğer metastazlarının varlığı ile olgumuz MHK'nin agresif seyrine işaret etmektedir. MHK, olgumuzdaki gibi immüno-supresyonu olmayan hastalarda dahi, hızla büyüyen nodüller lezyonlarda öncelikle hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972;105:107-10.
2. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al: Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005;23:2300-9.
3. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, et al: Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. Ann Surg 1988;207:201-7.
4. Yom SS, Rosenthal DI, El-Naggar AK, 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.
5. Lien MH, Baldwin BT, Thareja SK, et al: Merkel cell carcinoma: clinical characteristics, markers, staging and treatment. J Drugs Dermatol 2010;9:779-84.
6. 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.
7. Sivelli R, Ghirarduzzi A, Del Rio P, et al: Giant Merkel cell carcinoma of the left arm. Case report. Ann Ital Chir 2009;80:489-92.
8. Hapcic K, Panchal J, Stewart J, et al: Giant Merkel cell carcinoma involving the upper extremity. Dermatol Surg 2001;27:493-4.
9. Poulsen M, Round C, Keller J, et al: Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb—a review of 60 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:393-7.
10. Koljonen V, Böhling T, Grantho G, et al: Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 34 patients. Eur J Surg Oncol 2003;29:607-10.
11. Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, et al: Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. Cancer 1986;57:178-82.
12. Poulsen M: Merkel-cell carcinoma of the skin. Lancet Oncol 2004;5:593-9.
13. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al: Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet 2002;359:497-8.
14. Argenyl ZB, Jokinen CH: Neural and neuroendocrine tumors. Dermatopathology. Ed. Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Prgkorn MW. New York, McGraw Hill, 2010;896-7.
15. Aydınöz IE, Peker Ö: Merkel hücreli karsinom. Türkiye Klinikleri J Dermatol 1997;7:221-3.
16. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008;319:1096-100.
17. Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, et al: Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. Am J Surg Pathol 2009;33:1378-85.
18. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, et al: Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. Int J Cancer 2009;125:1243-9.
19. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG: Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg 1997;23:929-33.
20. Ruan JH, Reeves M: A Merkel cell carcinoma treatment algorithm. Arch Surg 2009; 144:582-5.