

TÜRKDERM

Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi
Yıl:2001 Cilt:35 Sayı:4

Merkel Hücreli Karsinom: İki Olgu Sunumu

Gonca Gökdemir*, Metin Küçükkaya**, Nesimi Büyükbabani***, Ünal Kuzgun**

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Merkel hücreli karsinom (MHK), nadir görülen bir deri Tümörüdür. Genellikle ileri yaşlarda görülür ve en sık güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar. Klinik seyri oldukça agresif olan bu Tümörün tanısını koymak her zaman kolay değildir ve özellikle Tümörün geç evrelerinde etkili bir tedavi uygulamak zor olabilir. Bu yazıda Türk dermatoloji literatüründe oldukça nadir görülmesi nedeniyle MHK tanısı almış, klinik seyirleri farklı iki olgu sunulmuş ve literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Merkel hücreli karsinom

Gökdemir G, Küçükkaya M, Büyükbabani N, Kuzgun ü. Merkel hücreli karsinom: iki olgu sunumu. TÜRKDERM 2001; 35: 316-319

Summary

Merkel cell carcinoma (MCC) is an uncommon skin tumor that mainly occurs in sun-exposed skin of the head and neck area of the elderly. The clinical course of tumor is often aggressive. It may be difficult to diagnose and particularly in its late stages, even more difficult to treat effectively. In Turkish Dermatology literature, MCC is very rarely seen. So in this article, two cases with MCC which have been different clinical courses were presented and the relevant literature were reviewed.

Key words: Merkel cell carcinoma

Gökdemir G, Küçükkaya M, Büyükbabani N, Kuzgun ü. Merkel cell carcinoma: Report of two cases. TÜRKDERM 2001; 35: 316-319

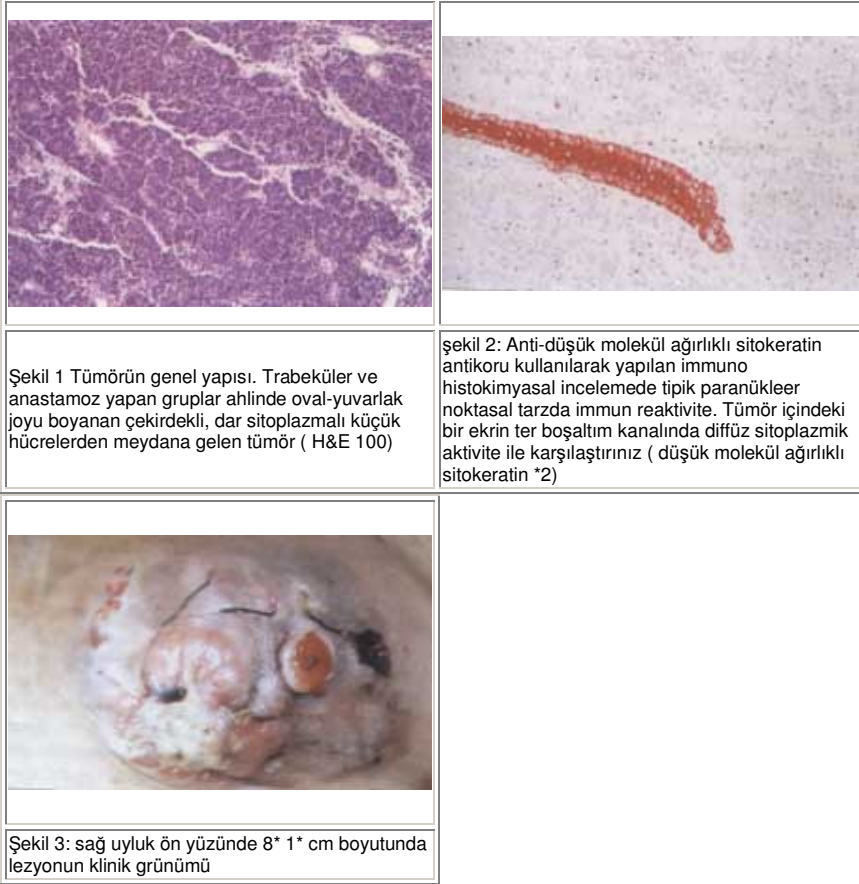
Merkel Hücreli Karsinom (MHK) derinin nadir görülen bir malin Tümörüdür. İlk defa 1972 yılında Toker tarafından 'derinin trabeküler karsinomu' olarak tanımlanmıştır^{1,2}. MHK genellikle ileri yaşta görülür ve çoğunlukla güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesinde yerleşim gösterir. Biyolojik olarak agresif bir Tümördür ve prognozu değişkendir. Rekürrens yaygın olup bölgesel lenf nodlarına ve iç organlara metastaz yapabilir^{1,2,3}. Ancak klinik seyri değişken olan bu Tümörün tanısını koymak kolay değildir. Burada farklı klinik görünüm ve prognoza sahip olan iki MHK olgusu sunulmaktadır. İlk olgu MHK'un nadir görülen bir klinik formu olan subkutan nodül olup ikinci olgu ise geç tanı konulmuş ileri evre bir MHK olgusuydu.

Olgu 1

71 yaşında kadın hasta, 8 aydır sol uyluk üzerinde mevcut bir kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Son bir haftadır kitle üzerinde spontan kanama dışında herhangi bir şikayeti yoktu. Hastanın soygeçmişinde bir özellik olmayıp, özgeçmişinde 8 yıldır diabetes mellitus mevcuttu. Sistemik muayenede herhangi bir özellik yoktu ve lenfadenopati saptanmadı. Dermatolojik muayenede sol uyluk alt 1/3 kısmında 3x3 cm boyutunda sert, mobil, ağrısız bir nodül mevcuttu. Lezyon üzerindeki deri sağlam olup nodül kenarında 2 mm çapında bir hemorajik krut vardı. insizyonel biyopsi sonucu yapılan histopatolojik incelemede epidermis ve papiller dermiste bir özellik yoktu. Retiküler dermiste trabeküler yapılar gösteren Tümör infiltrasyonu mevcuttu. Tümör üniform yuvarlak şekilli, veziküler nükleuslu, multipl nükleolusları bulunan dar sitoplazmalı hücrelerden oluşuyordu (şekil 1). Immunohistokimyasal incelemede pansitokeratin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile Tümör hücrelerinde MHK için spesifik kabul edilen paranükleer nokta tarzında immunreaktivite saptandı (şekil 2). Ayrıca nörofilament antikorlar ile de pozitif sitoplazmik reaksiyon veren hücreler mevcuttu. MHK tanısı konan lezyon Plastik Cerrahi kliniğinde eksize edildi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Lenf nodlarının patolojik incelemesinde metastaz saptanmadı. Kan biyokimyası, hemogramı, direkt akciğer grafisi, akciğer ve batın tomografilerinde bir özellik yoktu. Hastanın 18 aylık takibi sonrasında rekürrens ya da metastaz saptanmadı.

Olgu 2

69 yaşındaki kadın hasta sağ uyluktaki kitlesi nedeniyle Ortopedi polikliniğine başvurdu. Kitle 1 yıl önce küçük bir şişlik şeklinde başlamış ve giderek büyümüşTÜ. Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde sağ uyluk ön yüzünde 8x10 cm boyutunda, üzeri yer yer hemorajik, orta sertlikte, alttaki dokulara fikse pembemsi-kahverenkli bir kitle mevcuttu (şekil 3). Sol uylukta 2 adet 1 cm çapında sert, ağrısız palpabl lenfadenopati saptandı. insizyonel biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste bir özellik yoktu. Dermiste difüz yayılım gösteren solid adalar, trabeküler yapılar oluşturan Tümör infiltrasyonu vardı. Tümör yapısı yuvarlak şekilli, veziküler nükleuslu, bazıları granüler kromatinli ve multipl nükleolusları olan dar sitoplazmalı hücrelerden oluşuyordu. Arada atipik mitotik figürler bulunuyordu. immunohistokimyasal incelemede Tümör hücreleri Vimentin, S-100 ve aktin ile negatif boyanırken, epitelyal membran antijeni (EMA) ile pozitif boyanma özelliği gösterdiği saptandı. Hastaya 3cm sağlam doku ile birlikte Tümör eksizyonu ile birlikte sol inguinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Lenf nodu biyopsisi sonucu MHK metastazı olarak değerlendirildi. Yapılan biyokimya ve hemogram tetkiklerinde bir özellik yoktu. Toraks tomografisinde milimetrik boyutta kalsifiye lenf nodu saptandı, ancak parenkiminde ve mediastende nodüler lezyon ya da lenf nodu saptanmadı. Batın BT'sinde multipl lenfadenopati ve pankreas ile böbreküstü bezinde kitle tespit edildi. Pankreastaki kitleden yapılan biyopsinin patolojik incelemesi sonucu metastaz olarak değerlendirildi. Onkoloji konsültasyonu sonrası hastaya sistemik kemoterapi (Ifosfamid 3 gr, Cisplatin 75 mg ve Etopozid 20 mg, 4 haftada bir) planlandı.



Tartışma

Merkel hücreli karsinom nadir görülen bir primer deri Tümörü olup bildirilen olgu sayısı 600 civarındadır^{2,3}. ülkemizde de MHK'a ait az sayıda yayın bulunmaktadır^{4,5}. MHK gelişiminde aktinik hasarın önemli bir etken olduğu ileri sürülmüş olup risk faktörleri arasında ultraviyole ve iyonizan radyasyona maruz kalmak ve immünsupresyon sayılmaktadır^{6,7,8,9,10}. MHK'un kökeni tartışmalıdır. Nöral krestten kaynaklanan ve Merkel hücresine tam diferansiye olmamış primitif hücrelerden geliştiği yönündeki görüşlerin yanısıra epidermisin bazal tabakasındaki pluripotent, indiferansiye hücrelerden köken aldığı şeklinde görüşler de vardır⁴.

Tümör genellikle 65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısı baş-boyun bölgesinde, %40'ı ekstremiteler, %20'si periorbital bölge ve yaklaşık %10'u gövde ya da müköz membranlarda lokalize olmaktadır². Klinik olarak hızlı büyüyen, ağrısız, sert, pembe, kırmızı- mavi veya kırmızı-kahverengi nodüler lezyonlar şeklinde başlar, üzerinde telanjiektaziler bulunabilir. Tümörün ortalama boyu 2-15cm kadardır ancak literatürde 2mm çapında bir MHK olgusu da bildirilmiştir^{2,9,11,12}. Sunulan her iki olguda Tümör uyluk bölgesinde lokalize idi. İlk olgu MHK için nadir görülen bir klinik form olan subkutan nodül olup üzerinde sağlam deri mevcuttu. İkinci olgu ise 10 cm çapında ülsere bir lezyondu.

MHK subkutan yağ dokusu ve bazen kas dokusuna kadar yayılabilen dermal bir Tümör olup trabeküler, intermediate hücreli ve küçük hücreli tip olmak üzere 3

histolojik paterni tanımlanmıştır. MHK histopatolojik olarak akciğerin metastatik küçük hücreli karsinomu, lenfoma, lösemi, metastatik indifferansiye anaplastik karsinom ve nöroblastomun metastatik lezyonları ile ayırıcı tanıya girmektedir. Bu nedenle tanının kesinleştirilmesi için rutin histopatolojik inceleme yanında immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik incelemeler de gereklidir². İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan en önemli belirteçler düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve sitokeratin 8,18,20 olup hemen daima paranükleer boyanma özelliği göstermektedir^{9,13}. Sunulan ilk olgu hem pansitokeratin hem de düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile yapılan incelemede karakteristik paranükleer boyanma özelliğini göstermiştir. Bu belirteçler dışında özellikle sitokeratin 20, MHK için en spesifik ve sensitif belirteç olup diğer malin Tümörler ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır¹⁴. Olguların çoğunda nöron spesifik enolaz (NSE) ve epitelyal membran antijeni (EMA) ile pozitif boyanırken, LCA (leukocyte-common antigen), Vimentin ve S-100 proteini ile negatif sonuç alınmaktadır^{3,15}. İkinci olguda EMA ile yapılan immünohistokimyasal incelemede pozitif boyanma özelliği göstermiştir. Her iki olguda ayırıcı tanı için yapılan LCA, vimentin ve S-100 ile negatif sonuç alınmıştır. MHK'un elektron mikroskopik olarak tanı koydurucu bulguları; intrasitoplazmik elektron yoğun nörosekretuar granüller, paranükleer helezoni yapılar ve intermedyer filaman yapılarıdır^{2,4,15}.

MHK oldukça agresif seyirlidir. Lokal rekürrens (%26-44) yanında bölgesel ve sistemik metastaz yapma sıklığı da (%50-80) yüksektir¹². literatürde spontan remisyonlar bildirilmekle birlikte, tedavide geniş lokal eksizyon ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir^{3,16,17,18}. Tedavi hastalığın evresine göre düzenlenir. Hastalığın sadece deriye lokalize olduğu erken evrede Tümörün 2-3cm sağlam doku ile birlikte eksizyonu yeterlidir. Adjuvan tedavi olarak radyoterapi yapılabilir. Palpabl lenf nodu yoksa elektif diseksiyon önerilmemektedir². Deneysel olarak uygulanan intralezyonel TNF ile tedavi edilmiş bir olguda 1 yıllık takipte nüks ve metastaz gözlenmemiştir¹⁹. Bölgesel lenf nodu tutulumunun olduğu ikinci evrede geniş eksizyon ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Sistemik tutulumun olduğu 3. evrede ise tedaviye kemoterapi eklenmelidir^{2,16}.

Birinci olgumuzda Tümör erken evrede görülmüş, tedavi olarak geniş eksizyon ve elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Hastanın 18 aylık takibinde rekürrens ya da metastaz saptanmamıştır. İkinci olgu ise sistemik tutulumun olduğu ileri evre MHK olarak değerlendirildi. Hastaya cerrahi tedaviye ek olarak sistemik kemoterapi uygulanmaktadır. Skelton ve ark'nın 132 olgudan oluşan MHK serisi ile yaptığı retrospektif bir çalışmada uyluk lokalizasyonunun en kötü seyirli olduğu bildirilmiştir²⁰. Ancak sunduğumuz ilk olgu erken dönemde tanı konulmuştu ve iyi prognoza sahipti. Bu durum MHK'da erken tanının önemini göstermektedir. Halbuki geç evrede tanı konulan ikinci olguda ise sistemik tutulum mevcuttu.

Sonuç olarak MHK, derinin metastaz yapma potansiyeli yüksek, agresif seyirli bir Tümördür. üç yıllık sürvi oranı %55 olarak bildirilmektedir. Klinik olarak tanı konulması kolay değildir ve bu nedenle histolojik tanı ve ayırıcı tanı önemlidir³. Amacımız nadir görülen ve kötü prognoza sahip bu Tümöre, farklı klinik seyirleri olan iki olgu ile dikkat çekmektir.

Kaynaklar

1. Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107-110.
2. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM: Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 143-156.
3. Brown TJ, Jackson BA, Macfarlane DF, Goldberg LH: Merkel cell carcinoma: spontaneous resolution and management of metastatic disease. Dermatol Surg 1999; 25(1): 23-25.
4. önal B, Ermete M, Yiğit S, Dinç Z, Tunakan M: Merkel Hücreli Karsinom: iki olguda ışık, mikroskopik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel inceleme. Turk J Dermatopathol 1995; 1-2: 36-40.
5. Uzel ö, öber A, öz F, Okkan S: Merkel hücreli karsinom. TürkOnkoloji Dergisi 1994; 9 (3-4): 40-42.
6. Hanke CW, Conner AC, Temofeew RK, Lingeman RE: Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol 1989; 125: 1096-1100.
7. Lunder EJ, Stern RS: Merkel cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. The New Eng Med 1998; 339(17): 1247-1248.
8. Goptu C, Woollons A, Ross J, Price M, Wojnarowska F, Wall S, Bunker CB: Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. Br J Dermatol 1997; 137: 637-641.
9. Kerl H, Hofmann-Wellenhof R: Cutaneous neuroendocrine carcinoma: Merkel cell carcinoma. Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fifth Edition. New York, Mc Graw-Hill 1999; 914-918.
10. 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(5Pt2): 882-887.
11. O'Brien R, Wieselthier JS, Lee JJ, Rogers GS, Koh HK: A rapidly growing facial nodule in an elderly man. Arch Dermatol 1991; 127: 571-576.
12. Chiarelli TG, Grant-Kels JM, Sporn JR, Rezuke WN, Whalen JD: Unusual presentation of a Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 366-370.
13. Schmidt U, Muller U, Metz KA, Leder LD: Cytokeratin and neurofilament protein staining in Merkel cell carcinoma of the small cell type and small cell carcinoma of the lung. Am J Dermatopathol 1998 Aug; 20(4): 346-351.
14. Scott MP, Helm KF: Cytokeratin 20: a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1999 Feb; 21(1): 16-20.
15. Reed RJ, Argenyi Z: Tumors of Neural Tissue. Lever's Histopathology of the skin. Ed. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Sekizinci baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1000-1002.
16. Krasagakis K, Almond-Roesler B, Zouboulis C, Tebbe B, Wartenberg E, Wolf KD, Orfanos CE: Merkel cell carcinoma: Report of ten cases with emphasis on clinical course, treatment and in vitro drug sensitivity. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 727-732.
17. Yanguas I, Goday JJ, Gonzales-Güemes M, Oleaga JM, Lozano M, Soloeta R: Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol 1997; 137: 296-298.
18. Kayashima K, Ono T, Johno M, Kojo Y, Yamashita N, Matsunaga W: Spontaneous regression in Merkel cell (Neuroendocrine) carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1991; 127: 550-553.

19. Ito Y, Kawamura K, Miura T, Ueda K, Onodera H, Takahashi H, Horikoshi T, Sugiyama S, Takahashi M: Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1093-1095.
20. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, Mc Carthy WF, Lupton GP, Graham JH: Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 734-739.