

Merkel Hücreli Karsinom (Derinin Primer Nöroendokrin Karsinomu)*

Dr. Muharrem Bitiren**, Dr. Mehmet S: Gürel***, Dr. H. İlyas Özardalı**, Dr. Handan Zeren****, Dr. Şükrü A. Düzgün*****, Dr. Nesrin Tatlı***

ÖZET

Merkel hücreli karsinom (MHK) derinin nadir görülen nöroendokrin tümörüdür. Çalışmamızda sol kaş üzerinde 3 aydır gelişen ağrısız kitleye sahip 66 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Tümör histolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarla epitelyal diferansiyasyon gösteren ve nöroendokrin özelliklere sahip Merkel hücreli karsinom olarak değerlendirildi. Merkel hücreli karsinomun nadir bir antite olması nedeniyle klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Deri, nöroendokrin tümör, Merkel hücreli karsinom.

GİRİŞ

Merkel hücreli karsinom (MHK) ilk kez 1972'de Toker tarafından derinin trabeküler karsinomu adıyla tanımlanmış nadir görülen malign bir tümörüdür (19). Daha sonra elektron mikroskopik olarak sitoplazmada nörosekretuar granüller saptanmış, tümörün epidermis bazal tabakasında dokunma reseptörü olarak fonksiyon gören Merkel hücrelerinden çıktığı ileri sürülmüştür (2). Ancak tümörün nöral krestten göç etmiş dermal nöroendokrin Merkel hücreleri yanında, diffüz nöroendokrin sistem hücreleri veya primitif epidermal kök hücrelerinden gelişebileceği de bildirilmiştir (3,5). MHK'un trabeküler, intermedier ve küçük hücreli olmak üzere üç histolojik paterni tanımlanmıştır. Tümörün mikroskopik bulguları özellikle lenfoma, primer ve metastatik küçük hücreli karsinom, malign melanom ve derinin diğer malign tümörleri ile karışabildiğinden immünohistokimyasal tetkiklerin ve ultrastrüktürel çalışmaların yapılması ayırıcı tanıda son derece önemlidir (4-8,9).

OLGU SUNUMU

Altmışaltı yaşında çiftçilik yapan erkek hasta, sol kaş üzerinde 3 aydan beri büyüyen, ağrısız, arasıra kanayan kitle nedeniyle Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede sistemik palpabl lenf noduna rastlanmadı ve organomegali saptanmadı. Akciğer-batın radyolojisi ve hematolojik biokimyasal parametreler normal olarak değerlendirildi. Tümör çevre deri ve derialtı dokusuyla birlikte total olarak eksize edilip, sol bacadan alınan full thickness deri grefti ile lezyon alanı kapatıldı.

Makroskopik incelemede lezyon 5x4x2,5 cm ölçülerinde en yüksek yerinde deriden 1 cm kabank 3.5 cm çapında, kubbe

SUMMARY

Merkel cell carcinoma

Merkel cell carcinoma (MCC) is an unusual tumor of the skin with neuroendocrine features. A 66 years old male admitted with a complaint of painless tumor above his left eyebrow with duration of three months is presented. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural studies revealed a neuroendocrine tumor with epithelial differentiation and the tumor was diagnosed as Merkel cell carcinoma. As a rare entity, MCC has been discussed regarding its clinical, pathological, immunohistochemical and ultrastructural features.

Key words: Skin, neuroendocrine tumor, Merkel cell carcinoma.

benzeri, düzgün yüzeyli, koyu kahverengi-esmer renkli, kesit yüzeyi homojen gri-pembe renkte ve sınırları belirgin olarak görüldü. Kitlenin alt cerrahi uca kadar uzandığı izlendi (resim 1).

Mikroskopik incelemede keratinize çok katlı yassı epitelin ülsere olduğu dermisde yuvarlak oval nükleuslu, nükleolleri bazı alanlarda görülebilen, dağınık kromatinli, dar sitoplazmalı tümör hücreleri izlendi. Her büyük büyütme alanında 5-8 mitotik figür saptandı. Lenfositlerin 2 katından daha büyük olan tümör hücreleri intermedier tip olarak değerlendirildi. Tümörün lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu içeren fibröz bağ doku bölmeler ile ayrıldığı görüldü (resim 2). Tümör hücrelerine alt cerrahi sınırdan da rastlandı. Parafin bloklardan hazırlanan kesitlere Alkalen Fosfataz - Anti Alkalen Fosfataz (APAAP) tekniğiyle uygulanan immünohistokimyasal markerlerden nöron-spesifik enolaz (NSE) (+) (resim 4), kromogranin CGN (+), düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (CK) (+), lökosit common antigen (LCA) (-) (resim 4), S-100 (-), vimentin (-),

Nöron spesifik enolaz (NSE)	+
Kromogranin 'CGN)	+
Sitokeratin (düş.mol.ağ.) (CK)	+
Lökosit Common Antigen (LCA)	-
S-100	-
Desmin	-
Vimentin	-

Tablo 1 : Merkel hücreli karsinomda immünohistokimyasal profil

* 24-27 Nisan 1997'de Adana-Mersin'de XII. Ulusal Patoloji Sempozyumu

**Baş-Boyun Tümörlerinde poster olarak sunulmuştur.

*** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

**** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

***** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

***** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa



Resim 1: Kubbe benzeri tümöral kitle.

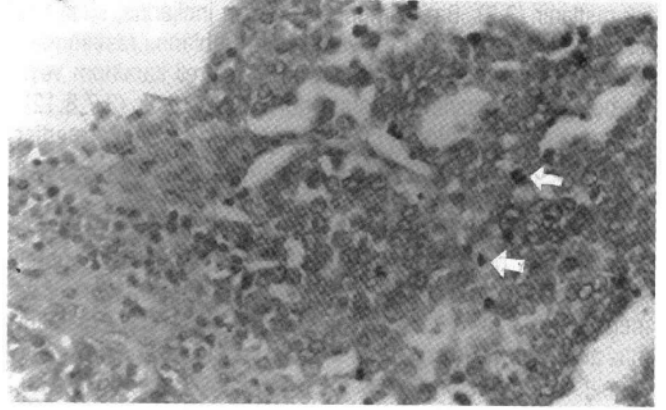
desmin (-) olarak bulundu (Tablo 1). Yapılan elektron-mikroskopik incelemede oldukça üniform görünümlü tümör hücrelerinde formalin fiksasyonuna ikincil olarak sitoplazmanın büyük ölçüde harap olduğu izlendi. Ancak özellikle sitoplazmik membrana yakın alanlarda lezyonun nöroendokrin özelliğini gösteren çok sayıda "dense core" granül yapıları saptandı. Nadir hücrelerde intermedier filaman kalıntıları dikkati çekti (resim 5).

Hastaya ek olarak radyoterapi planlandı. Ancak tedavinin 5. ayında hasta kalp kriziden kaybedildi.

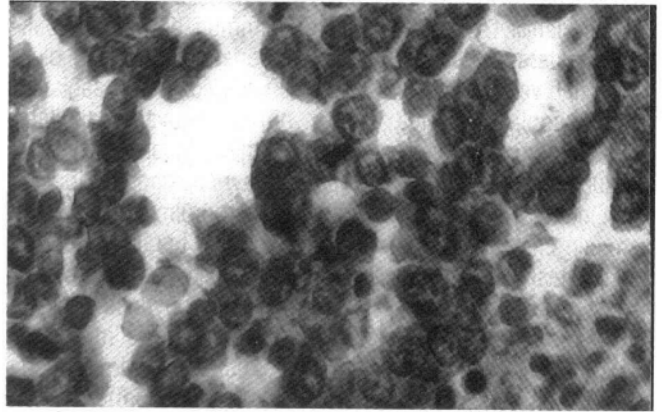
TARTIŞMA

MHK'lar derinin hızlı büyüyen ağırsif nöroendokrin tümörleridir. Literatürde ilk defa tanımlandığı 1972 yılından 1993'e değin yaklaşık 650 olgu bildirilmiştir (3). Tümör, özellikle kendi olgumuzda olduğu gibi, 65 yaş üzerindeki bireylerde ortaya çıkar, fakat 7 yaşından 95 yaşına kadar geniş bir yaş grubunda da görülebilir. Erkek ve kadın arasında görülme sıklığı bakımından fark bulunmamıştır (3,5,6). Tümör genellikle güneş gören yüz ve ekstremitelerde tipik olarak tek, ciltten kabarıp kubbe benzeri nodül, endurasyon gösteren plak biçiminde ve bazan saplı, kırmızı-menekşe rengi veya koyu erguvani renkte olabilmektedir. Epidermis sağlam veya ülseredir. Hastalar başvurduklarında tümör çapları genellikle 2 cm'nin altında olup, 12-15 cm çap büyüklükte olanlar da bildirilmiştir. Olguların %50'si baş ve boyunda görülmekte, ekstremitelerde %40, gövdede ise %10'dan az rastlanmaktadır (3,8). Bizim olgumuz baş bölgesi sol kaş üzerinde 3.5 cm. çapına ulaşan deriden kabarıp kubbe benzeri nodül şeklindeydi.

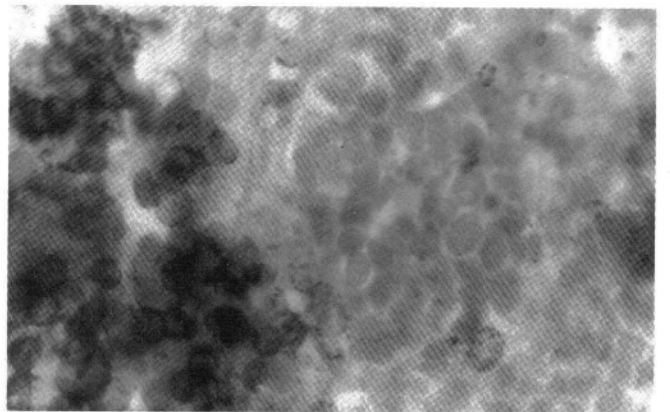
MHK'un trabeküler, intermedier ve küçük hücreli olmak üzere üç histolojik tipi tanımlanmıştır. Olgun lenfositlerin yaklaşık iki katı olan sitoplazması çok az veya seçilemeyen hücrelerden oluşan küçük hücreli tipe en az rastlanır ve prognozu en kötüdür (3,5). En çok görülen intermedier hücreli tip olup küçük hücreli tip hücrelerinden daha büyük, sitoplazmaları belirgin ince granüler kromatin yapısına sahip hücrelerden oluşur. Trabeküler tümörler yüksek mitotik orana sahiptirler. Tümör lenfosit ve plazma hücreleriyle infiltre olup ülserasyon varlığında granülasyon dokusu ve fibröz bir dokuyla kuşatılabilir. Yaygın nekroz alanları görülebilir. Deri altı yağ dokusu ve kas



Resim 2: Dar sitoplazmalı, dağınık kromatinli, çok sayıda mitoz gösteren tümör dokusu (ok) ve fibröz bantlar içinde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (sol), (HEx200).



Resim 3 : NSE ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma ve sağ alt köşede lenfosit infiltrasyonu, (HEx400).



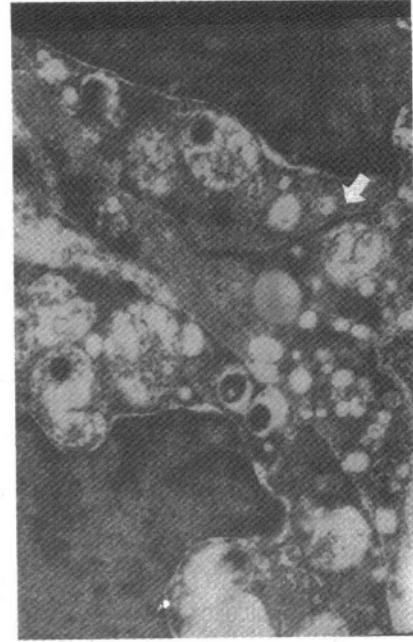
Resim 4 : LCA ile tümör hücrelerinde negatif boyanma (sağ yan), (HEx400).

dokusuna yayılabilirler. Vasküler ve lenfatik invazyona oldukça sık rastlanır (3,7). Bazı tümörlerde keratin incilerine, skuamoz hücre odaklarına ve diferansiye ter bezi grublarına rastlanmakta ayrıca yassı hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom veya ter bezi karsinomuyla aynı anda görülebilmektedir (3,7,8,12). Olgumuz histopatolojik inceleme sonucunda intermedier hücreli tip olarak değerlendirildi. Alt cerrahi uçta tümör yayılımı saptandı. Vasküler ve lenfatik invazyon görülmedi.

MHK'ların ayırıcı tanı spektrumları geniştir. Klinik ve histopatolojik olarak skuamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, piyogenik granülom, keratoakantom, amelanotik ve melanotik malign melanom, malign adneksal tümörler, lenfoma, akciğer yulaf hücreli karsinom metastazları, indifiransiye anaplastik karsinomlar, karsinoid tümörler, Ewing's sarkomu, rabdomyosarkom, retinoblastom, deri lösemisi, göz kapağının atipik şalazyonları ayırıcı tanıda karışıklığa neden olabilir (3,7,12).

Merkel hücreli tümörler, normal Merkel hücrelerinde olduğu gibi epitelyal ve nöroendokrin markerları içerirler. Epitelyal markerlardan düşük molekül ağırlıklı CK'lerin pozitif reaksiyon vermesiyle, MHK'ları lenfoma, ve malign melanomdan ayırmada yararlanılır. Ayrıca NSE ve CGN immün boyaları nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörler için spesifik olup, diğeri deri ve deri ekleri tümörlerinden ayırtılmasını sağlarlar. Fakat sitoplazmalarında benzer nörosekretuar granüllerin izlendiği diffüz nöroendokrin sistem tümörlerinden ve metastatik küçük hücreli akciğer kanserinden ayrılmasında tek başına immünohistokimyasal yöntemler yeterli görülmemekte; kesin tanı için elektron mikroskopik bulguların da beraberce değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Elektron mikroskopik incelemede normal Merkel hücre membranı boyunca dağılmış olmaları, diffüz nöroendokrin sistem tümörleri ve metastatik kanserlerinde ise granüllerin daha küçük ve sitoplazmada dağınık bulunmaları ile ayırım sağlanmaktadır (3,5,6).

Operasyondan 1 yıl sonra MHK'lu hastaların yaklaşık 1/3 ünde, lokal rekürrens, yarınsından fazlasında bölgesel lenf nodu metastazları görüldüğü, ayrıca hematogen veya uzak lenfatik metastazların ise olguların 1/3 ünde en sık karaciğer, kemik, beyin, akciğer ve deride ortaya çıktığı belirtilmektedir (3,11). MHK tedavisinde cerrahi eksizyon, radyoterapi, kemoterapi



Resim 5 : Olgunun elektron mikroskopisinde hücre membranı boyunca izlenen nörosekretuar granüller (ok), (uranyl acetate, lead citrate x24.000).

hastalığın yaygınlık derecesi ve metastaz durumu göz önünde bulundurularak kombine tedavi uygulanabilir (3,8,11). Kötü prognoza işaret eden faktörler, primer lezyonun baş ve boyun bölgesine yerleşimi, 2 cm. üzerinde çapta olması tanı sırasında metastazların bulunması, vasküler ve lenfatik invazyon görülmesi, küçük hücreli histolojik tipin olması ve her büyük büyütme sahasında 10'dan fazla mitoz görülmesidir. Sağ kalım oranları ilk yılda % 88, 2. yılda % 72, 3. yılda % 55 bulunmuştur (8,11).

Sonuç olarak MHK'lar nadir görülmeleri, epitelyal ve nöroendokrin özellik taşımaları, tanı sürecinde belirgin güçlük oluşturmakta ve bu nedenle kesin tanı için immünohistokimyasal boyalar ve elektron mikroskopik çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107-110.
2. Tang C, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer 1978; 42: 2311-2321.
3. Ratner D, Nelson BR, Brown DB, Johnson TM et al. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 143-156.
4. Warner TF, uno H, Hafez GR et al. Merkel cells and Merkel cell tumors: ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. Cancer 1983; 52: 238-245.
5. Leong A, Philips GE, Pieterse AS. Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma): a histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. Pathology 1986; 18: 393-399.
6. Önal B, Ermete B, Yiğit S et al. Merkel hücreli karsinom. İki olguda ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel inceleme. Turk J Dermatopathol 1995; 1-2: 36-40.
7. Battifora H, Silva EG. The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma and oat cell carcinoma. Cancer 1986; 58: 1040-1046.
8. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, Mc Carthy WF, Lupton GP and 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.
9. Batman Ç, Sav A, Mamikoğlu B, Ünire C. A case of Merkel cell carcinoma with parotid lymph node metastasis. ENT Journal, 1994; 73: 418-419.
10. Wynne J., Kearsley JH. Merkel cell tumor: a chemosensitive skin cancer. Cancer 1988; 62: 29-31.
11. Shaw J., Rumball E. Merkel cell tumor: clinical behaviour and treatment. Br J surg 1991; 78: 138-142.
12. Heenan PJ., Cole JM., Spagnola DV. Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma (Merkel cell tumor): an adnexal epithelial neoplasm. Am J Dermatopathol 1990; 12: 7-16.