

Metastatik Merkel Hücreli Karsinom

Gökhan Yaprak*, Zedef Özdemir Dağ*, Alpaslan Mayadağlı*, Hüseyin Tepetam*,
Nagehan Özdemir Barışık**

*S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, **S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

ÖZET

Merkel hücreli karsinom derinin primer nöroendokrin tümörüdür. Genellikle yaşlı hastalarda ve baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Seyrek tanı alan bu kanser; yüksek oranda lokal ve bölgesel yineleme ve sık uzak metastazlar ile seyredir. Bu çalışmada cerrahi eksizyon sonrası kalıntı tümör nedeniyle postoperatif radyoterapi ile tedavi edilen fakat 8 ay sonra bölgesel yineleme ve uzak metastazlarla seyreden progresse merkel hücreli karsinom olgusu bildirilmiştir.

Olgumuzda olduğu gibi sık lokal, bölgesel yineleme ve uzak metastaz yapan merkel hücreli karsinomun tedavisinde radyoterapi ve kemoterapinin yeri, literatür bilgileri dâhilinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Merkel hücreli karsinom, metastaz, radyoterapi

SUMMARY

Metastatic Merkel Cell Carcinoma: Case Report

Merkel cell carcinoma is the primary neuroendocrine tumor of skin. It usually occurs in elderly patients and in neck-head region. It is a rarely seen cancer and goes with high local and regional recurrence and frequent distant metastases. In the present report, a case of Merkel cell carcinoma who had undergone postoperative radiotherapy due to remnant tumor after surgical excision but had regional recurrence and had distant metastasis eight months later is presented. The role of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma, which recurs frequently locally and regionally and has distant metastasis, as in our case, is discussed in view of the information in literature.

Key words: Merkel cell carcinoma, metastasis; radiotherapy

GİRİŞ

Merkel hücreli karsinom (MHK) terminal aksonlarla ilişkili derinin bazal tabakasında oluşan oldukça ender görülen derinin primer kutanöz nöroendokrin karsinomudur ⁽¹⁾. MHK oldukça agresif davranışlıdır ve sıklıkla lokal yineleme, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz yapar. Yaşlılarda daha sıktır. Primer tümör yerleşim yeri % 50'sinden fazlasında sık güneşe maruz kalan baş-boyun bölgesi olmakla birlikte, diğer vücut bölgelerinde de yerleşim bildirilmektedir ⁽²⁾. Kötü bir prognoza sahip olup, geniş cerrahi eksizyon ve lenfadenektomi ile birlikte agresif olarak tedavi edilmelidir ⁽¹⁾. Radyoterapinin lokal kontrolün sağlanmasına katkısı olabileceği bildirilmektedir. Kemoterapinin tedavideki rolü henüz netleşmemiş olmakla birlikte, küçük hücreli akciğer kanserlerinde etkili olan kemoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır ⁽³⁾. Makalemizde elli dokuz yaşındaki bir kadın

hastanın sağ el parmağında nodüler lezyon olarak ortaya çıkan ve postoperatif radyoterapi sonrası lokal nüksü olmayıp, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlarla seyreden progresse bir MHK olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli dokuz yaşında kadın hasta sağ el 5. parmağında ağrılı lezyon gelişmesi üzerine dış merkezde doktora başvurmuştur. Fizik muayenede sağ el 5. parmağının distal falanksında ortası ülsere siyah renkli etrafı gri renkli yüzeyden kabarık en büyük çapı 1 cm olan nodüler lezyon görülmüştür. Mart 2011'de tümör çevre deri ve derialtı dokusuyla birlikte total olarak eksize edilmiş, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmamıştır. Patoloji raporu MHK olarak rapor edilen hastanın; tümörü taban cerrahi sınırdan devam ettiği için hasta adjuvan radyoterapi uygulanmak üzere kliniğimize

Alındığı Tarih: 15.07.2013

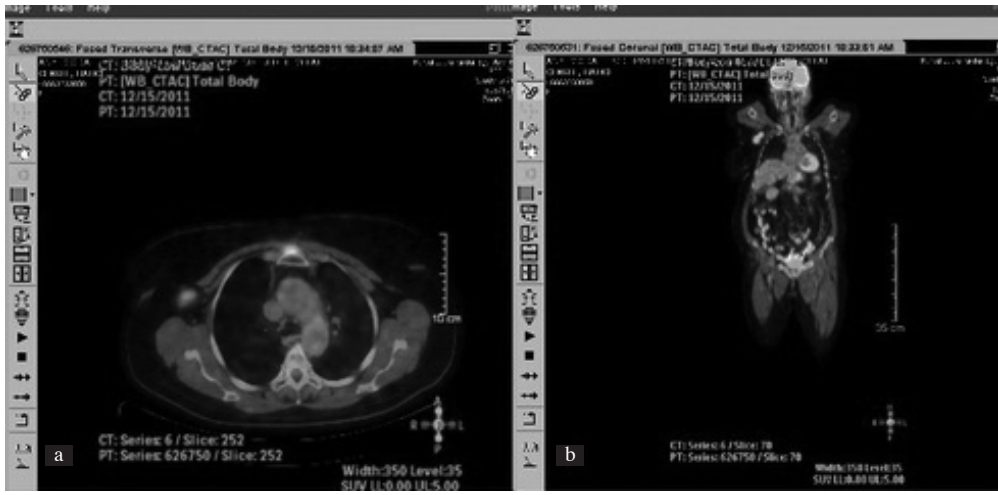
Kabul Tarihi: 31.10.2013

Yazışma adresi: Ass. Dr. Zedef Özdemir Dağ, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cevizli-Kartal-34500-İstanbul
e-posta: ozdemirzedef@hotmail.com

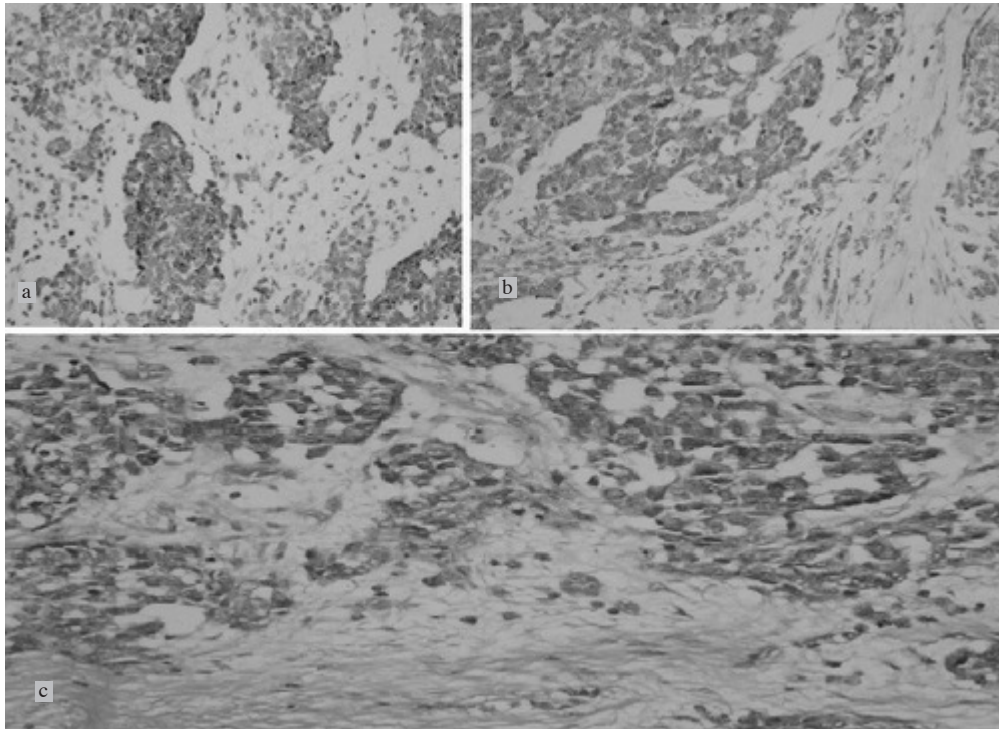
refere edilmiştir. Hastanın yapılan sistemik muayenesinde palpabl lenf nodu ve organomegali saptanmadı. Metastatik hastalık açısından değerlendirilmek üzere aksiller bölgeye yapılan yüzeysel ultrasonografide patolojik lenfadenomegali görülmedi. Hematolojik biyokimyasal parametreler normal olarak değerlendirildi. Hastaya Nisan 2011’de 2 boyutlu planlama tekniği kullanılarak 6 MeV elektron enerjisi ile % 90 izodozda 2 Gy X 30 fraksiyonda toplam doz 60 Gy

olacak şekilde konvansiyonel radyoterapi uygulandı.

Takipleri devam eden hastaya Aralık 2011’de tarama amaçlı mamografi tetkiki istendi. Sağ aksillada en büyüğü 3 cm çapında olan multiple patolojik lenfadenomegali tespit edilince; ikinci primer tümör metastazı olabileceği düşünülerek hastaya PET-CT tetkiki istendi. PET-CT görüntülemesinde sağ aksiller fossada metastatik hipermetabolik lenfadenomegali kitlesi,



Resim 1a,b. PET-CT kesitlerinde sağ aksilla ve sternum da patolojik FDG tutulumu.



Resim 2a. CK 20 ile fokal granüler sitoplazmik pozitif boyanma, x40, b. NSE(+) yaygın immünreaktivite, x40, c. Tümör hücrelerinde solid gruplaşmalar, H & E x 40.

sternal düzeyde metastatik hipermetabolik yumuşak doku komponentli kitle, T11 vertebra, sakrum ve her iki femur proksimalinde metastatik tutulum izlendi (Resim 1a,b). Hastaya kesin tanı amaçlı aksiller lenfadenomegaliye tru-cut biyopsi yapıldı. Patolojik inceleme sonucu, morfolojik ve immunohistokimyasal bulgular hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde olgu merkel hücreli karsinom metastazı olarak bildirildi (Resim 2a,b,c).

Hastanın kemik metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi yapıldıktan sonra tıbbi onkoloji kliniğinde, Karboplatin 600 mg/gün D1 + Etoposid 200 mg/gün D1- 2- 3 + Zoledronik asit 4 mg 28 günde bir tedavisi 6 kür uygulandı. Hastadan tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacı ile Ağustos 2012'de PET-CT tetkiki istendi. Sağ aksiller lenfadenopati boyutunda ve metabolik aktivitesinde progresyon izlenmesi ve iskelet sisteminde yeni metastatik tutulumlar tespit edilmesi üzerine hastanın kemoterapi protokolü değiştirildi. Bu arada hastanın düzelmeyen trombositopenisinden dolayı kemik iliği biyopsisi yapıldı, ancak tutulum tespit edilmedi. Hastanın semptomatik tedavisi ile birlikte takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Merkel hücreli karsinom derinin primer nöroendokrin karsinomudur. Parlak bir yüzeye ve telanjiektazilere sahip, küçük, kırmızı-morumsu renkli, ağrısız, sert, soliter dermal nodül olarak görülür ⁽¹⁾. MHK, sıklıkla ileri yaşta ve immünsupresyonu olan bireylerde, güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkmaktadır. Olguların yalnızca % 5'inden azında 50 yaş altında ortaya çıkmakta olup, ortalama başlangıç yaşı 69 olarak gösterilmektedir. Yerleşim sıklığı baş ve boyun bölgesinde % 50, ekstremitelerde % 40, gövdede ise % 10'dur. Deri dışında oral mukoza, larinks, özefagus, serviks ve vulvada yerleştiği bildirilen olgular da mevcuttur ⁽²⁾.

Yakın zamanda Merkel hücre polyomavirüsü Merkel hücreli karsinom ile ilişkilendirilmiştir ⁽⁴⁾. Feng H. ve ark.'nın ⁽⁵⁾ 2008'de yaptığı bir çalışmada, polyomavirus DNA'sının genomik integrasyonu hasta örneklerinin % 40-100'ünde tespit edilmiş ve MHK'un etiolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmadan sonra polyoma virüs ile MHK ilişkisi ortaya konmaya devam etmekte olup, virüslerin tetiklediği

neoplaziler sınıfına MHK da dâhil olmuş görünmektedir.

MHK, immunohistokimyasal olarak Sitokeratin 20 (SK 20) ve nöroendokrin belirteçlerin pozitif bulunduğu histopatolojik olarak malign küçük hücreler ile karakterize derinin primer bir nöroendokrin karsinomudur ⁽⁶⁾. Tanıda ışık mikroskopisi yanında, immunohistokimyasal boyamalar ve elektron mikroskopik incelemeler de önem taşır. MHK'un trabeküler, intermediyer ve küçük hücreli olmak üzere 3 histolojik alt tipi tanımlanmıştır. En sık rastlanılan intermediyer tiptir. Olgun lenfositlerin yaklaşık 2 katı büyüklükte sitoplazması çok az veya seçilemeyen hücrelerden oluşan küçük hücreli tipi en az rastlanır ve prognozu en kötü olandır ^(2,7). MHK'un tanısında en duyarlı immunhistokimyasal belirteç SK 20 (% 89-90)'dir. MHK'un histopatolojik ayırıcı tanısında küçük mavi yuvarlak hücreli tümör grubu yer alır. Bu gruba giren tümörlerin çoğu oldukça agresif davranışlı malign tümörler olup, akciğerin küçük hücreli karsinomu, lenfoma, malign melanom, Ewing sarkom bunlardan birkaçıdır. Özellikle de akciğer küçük hücreli karsinom metastazlarından ayırımı zordur. Küçük hücreli akciğer kanserinde TTF-1 % 83-100 pozitif iken MHK'da ise negatiftir ⁽⁷⁾. Olgumuzda da SK 20, sinaptofizin ve kromogranin ile pozitif boyanma saptandı. LCA, CD117 ve TTF-1 ile boyanma izlenmedi.

Görüntüleme tekniği olarak PET-CT'nin yerini araştıran retrospektif bir çalışmada; 18 hastanın dokuzunda lokal hastalık tedavisi planlanırken metastatik olduğu tespit edilmiştir ⁽⁸⁾. Böylelikle PET-CT nin uzak metastazların tespit edilmesinde ve tedavi yöntemini belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Bizim hastamızda da bölgesel metastaz ve uzak metastazlar PET-CT'den yararlanılarak iyi bir şekilde görüntülenmiştir.

MHK için, pek çok merkezde evreleme amaçlı basit bir sistem kullanılmaktadır. Evrelemesi; Evre I: lokalize hastalık (IA ≤2 cm; IB >2 cm); Evre II: lenf nodu +; Evre III: uzak metastaz olarak tanımlanmaktadır ⁽⁹⁾.

Primer lezyonun kalça, uyluk ya da gövde yerleşimli olması, tümör boyutunun 2 cm'nin üzerinde olması, erkek cinsiyet, 60 yaş üzerinde olması, lenf nodu tutulumu, rezeksiyon sınırlarında tümör varlığı, tanı

anında metastazlarının bulunması, vasküler ve lenfatik invazyon görülmesi, küçük hücreli histolojik tipinin olması ve her büyük büyütme sahasında 10'dan fazla mitoz görülmesi kötü prognostik faktörler olarak bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾.

Tedavi modellerini karşılaştıracak randomize çalışmaların yokluğu nedeniyle yaklaşım konusunda ortak görüş birliği yoktur. Klinik yaklaşım melanomla benzerdir. Melanomda olduğu gibi primer tedavi geniş cerrahi eksizyon ve lenfadenektomidir. Hastaların % 20'sinde tanı anında bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur. MHK'un evrelemesinde ve tedavisini belirlemede standart olma yolunda olan sentinel lenf nodu biyopsisi primer bölgenin rezeksiyonu öncesinde yapılmalıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisinin bölgesel yineleme oranlarını azalttığı ve genel sağkalım süresini uzattığını bildiren çalışmalar mevcuttur ⁽¹¹⁾.

Postoperatif radyoterapinin lokal ve bölgesel yinelemeyi azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bir meta-analize göre yalnızca cerrahi ile cerrahi+radyoterapi kıyaslandığında komplet rezeksiyon sonrası radyoterapi uygulanan kolda lokal ve bölgesel kontrolün arttığı görülmüştür ⁽¹²⁾.

Jabbour ve ark. ⁽¹³⁾ 1992-2004 yılları arasında 82 hasta ile yaptıkları çalışmada; primer tümör volümüne ve bölgesel lenf noduna radyoterapi eklemenin hastalıklı ve genel sağkalım süresini uzattığını bildirmişlerdir. Bundan dolayı MHK'un tüm evrelerinde tedaviye radyoterapinin eklenilmesi bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Cerrahi kabul etmeyen ya da rezeksiyonu olası olmayan hastalarda radyoterapi primer tedavi şeklidir. Retrospektif bir Avusturya deneyimini yansıtan çalışmada 43 hastaya tek başına radyoterapi uygulanmış ve % 75 tümör kontrolü sağlandığı bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾.

MHK'un tedavisinde palyatif amaçlı da radyoterapi uygulanabilmektedir.

MHK'da radyoterapi yaklaşımı şu şekildedir: Klinik nod (-) ve mikroskopik hastalıkta 45-50 Gy iken, mikroskopik pozitif sınırlı ve makroskopik hastalıkta 55-60 Gy şeklinde uygulanmaktadır. Radyoterapi volümü primer bölgeyi, in-transit lenfatikleri, bölgesel lenf nodunu geniş sınırlarla içermelidir. Primer

bölge için marj 5 cm verilmeli ve cilt dozunu ayarlamak için bolus kullanılmalıdır. Sentinel lenf nodu pozitifliği nedeniyle bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılan, klinik nod (-) hastada bölgesel lenf nodlarına radyoterapi yapılmayabilir ⁽⁹⁾. Multiple lenf nodu tutulumunda ya da ekstrakapsüler yayılım varlığında postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır.

MHK kemosensitif olmakla birlikte, kemoterapinin rolü açık değildir. Metastazlı ya da lokal ilerlemiş olgularda kemoterapiye yanıt kötüdür. Adjuvan kemoterapinin sağkalım katkısı retrospektif çalışmalarda gösterilememiştir ⁽¹⁵⁾. National Comprehensive Cancer Network tedavi kılavuzuna göre yalnızca evre IV MHK hastalarına kemoterapi uygulanmalıdır. Yalnızca bu grupta hastalıklı sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı tespit edilmiştir. Uzak metastazı olmayıp bölgesel lenf nodu (+) olduğu durumlarda adjuvan kemoterapi, yalnızca seçilmiş olgularda uygulanabilir ⁽³⁾. Platin temelli rejimler (sisplatin ya da karboplatin ile etopozid ya da İrinotekan) küçük hücreli akciğer kanserinde olduğu gibi sıklıkla kullanılmaktadır.

Merkel hücre karsinom agresif seyirlidir ve cerrahi eksizyon yapılmış Evre I hastalıkta bile, yüksek bir lokal yineleme oranı (% 39) vardır. Uzak metastazlar olguların % 50-60'ında genellikle teşhisten sonraki ilk 10 ay içerisinde gelişir ⁽⁹⁾. Çoğunlukla da deri, karaciğer, kemik, akciğer, beyin ve uzak lenf nodlarında görülür.

Üç yıllık hastalıklı sağkalım Evre I-II'de % 75 iken, 3 yıllık genel sağkalım Evre I'de % 70-80, II'de % 50-60, III'te % 30 olarak bildirilmektedir ⁽⁹⁾. Tanıdan sonraki ilk 3 yılda hastalıklı sağkalımı olan hastalarda, bundan sonra MHK ile ilişkili ölüm nerede ise hiç yoktur.

Hastamız, atipik yerleşimli MHK'u olan ve eksizyon sonrası radyoterapi uyguladığımız 59 yaşında kadın hastaydı. Radyoterapi sonrası 8. ayda bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz tespit edildi. Palyatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmasına rağmen, hastada progresyon görüldü. Hastanın düzelmeyen trombositopenisinden dolayı kemik iliği biyopsisi yapıldı, ancak tutulum tespit edilmedi. Hastanın semptomatik tedavisi ile birlikte takibi yapılmaktadır.

Sonuç olarak, Merkel hücreli karsinom ender görül-

mesi, lokal ve bölgesel yineleme oranının ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile evrelemesi çok iyi yapılmalıdır. Multidisipliner bir tedavi yaklaşımı sergilenmeli, radyoterapinin merkel hücre karsinomunun her evresinde lokal ve bölgesel kontrolü arttırdığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beredjikian B, Rakesh Donthineni-Rao. Tumors, Review of hand surgery, Part:10, Saunders, 2004, 189-206.
2. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 Pt 1): 143-156.
[http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70159-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(93)70159-Q)
3. Poulsen MG, Rischin D, Porter I et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 114-119.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.04.042>
PMid:16125873
4. Seval DK, Şemsettin K. Deri kanseri ve eksojen enfeksiyöz faktörler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5(4): 12-18.
5. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-1100.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1152586>
PMid:18202256 PMCID:PMC2740911
6. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 228-231.
PMid:11175640
7. 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.
<http://dx.doi.org/10.3109/00313028609087558>
PMid:2434904
8. Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18) F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 76-84.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.021>
PMid:20082888
9. Hansen E, Roach M. Skin cancer. Handbook of Evidence- Based Radiation Oncology. 2. ed. New York: Springer; 2010. p.11-13.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-92988-0>
PMCID:PMC2852280
10. Shaw J, Rumball E. Merkel cell tumor: Clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991; 78: 138-142.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800780205>
11. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229: 97-105.
<http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199901000-00013>
PMid:9923806 PMCID:PMC1191614
12. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otle CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 693-700.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.6.693>
PMid:16785371
13. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA et al. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early- stage disease results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1943-1952.
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-006-9327-y>
PMid:17356954
14. 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: 703-709.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.011>
PMid:19939581
15. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 166-169.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.03.011>
PMid:17482714 PMCID:PMC1950220