

*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

Merkel-sejt carcinoma Merkel-cell carcinoma

WIKONKÁL NORBERT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A Merkel-sejt carcinoma egy ritkán előforduló nem melanocytar daganat, amelynél az etiológia megismerésében születtek eredmények a közelmúltban. Ezen áttekintéssel ismételtén a kórképre szeretnénk irányítani a figyelmet.

Kulcsszavak:
Merkel-sejt carcinoma - review - UV - carcinogenesis

SUMMARY

Merkel-cell carcinoma is a rare non-melanocytic cancer in which novel data emerged recently that further improved our understanding of its pathomechanism. The goal of the present review is to again attract attention to this tumor type.

Key words:
Merkel-cell carcinoma - review - UV - carcinogenesis

Általános elvek – történeti háttér

A Merkel-sejt carcinoma egy nagyon ritka, magas malignus potenciállal rendelkező bőrtumor, amely bizonyított neuroendokrin jelleggel bír. Elsőként Cyril Toker írta le 1972-ben, mint a bőr trabecularis carcinomája, háttérben a képlet verejtékmirigy eredetét feltételezte (1). 1978-ban Tang és Toker immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos diagnosztikus módszert felhasználva, a neuron specifikus enoláz jelenlétét kimutatva bizonyították a tumor neuroendokrin eredetét (2). A Merkel-sejt carcinoma (MCC) elnevezést 1980-ban javasolták, figyelembe véve a tumort alkotó sejtek hasonlóságát a bőr normál Merkel-sejtéhez (3). Immuncitokémiai és ultrastrukturális karaktere alapján sokan helyesebbnek tartják a neuroendocrin carcinoma (NEC) elnevezést, főként mert a Merkel-sejt előfordulási helye az epidermisz, míg a tumorsejtek a dermiszben találhatóak, ritkán involválva az epidermiszt, másrészt pedig ritkán expresszálják a Merkel-sejt két fő markerét a VIP-et és a met-enkephalint (4, 5). Eszerint az elv szerint, a tumorsejtek éretlen, totipotens őssejtekből keletkezhetnek, melyek malignus transzformáció során neuroendokrin tulajdonságokra tesznek szert. Az MCC hisztológiai elkülönítése más tumoroktól, mint például a nem differenciált kissejtes neoplasmától, vagy az anaplasticus metastaticus carcinomától igen nehéz. A fénymikroszkóp mellett kiegészítő diagnosztikai eljárások, mint az elektronmikroszkóp és az immunhisztokémia segít a dermatopatológusoknak elkülöníteni más malignus elváltozásoktól. Ezen tumor jellemzően az idős populációban fordul elő, leggyakrabban a napsugárzásnak kitett bőrfelületekre lokalizálva. A kórkép háttérben a pontos etiológiai faktorkorábban tisztázatlanok voltak, klinikai észlelések

szerint az életkoron kívül a tartós UVB expozíció és a betegek immunszupprimált volta játszott szerepet. Áttörés volt a betegség háttérének megismerésében az a tavalyi évben megjelent közlés, melyben a Merkel-sejt carcinoma háttérben egy polyovírus fertőzés szerepét írták le (6), a vírus jelenlétét azóta más közlések is megerősítették (7).

Gyakoriság

Irodalmi adatok szerint jellemző a férfi nem predominanciája, valamint a betegség magasabb átlagos incidenciája a fehér lakosság körében; 0,23 per 100.000 lakos szemben a feketék közötti 0,01 esettel százezer lakosonként (8). Jóllehet a Merkel-sejt carcinoma egy relatív ritka tumor, az utóbbi években egyre több felismert esetről tudósítanak. A betegség átlagos incidenciája a teljes populációra vetítve 2001-es adatok szerint 0,44/100.000, mely mintegy háromszoros növekedést mutat az 1986-ban mért 0,15/100.000-es adathoz képest (9). A fentiekkel együtt a Merkel-sejt carcinoma az összes malignus bőrtumor kevesebb, mint 1%-át képviselő neoplasma.

Etiológia

A tavalyi évig csak azok a klinikai adatok álltak rendelkezésre, amelyek alapján felmerülhetett egy immunszupprimált állapothoz köthető jelleg, magyarázat ezekre viszont nem állt rendelkezésre. Ilyenek voltak a Merkel-sejt carcinoma esetén a tumor Napnak kitett bőrfelületeken való elsődleges megjelenése, így kézenfekvő, hogy a feltételezett etiológiai faktorok között az UVB sugárzást elsők között említik. A p53 tumor szuppresszor gén szerepe jól ismert non-melanoma bőrrákok esetén, azonban az azokban

megfigyelt jellegzetes UV-kézjegy mutációk a p53 génben itt hiányoznak (10, 11). Az UV fény mellett irodalmi adatok beszámoltak infravörös sugárzás által okozott, illetve előzetesen alkalmazott PUVA kezelés után a betegség növekvő incidenciájáról (12). Ezen kívül több tanulmány az immunrendszer csökkent funkcióját is lehetséges rizikófaktornak feltételezi egyéb aspektusból; így pl. ismert, hogy mintegy nyolcszoros a megjelenés kockázata HIV betegek körében (13). Szintén markáns összefüggést találtak a tumor gyakoriságának növekedése és a páciens szervtranszplantáción átesett volta között(14), ill. ismeretek közlések rheumatoid arthritisek betegek immunszuppresszív terápiáját követően kialakult MCC-ről. Az immunstátusz is magyarázata lehet annak, hogy mint másodlagos tumor megjelenése a fiatalabb páciensekben 25%-ra tehető, szemben a melanomával, ahol ez az előfordulási gyakoriság 5, 8%. A primer elváltozás típusos lokalizációja a napnak kitett anatómai bőrterületek, így felmérések alapján gyakorisági sorrendben 53%-ban a fej és a nyak, 35%-ban a végtagok, 10%-ban a törzs területe.

Klinikai megjelenés

A MCC jellemzően az idős populáció betegsége, a diagnózis időpontjában az átlagos életkor magasabb, mint 65 év. A folyamat klinikailag meglehetősen jellegtelen,

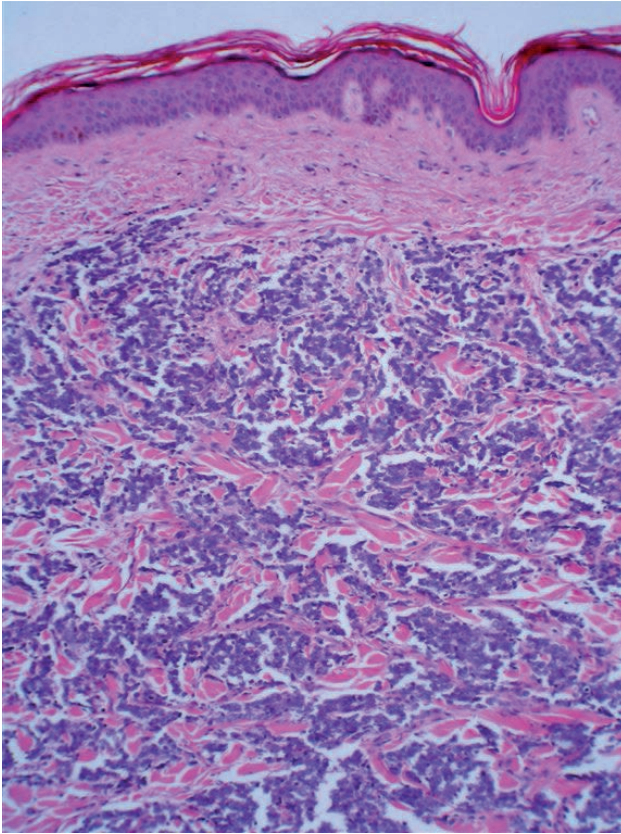
olyannyira, hogy a diagnózis felállítása gyakran csak a szövettani vizsgálat leletének kézhezvétele után történik meg, amely így jelentősen késlelteti az adekvát ellátást, ami a tumor prognózisának szempontjából igen kedvezőtlen. A klinikai tünetek pont jellegtelen voltak miatt esetenként változatosak lehetnek, közös vonás az általában igen gyorsan növekvő, néhány hét, vagy 1-3 hónap alatt markánsan progrediáló jelleg. A tumor a felszínén fénylő, változatos színű, a bőrszínűtől a livid árnyalatig terjedő képet mutat, mélysége tapintással ítéltethető meg, általában tömött, intracutan csomóként észleljük. Jellemzően soliter, nodularis megjelenésű, azonban előfordulhat plakkyszerű és ritkán az epidermist szélesen ulceráló formában is. Mérete leggyakrabban a 2 cm alatt marad (1a. és 1b. ábra).

Hisztológia: A Merkel-sejt carcinoma a dermisből ered és gyakran a subcutan zsírszövet felé terjed. Fénymikroszkóp alatt vizsgálva megkülönböztethetünk nodularis és/vagy diffúz formát, mely a malignus lymphoma hisztológiai megjelenésére hasonlít, illetve a sejtrétegek fészekbe, trabeculákba rendeződött formáját. Nagyobb nagyítással kis, kék, kerek vagy ovális sejteket láthatunk, hyperchromaticus, vesicularis, basophil maggal, egyenletesen diszpergált, aprószemcsés chromatinnal, feltűnő, kicsi nucleolussal és keskeny cytoplasmával. Kiterjedt apoptózist, bőséges mitózist és lymphocyták invázióját



1. ábra

A Merkel-sejt carcinoma klinikai megjelenése átnézeti (1a.) és közeli (1b.) képen



2. ábra

A Merkel-sejt carcinoma hisztológiai megjelenése

majdnem mindig megfigyelhetünk (2. ábra). Hisztológiailag három fő típusát különböztetjük meg: intermedier, kissejtes, trabecularis típust (18), azonban ennek a klasszifikációnak nagyobb klinikai jelentősége nincsen, mert az esetek jelentős részében vegyes képpel találkozhatunk.

Az elektronmikroszkópos vizsgálat korábban kiemelt szerepet játszott az MCC felismerésében. Az elektronmikroszkópos képen láthatóak a lebonyozott magok, melyek pálcikaszerű képleteket tartalmaznak, a fénylő citoplazma, mely tartalmazza a Golgi-apparátust, illetve a riboszómákat, illetve néhol felismerhetők a desmosomák. A legfontosabb jellegzetességek, melyeket az elektronmikroszkópos kép mutat, a citoplazma hiányos, fokozatosan szűkülő megjelenése, ezen kívül az átlag 75-200 nm-es dens-core granulumok (a neuroendocrin peptidok forrása) karakterisztikusan koncentrált jelenléte a citoplazmában, valamint a paranuclearisan elhelyezkedő citoplazmatikus intermedier filamentumok (keratin és neurofilament peptidok) aggregátuma.

Az MCC diagnosztikájában, különösen más metasztatikus kissejtes carcinomától való elkülönítésében, így lymphomától, melanomától és a metasztatikus kissejtes carcinomától igen alkalmas módszer az immunhisztokémiai identifikálás.

A tumorsejtek mind epitheliális, mind idegi tulajdonsággal rendelkeznek, ugyanis a cytokeratin filamentumok (epitheliális cytokeratin (CK) 8, 18, 19, 20) és a neurofilamentumok (neurofilamentum L-, és M- polipeptidek) együttes expresszióját lehet megfigyelni.

A tumorsejtek pozitív reakciót mutatnak CAM5.2-vel, ami egy CAM5.2, antitest keverék, amely több humán cytokeratin epitoppal képes reakcióba lépni és jellegzetesen az MCC-nél és a kissejtes tüdőráknál mutat pozitívítást. A MCC-k sokkal nagyobb százalékában pozitív a cytokeratin, mint a kissejtes tüdőrák és a nem differenciált carcinoma esetén. A neurofilamentáris fehérje, amely mint paranucleáris pont jelenik meg, általában megtalálható az MCC-ben és gyakran hiányzik a bronchiális kissejtes rákból. Az MCC gyakran reagál a neuron specifikus enolázzal (NSE), mely az APUD sejtek markere is. A neuronspecifikus enoláz megtalálható az MCC-ben és a kissejtes tüdőrákban, de hiányzik a melanomából, lymphomából és a nem differenciált carcinomából. A chromogranin A/B, synaptophysin és a peripherin, melyek fontos markerek a neuroendocrin tumorok diagnosztikájában, szintén jelen vannak az MCC-ben. A tumor, különböző neuropeptideket is tartalmazhat, mint a calcitonin, bombezin, gasztrin, met-enkefalin, substance protein (SP), szomatosztatin, ACTH, VIP, neuronális sejt adhéziós molekula (NCAM) és fehérje géntermékek. Újabb bizonyítékát mutatja az MCC epitheliális differenciációjának a pozitív reakció az epitheliális membrán antigénnel és a desmoplakinnal. A CK7, amely a kissejtes tüdőrák identifikálásában játszik szerepet, valamint a TTF-1 nucleáris transzkripció faktor, mely a bronchialis eredetű kissejtes carcinomában jelenik meg, az MCC esetében negatív. A tumorsejtek, mindig negativitást mutatnak S100 fehérjére és leukocytá közös antigénre (LCA), ezáltal kizárva a melanomát és a cutan lymphomát. Az S100 fehérje, aktin, vimentin és a glial fibrillary acidic protein általában nem detektálható az MCC-ben. A bcl-2 fehérje, melynek feltételezett oncogenetikus funkciója az apoptózis blokkolása, expresszáldódik az MCC-ben, míg a p53 fehérje és a sejtadhéziós fehérje CD44 csak pár esetben található meg.

Az MCC diagnózisa legmegbízhatóbban az NSE, a chromogranin A, az epitheliális cytokeratin, és neurofilament fehérjék együttes karakterisztikus, paranucleáris előfordulásának immunhisztokémiai demonstrálásával lehetséges.

	CK20	NSE	CAM5.2	CK7	TTF-1	NFP	LCA	S100
MCC	+	+	+	-	-	+	-	-
SCLC	-	+	+	+	+	+/-	-	-
Lymphoma	-	-	-	-	-	-	+	-
Melanoma	-	+	-	-	-	-	-	+

(Magyarázat: MCC = Merkel sejt carcinoma, SCLC = kissejtes tüdőrák, CK20 = cytokeratin 20, NSE= neuron specifikus enoláz, CAM5.2 = alacsony molekulatömegű cytokeratin, CK7= cytokeratin7, TTF-1 = thyroid transzkripció faktor, NFP = neurofilamentum Fehérje, LCA = leukocytá közös antigén)

1. táblázat
Immunhisztokémiai panel

Képzővizsgálatok

A primer tumor diagnosztikájában a non-invazív képzővizsgálatok specificitása és szenzitivitása igen alacsony értéket mutat. Összegzett adatok szerint, MCC-s páciensek 75%-nál akikenél valamilyen képzővizsgálatot használtak a primer diagnosztika során, 2%-nál mutatott valódi pozitívítást a módszer. Ezen vizsgálati módszerek alkalmazása a differenciáldiagnosztikában kevésbé jelentős, inkább a metasztázis kimutatásában van rájuk szükség. Utóbbiak detektálására használatos az újabb képzővizsgálatok közül a PET CT vizsgálat is.

Lefolyás

A MCC lokális recidívára, igen korán regionális nyirokcsomó metasztázisra és távoli metasztázis képzésére hajlamos. Recidíva a primer tumor helyén a páciensek 26-44%-nál keletkezik, az elsődleges kimetszést követő átlagosan 4 hónapon belül. A primer diagnózis időpontjában, a páciensek 12-31%-nál már megtalálható a nyirokcsomó metasztázis, a betegség lefolyása során, pedig az előfordulási arány 55-66%-ra nő. Az elsődleges tumor kezelésének megkezdése és a klinikailag észlelhető nyirokcsomó metasztázis között eltelt átlagos idő, mintegy 7-8 hónapra tehető. A nyirokcsomó metasztázissal rendelkező betegek, mintegy 11-66%-a 5 éven belül meghal(15). A tumor agresszív terjedése, távoli metasztázis képzése gyakori, mely a túlélési esélyt csökkenti, a prognózis szempontjából igen meghatározó. Bár a primer diagnózis időpontjában távoli metasztázis jelenléte a betegek 1-4%-nál van jelen, mégis minden harmadik tumoros beteg halálukában szerepet játszik. A betegek mintegy 50%-ban átlagosan 2 év elteltével távoli metasztázis diagnosztizálható, 67-74%-os mortalitási rátával (15). A leggyakoribb helyek, ahol áttéteket diagnosztizálnak: cutan áttét (28%), nyirokcsomó (27%), máj (13%), tüdő (10%), csontok (10%), agy (6%). A betegség prognózisa rossz, a mortalitási ráta magasabb, mint a melanoma esetén, mintegy 25% 3 évre levetítve. A két éves túlélési esély hozzávetőleges adatok szerint 50-70% között mozog.

	Halálozási ráta (%)
MCC	25
Melanoma	20
Spinalioma	2
Basalioma	<0.01

2. táblázat

A malignus bőrtumorkok halálozási mutatója(16)

Kezelés

A magas recidíva arány, a hamar megjelenő nyirokcsomó- és távoli metasztázisok a tumor igen agresszív tulajdonságát jelzik, mely már a primer diagnózis időpontjában a tumor nem kevésbé agresszív kezelését igényli.

A tumor alacsony incidenciájának köszönhetően nincsen az irodalomban fellelhető általánosan elterjedt kezelési elv. Ajánlások szerint a kezelésében cél elsőként a primer elváltozás tumormentes biztonsági zónával történő 2-3cm széles, 2cm mély sebészi kimetszése, a fej-nyak régióban pedig a Mohs-féle mikroszkóposan kontrollált sebészeti eljárás alkalmazása.

Mivel az MCC korán ad áttétet a regionális nyirokcsomókba, az őrszem nyirokcsomó biopszia (SLNB) technikájának alkalmazása segíthet az identifikálásban a fizikai vizsgálatokkal, illetve képzővizsgálatokkal negatívnak véleményezett nyirokcsomó esetén is(17).

Az adjuváns radioterápia alkalmazását ajánlják a primer tumor sebészi eltávolítása után a primer elváltozásra és a nyirokcsomókra, lokális recidíva utáni postresectio esetén, regionális metasztatikussal MCC esetén és palliatív célból távoli metasztázissal, és inoperábilis primer lézióval rendelkező betegek esetén. A lokoregionális kontrolra és túlélés meghosszabbítására vonatkozólag szignifikánsan hatásosnak a > 45Gy dózissal irradiációt találtak .

A kemoterápia a legkevésbé tanulmányozott terápiás komponens az MCC esetében, jöhet az MCC bizonyítottan kemoszenzitív tumor. Különböző terápiás protokollok születtek az adjuváns terápia vonatkozásában a recidíva, metasztázis és primer inoperábilis tumorok kezelésében. Jelenlegi álláspont szerint, a kemoterápiának palliatív szerepe van az MCC kezelésében a távoli metasztázissal és progresszív betegséggel rendelkező páciensek esetében, a túlélés szempontjából szignifikáns eredményt eddig nem értek el. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek, a kissejtes tumorok esetén alkalmazott protokoll szerint: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid és a cisplatin.

Összegezve, jelent áttekintés célja a kórkép jelentőségének ismételt hangsúlyozása mellett a pathomechanizmus megértésében elért újabb adatok ismertetése volt. Emellett igyekeztünk, hogy ennek a ritka, korai metasztatikussal képtességű, igen rossz prognózissal tumorok a differenciáldiagnosztikai problémájához a megfelelő diagnosztikai eszközök megválasztásával segítséget nyújtsunk.

IRODALOM

1. *Toker, C.*: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol, (1972) 105, 107-10.
2. *Tang, C. K. and C. Toker*: Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer, (1978) 42, 2311-21.
3. *Gould, V. E., et al.*: Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. Ultrastruct Pathol, (1980) 1, 499-509.
4. *Green, W. R., R. I. Linnoila, and T. J. Triche*: Neuroendocrine carcinoma of skin with simultaneous cytokeratin expression. Ultrastruct Pathol, (1984) 6, 141-52.
5. *Leong, A. S., et al.*: 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, 393-9.
6. *Feng, H., et al.*: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science, (2008) 319, 1096-100.

7. *Varga, E., et al.*: Detection of Merkel cell polyomavirus DNA in Merkel cell carcinomas. *Br J Dermatol*, (2009)
8. *Miller, R. W. and C. S. Rabkin*: Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, (1999) 8, 153-8.
9. *Agelli, M. and L. X. Clegg*: Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*, (2003) 49, 832-41.
10. *Schmid, M., et al.*: p53 abnormalities are rare events in neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. An immunohistochemical and SSCP analysis. *Virchows Arch*, (1997) 430, 233-7.
11. *Lassacher, A., et al.*: p14ARF hypermethylation is common but INK4a-ARF locus or p53 mutations are rare in Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol*, (2008) 128, 1788-96.
12. *Lunder, E. J. and R. S. Stern*: Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*, (1998) 339, 1247-8.
13. *Engels, E. A., et al.*: Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*, (2002) 359, 497-8.
14. *Penn, I. and M. R. First*: Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*, (1999) 68, 1717-21.
15. *Voog, E., et al.*: Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*, (1999) 85, 2589-95.
16. *Nghiem P, M. P., Haynes H.*: Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma, in *Skin Cancer, Atlas of Clinical Oncology*, F. H. A Sober, Editor. 2001, American Cancer Society.
17. *Messina, J. L., et al.*: Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol*, (1997) 4, 389-95.

A Nékám Alapítvány 2008. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése

2008. évi eredmény	(adatok e Ft-ban)
Összes közhasznú tevékenység bevétele:	10989
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	8337

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma