

KARCINOM Z MERKELOVÝCH BUNĚK

MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D.

Kožní oddělení FN Ostrava

Karcinom z Merkelových buněk (Merkel Cell Carcinoma, MCC) je neuroendokrinní nádor s agresivním biologickým chováním, jehož incidence je 0,4 případů na 100 000 obyvatel, pětileté přežití pacientů nepřesahuje 65 %. Primární tumorózní léze bývá nejčastěji lokalizována na končetinách, hlavě a krku. Optimálním léčebným postupem je radikální odstranění primárního nádoru s vyšetřením sentinelové uzliny, odstranění spádových uzlin při její pozitivitě a adjuvantní lokoregionální radioterapie. Úloha chemoterapie je kontroverzní a je doporučována jen u pacientů s pokročilým onemocněním.

Klíčová slova: karcinom z Merkelových buněk, epidemiologie, diagnostika, terapie a prognóza.

MERKEL CELL CARCINOMA

Merkel Cell Carcinoma (MCC) is a neuroendocrine skin cancer with the aggressive biological behaviour. Incidence of MCC is 0,4 per 100 000 and five years survival rate is 65 %. The most common sites of primary lesion are head, neck and extremities. Optimal treatment of patients with MCC is radical surgery, dissection of regional lymphatic nodes with sentinel lymph node detection and adjuvant locoregional radiotherapy if risk prognostic factors are present. The role of chemotherapy is controversial and should be considered in patients with advanced disease.

Key words: Merkel Cell Carcinoma, epidemiology, diagnostics, therapy and prognosis.

Dermatol. praxi 2008; 2(1): 23–25

Historie

Friedrich Sigmund Merkel jako první popsal v roce 1875 buňky v lidské kůži, které na základě jejich úzkého vztahu k nervovým vláknům nazval hmatovými buňkami a které byly později nazvány podle svého objevitele. Merkelovy buňky se nalézají převážně v bazální vrstvě epidermis, částečně však leží také v papilární dermis a jejich shluky tvoří i součást Pinkusových vlasových disků (29).

V roce 1972 publikoval Toker poprvé zprávu o souboru pěti starších pacientů, u nichž byl diagnostikován dermálně uložený nádor, označený na základě histologické morfologie jako „trabekulární karcinom“ (29). V roce 1978 definovali Tang a Toker jako histogenetický zdroj trabekulárního karcinomu Merkelovy buňky, které při vyšetření v elektronovém mikroskopu prokazovaly neurosekretorická granula (tzv. dense-core-granula) a stejné cytoplazmatické membránové struktury jako zmiňovaný karcinom (28). Název „karcinom z Merkelových buněk“ použil poprvé v roce 1980 De Wolf-Peeters (7).

Od prvního popisu v roce 1972 bylo v mezinárodní literatuře v rámci souborných studií i referencí jednotlivých kazuistik uvedeno více než 700 případů MCC (22).

Epidemiologie

MCC je vzácný, agresivně se chovající kožní nádor, který postihuje převážně starší jedince Kavkazské rasy. Má výraznou tendenci k vytváření lokálních recidiv a lokoregionálních metastáz. Průměrný věk pacientů je 69 let (27). Ve studovaných souborech pacientů se uvádí, že 40–75 % nádorů se vyvíjí na kůži hlavy a krku, 33 % na končetinách a 10–27 % na trupu (20). Jako možný provokační faktor bývá

uváděna dlouhodobá expozice ultrafialovému záření (11). Zvýšený výskyt MCC byl zaznamenán u osob imosuprimovaných. Je třeba pamatovat i na možnost sdruženého výskytu s jinými nádory, jako například karcinomem prsu nebo ovaria, leukémií, maligním lymfomem, anaplastickým meningeomem (5). Nápadný je fakt, že 20–50 % pacientů s MCC vykazuje anamnesticky další kožní neoplazie, zejména bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom (4).

Histologický obraz

Histogeneze tohoto nádoru bývá opakovaně podrobována výzkumu a dodnes je považována za ne zcela objasněnou. Diskuze vyvolává například skutečnost, že zatímco Merkelovy buňky se za normálních okolností nalézají převážně v epidermis, jsou buňky Merkelova karcinomu uloženy zpravidla mimo epidermis, v kóriu. Uváděna bývá i nápadná velikostní různorodost neurosekretorických granul při srovnání normálních Merkelových buněk s buňkami Merkelova karcinomu. Na základě těchto a dalších pozorování vznikla hypotéza, že MCC nepochází z diferencovaných Merkelových buněk, nýbrž z pluripotentních kmenových buněk v dermis, které se diferencovaly v endokrinní, respektive neuronální typ (13).

Ačkoliv mají nádory z Merkelových buněk poměrně typickou morfologii, bývá správná diagnóza stanovena jen málokdy pouze na základě klinického obrazu. Také histologické vyšetření ve světelném mikroskopu vyvolává občas diagnostické rozpaky, takže až dvě třetiny případů bývají nakonec správně klasifikovány teprve pomocí imunohistochemického nebo elektronmikroskopického vyšetření. Nádorové buňky jsou malé, monomorfní, s kulatými až ovál-

ními jádry, úzkým pruhem cytoplazmy, početnými mitózami. Histologicky von Gould rozlišuje tři typy MCC: trabekulární, intermediární a malobuněčný/nediferencovaný typ (12).

Trabekulární typ je diferencovaným typem, kde nádorové elementy utvářejí strukturu vzájemně spojených a křížících se trabekul (bývají přirovnávány ke šňůrám perel), což v mikroskopickém obraze vytváří strukturu pseudorozet a pseudoglandulárních formací. Asi 80 % MCC náleží k intermediárnímu buněčnému typu, který sestává ze směsi velkých solidních buněčných hnízd středně velkých buněk a na periferii uložených trabekulárních struktur. Nejmeně častou je forma malobuněčná, histologicky charakterizovaná difúzním nádorovým infiltrátem z malých buněk s variabilní příměsí buněk středně velkých. Ve spodině je většinou patrná invaze nádorových buněk do krevních a lymfatických cév (24). Při imunohistochemickém vyšetření exprimují nádorové buňky charakteristické cytokeratiny 8, 18, 19 a zejména cytokeratin 20. Dále se při imunohistochemickém vyšetření daří prokázat v nádorových buňkách neurosekretorické proteiny jako chromogranin A, synaptophysin, neuron-specifickou enolázu (pozitivita až u 90 % MCC) a N-CAM. Vyšetření elektronovým mikroskopem odhalí v cytoplasmě nádorových buněk membránové struktury odpovídající neurosekretorickým granulám typickým pro Merkelovy buňky a je potřebné všude tam, kde použití imunohistochemických metod nevede k jasnému stanovení diagnózy (24).

Klinický obraz

MCC je typický svým velmi rychlým růstem v průběhu několika týdnů až měsíců. Klinicky se jeví

zpravidla jako tuhý, solidní, polokulovitý, červený až lividně zabarvený, polokulovitě se vyklenující tuber velikosti 1–3 centimetry (obrázky 1 a 2). Mohou se však vyskytovat i plošně ložiskovité formy. V hloubce pod kůží mohou prosvítat bělavé uzly. Povrch je zpočátku při intaktní epidermis hladký, lesklý, s prosvítajícími nepravidelně konfigurovanými angiektáziemi. Sekundárně může dojít k vývinu povrchového vředu, provázeného krvácením a tvorbou krust. Makroskopicky se nádor zdá být dobře ohraničený a homogenní, což je v kontrastu s jeho rozsáhlou mikroskopickou propagací. V obličeji, kde se tyto nádory vyskytují nejčastěji, mohou postihnout až v 50 % tváře a v 10 % víčka, ale běžné jsou též lokalizace na čele, rtech, ušních boltcích a nose. Při růstu na trupu a nebo v gluteální oblasti může nádor imponovat jako hluboko v podkoží uložený uzel barvy kůže, podobající se cystě (16).

Klinická diferenciální diagnóza MCC zahrnuje bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom, maligní nádor z kožních adnex, kožní metastázu, maligní lymfom, keratoakantom, amelanotický melanom, u hluboko uložených nádorů i cystu (27).

Nádor je rozdělován podle pokročilosti nemoci do tří klinických stadií (tabulka 1).

Terapie

V rozporu s klinickým vzezřením dobře ohraničeného nádoru vykazuje MCC často v mikroskopickém obraze rozsáhlou progresi do okolní tkáně, dosahující daleko za makroskopicky patrné hranice. Proto při chirurgickém odstraňování je doporučováno excidovat primární ložisko s bezpečnostním lemem 2 až 3 centimetry, nebo použít Mohsovu metodu mikroskopicky kontrolované excize. Požadavek na dostatečnou šíři bezpečnostního lemu bývá často obtížně technicky realizovatelný právě v oblasti hlavy a krku.

Nehledě na tyto problémy je chirurgická excize s bezpečnostním lemem 2 až 3 centimetry do zdravé tkáně považována za terapii první volby, a to zejména

Tabulka 1. Stadia MCC	
stadium	
I	primární nádor samotný
II	přítomnost lokoregionálních metastáz
III	přítomnost vzdálených metastáz

Yiengpruksawan A. 1991 (32)

Tabulka 2. Nepříznivé prognostické faktory primárního MCC	
Nepříznivé prognostické faktory primárního MCC („high risk tumors“)	
histologický malobuněčný typ	
vyšší počet mitóz	
lymfangioinvasze	
velikost nádoru nad 2 cm	
lokalizace na hlavě, krku nebo trupu	

Helmbold P. et al. 2002 (17)

na u nádorů, které dosud nemetastázovaly do regionálních lymfatických uzlin a nebyly u nich prokázány vzdálené metastázy. Léčba MCC musí být stejně radikální jako je tomu u melanomu (25). Hlavním kritériem je při sestavování léčebného plánu u MCC stadium onemocnění. Na rozdíl od jiných zhoubných nádorů by však i přes pokročilý věk pacienta neměly být činěny výrazné ústupky vůči požadované radikalitě zákroku.

V současné době není lymfatické mapování s detekcí, exstirpací a ultramikrostagingovým vyšetřením sentinelové uzliny standardem léčby MCC. Výsledek vyšetření sentinelové uzliny lze použít pro staging nádoru, dále pak jako vodítko pro cílenou radikální lymfadenektomii nebo pro ozáření eferentních lymfatických cév. Existují studie, které dokazují význam tohoto postupu u všech MCC pro určení správného stadia onemocnění a prognózu pacienta (1, 18).

Stadium I – primární nádor

Terapií volby je včasná a dostatečně široká excize. Probatorní biopsie by měla být vyhrazena jen pro zvláštní případy s ohledem na často až explozivní progresi nádoru po nekompletní excizi (14). Správná diagnóza však bývá jen zřídka stanovena na základě klinického obrazu, takže požadavek dostatečně širokého bezpečnostního okraje je zpravidla realizován až v rámci druhé operace, tedy reexcize.

V návaznosti na chirurgickou léčbu by měla být u vysoce rizikových nádorů (tabulka 2) stejně jako po operaci lokálních recidiv, po excizi s nedostatečně širokým bezpečnostním lemem nebo u nedokonalé excidovaného nádoru vždy provedena následná radioterapie jak nádorového ložiska, tak eferentních lymfatických cest a regionálních lymfatických uzlin.

Kombinace chirurgického odstranění nádoru s radioterapií je i při dostatečně široké primární excizi výrazně preferována, neboť může zvýšit podíl pacientů přežívajících bez recidiv a bez metastazování na 70–80 % (13, 21, 31). Bez radioterapie dochází k lokálním recidivům až v 77 % případů a metastatické šíření do regionálních lymfatických uzlin bývá pozorováno asi v 50 % případů (4). Všeobecně je doporučováno, aby celková dávka při radioterapii dosáhla 45–65 Gy, při frakcionované aplikaci 2 až 2,5 Gy 5x týdně (3).

Stadium II – lokoregionální metastázy

Pokud přistupujeme k nádoru s kurativním záměrem, měla by být upřednostněna radikální chirurgická léčba s regionální lymfadenektomií a adjuvantní radioterapií (17, 31).

Stadium III – vzdálené metastázy

Za přítomnosti vzdálených metastáz jsou naše terapeutické možnosti omezené a operační tera-

Obrázek 1. Lokální recidiva MCC v oblasti pravého ramene u 81leté pacientky



Obrázek 2. Rozsáhlá recidiva MCC za 2 měsíce od primární excize



pie je léčbou paliativní, stejně jako radioterapie s chemoterapií. MCC je možno považovat za nádor chemosenzitivní, avšak jen zřídka chemokurabilní. Chemoterapeutický léčebný protokol se řídí doporučením platným pro malobuněčný bronchiální karcinom. Bývá uplatňována polychemoterapie s kombinací methotrexát, bleomycin, 5-fluorouracil nebo cyclophosphamid (30). Alternativou agresivního vysokodávkovaného léčebného schématu může být, zejména u starších pacientů, podávání nízkodávkovaného etoposidu (9). Někteří autoři doporučují i léčbu octreotidem, analogem somatostatinu (19). Důležitá je léčba symptomatická a suportivní.

Dispenzární péče

Krátce po chirurgickém odstranění primárního nádoru mohou vzniknout lokální recidivy a metastázy v lymfatických uzlinách. Z tohoto důvodu je nezbytné velmi pečlivé sledování pacientů v rámci dispenzární péče. V prvním roce po ukončení primární léčby jsou doporučovány klinické kontroly ve čtyř až šestitýdenních intervalech. Poté lze provádět kontroly čtvrtletně. Minimální délka trvání dispenzární péče je doporučována po dobu pěti let (15).

Při dispenzárním vyšetření je třeba věnovat pozornost inspekci a palpaci operační jizvy, odvodných (eferentních) lymfatických cév a palpaci všech lymfatických uzlin. Sonografické vyšetření představuje výborné doplnění klinické diagnostiky. Současně dispenzární péče by mělo být také pravidelné rtg vyšetření hrudníku jedenkrát ročně a sonografické

vyšetření břicha. V současné době zatím nelze využít dostatečně senzitivního onko-markeru v séru k identifikaci MCC (17).

Prognóza

Ještě před 27 lety byl MCC považován za semi-malignní nádor (29).

V současné době je považován za vysoce agresivní typ rakoviny kůže, vzácněji sliznic. Okolo 30% pacientů je po odstranění nádoru klasickou chirurgickou excizí vystaveno riziku lokální recidivy nebo vývinu intrazitní metastázy, u 50% pacientů se vyvinou metastázy v regionálních lymfatických uzlinách a asi 30% případů je postiženo vývinem vzdálených metastáz (20).

Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách bývají přítomny v době stanovení diagnózy primárního nádoru u 10–30% pacientů. K lokálním recidivám dochází již za 4–8 měsíců, 85–90% všech recidiv se objevuje v průběhu prvního roku po odstranění primárního nádorového ložiska. Lokální recidivy za období delší dvou let bývají naopak popisovány jako raritní. Lokální recidivy, zejména ty, které se vyvinou v období do 8 měsíců po ukončení primární terapie,

jsou stejně jako metastázy v regionálních uzlinách nepříznivým prognostickým faktorem, neboť vedou v mnoha případech ke kaskádovitému vývoji vzdálených metastáz (21). Vzdálenými metastázami jsou postiženy zejména kosti, mozek, játra a plíce. Pětileté přežití je v literatuře uváděno v rozhraní 30–60%, přičemž průměrná délka přežití je 18 měsíců (16).

Prognostická kritéria MCC ve vztahu k histologickým parametrům nádoru jsou uvedena v tabulce 3.

U stadia I je udáváno 5leté přežití 65%, u stadia II a III je to 42% i přes zavedenou léčbu. Lepší prognózu onemocnění mají ženy a pacienti, u kterých bylo zachyceno časně stadium onemocnění (8). Lokalizace primárního nádoru nemá pro prognózu onemocnění význam. Delší přežití je udáváno paradoxně u starších pacientů, ve věku nad 60 let je mortalita 40%, ve věku 40–60 let 53%, u mladších 60% (26).

Závěr

MCC je vzácný nádor s agresivním biologickým chováním, u něhož může být stanovení jak klinické, tak histopatologické diagnózy obtížné, vyžadující

Tabulka 3. Nepříznivá prognostická kritéria MCC ve vztahu k histologickým parametrům (Mott RT. 2004 (23))

Nepříznivá prognostická kritéria MCC
velikost nádoru > nebo = 5 mm
invaze do podkožní tukové tkáně
difúzní způsob růstu
výrazná lymfocytární infiltrace

využití imunohistochemických metod a technik elektronové mikroskopie.

Vzhledem k malému počtu případů a nedostatku randomizovaných studií je problematické léčbu MCC optimalizovat. Primární léčba je chirurgická, adjuvantní léčba radiační a chemoterapie je léčbou paliativní. Prognóza MCC je nejistá a závisí na histopatologickém stadiu nemoci stanoveném na základě radikální operace a správně volené léčbě adjuvantní.

MUDr. Yvetta Vantuchová
Kožní oddělení FNŠP Ostrava
Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: yvetta.vantuchova@fnspo.cz

Literatura

- Akhtar S, Oza K, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 755–767.
- Asioli S, Righi A, Volante M, Eusebi V, Bussolati G. p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110 (3): 640–647.
- Bischof M, van Kampen M, Huber P, Wannemacher M. Merkel cell carcinoma: the role of radiation therapy in general management. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 611–615.
- Boyle F, Pendlebury S, Bell D. Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 315–323.
- Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E et al. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1358–1362.
- Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007; 29 (3): 249–257.
- De Wolf-Peters C, Marien K, Mebis V, Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer* 1980; 46: 1810–1816.
- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Cavanaugh SX et al. Treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27 (5): 510–515.
- Fenig E, Brenner B, Njuguna E, Katz A et al. Oral etoposide for Merkel cell carcinoma in patients previously treated with intravenous etoposide. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 65–67.
- Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (1): 166–169.
- Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 707–712.
- Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Biology of disease: neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1985; 52: 334–353.
- Hartschuh W. The Merkel cell. In: Bereiter-Hahn J, Matoltsy AG, Richards KS Biology of the integument, Vol 2 Vertebrates. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1986; 605–620.
- Hartschuh W (1997) Das Merkelzellkarzinom. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R (Hrsg) Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1997; 489–498.
- Hauschild A, Garbe C, Rademacher D, Christophers E (1997) Der Merkel-Zell-Tumor der Haut. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 753–756.
- Helmbold P, Schröter S, Holzhausen HJ, Hartschuh W, Marsch WC. Merkel cell carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Chirurg* 2001; 72: 396–401.
- Helmbold P, Schröter S, Holzhausen HJ, Dunst J. Merkel-Zell-Karzinom. *Hautarzt* 2002; 53: 652–658.
- Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 518–521.
- Kau RJ, Wagner-Manslau C, Saumweber D, Arnold W. Nachweis von Somatostatinrezeptoren in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches und ihre klinische Bedeutung. *Laryngorhinootologie* 1994; 73: 21–26.
- Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 204–208.
- Meeuwissen J, Bourne R, Kearsley J. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 325–331.
- Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 153.
- Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol* 2004; 31 (3): 217–223.
- Pilotti S, Rilke F, Lombardi L. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 243–254.
- Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, Shin MH, Cheng EWK. Trabecular (merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. *Cancer* 1986; 57: 178–182.
- Shaw JHF, Rumball E. Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991; 78: 138–142.
- Snow SN, Larson PO, Hardy S, Bentz M, Madjar D et al. Merkel cell carcinoma of the skin and mucosa: report of 12 cutaneous cases with 2 cases arising from the nasal mucosa. *Dermatol Surg* 2001; 27 (2): 165–170.
- Tang CK, Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer* 1978; 42: 2311–2321.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107–110.
- Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589–2595.
- Wiesser H, Hartschuh W, Greiner A, Bischof M, Enk A, Helmbold P. Merkel cell carcinoma-clinically often misjudged. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 (30): 1581–1586.
- Yiengpruksawan A, Coit D, Thaler H, Urmacher C et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126: 1514–1519.