

DERİNİN PRİMER NÖRÖENDOKRİN KARSİNOMU
(Merkel Hücreli Tümör)

Dr. Bedri KANDEMİR*
Dr. Havvanur TURGUTALP**

Ö Z E T :

Bu yazımızda 18500 biyopsi materyeli içerisinde saptadığımız bir «Derinin primer nöroendokrin karsinomu» vakasını, literatürde verilen bilgilerin ışığı altında, inceleyerek yayınladık.

Bulgularımız, bu tümörlerin histolojik yapılarının derinin metastatik karsinomları yönünde yanılıya neden olabileceğini ve doğru tanıya histokimyasal özelliklerden yararlanılarak gidilebileceğini göstermiştir.

S U M M A R Y :

Primary neuroendocrine carcinoma of the skin. (Merkel cell tumor).

We presented the clinical, histological and histochemical aspects of a primary neuroendocrine carcinoma of the skin out of 18500 surgical specimens and provided a brief literature survey.

Our findings suggested that histological appearance of this tumor could be confused with metastatic carcinomas of the skin. Definite diagnosis could be made with histochemical characteristics of the tumor.

Polipeptid hormon salgılayan tümörlerin, diğer adıyla APUDOMA'ların özellikle pankreas, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve tiroide geliştiği ve bunların diğer organlara olduğu gibi deriyede metastaz yapabilecekleri bilinmektedir (2, 3). İlk defa

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

1972 senesinde Toker bu tip tümörlerin primer olarak deridede gelişebileceğini göstermiş (7) ve bu tarihten sonra günümüze kadar yüz civarında vaka yayınlanmıştır (8).

Literatür incelendiğinde bu tümörler üzerinde henüz bir görüş birliğine varılamadığı, değişik serilerde değişik klinik, histolojik ve histokimyasal özelliklere yer verildiği görülmüştür (2, 4, 6, 8).

Biz bu yazımızda 18500 biyopsi materyelimiz içerisinde tespit ettiğimiz, bir adet, derinin primer nöroendokrin karsinomu vakasını, bu tümörün henüz aydınlatılamamış olan klinik davranışına, histolojik ve histokimyasal özelliklerine ışık tutabilmek ve derinin primer tümörleri arasında düşünülmesi gerektiğini hatırlatmak amacıyla yayınlamayı uygun bulduk.

VAKA RAPORU :

Ş.H. 72 yaşında erkek hasta. İlk defa, bir sene önce, interskapüler bölgesinin üst bölümünde pembe - kırmızı renkte, sert kıvamlı bir lezyon belirmiş ve daha sonra, kısa bir süre içerisinde, aynı tipteki lezyonlar göğüs duvarında, karında, kollarda ve kollarında ortaya çıkmış.

Yapılan fizik muayenede deri yüzeyinden 0,3 - 0,5 cm. kabarıklık, 0,2 - 0,8 cm. çapta koyu kırmızı - kahve renginde, palpasyonla sert, ağrılı ve bir kısmı kanamalı lezyonların göğüs, karın, sırt, kollar ve gultéal bölgelerde yerleştiği görüldü (Resim 1). Sistemik muayeneler, rutin kan ve idrar analizleri ve karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal bulundu. Akciğer grafilerinde primer yada metastatik bir tümörü düşündürecek görüntü mevcut değildi.

Cerrahi materyelin makroskopik muayenesinde, 1,5x1x1 cm. boyutlarında, bir yüzü deri elipsi ile örtülü ve bu deri elipsi üzerinde 0,5 cm. çapta, deri yüzeyinden 0,4 cm. kabarıklık, kırmızı kahve renginde ve sert kıvamlı tümöral gelişimi içeren bir adet doku parçası izlendi. Kesit yüzünde tümöral gelişimin etraf dokularla olan sınırını belirlemek mümkün olmadı.

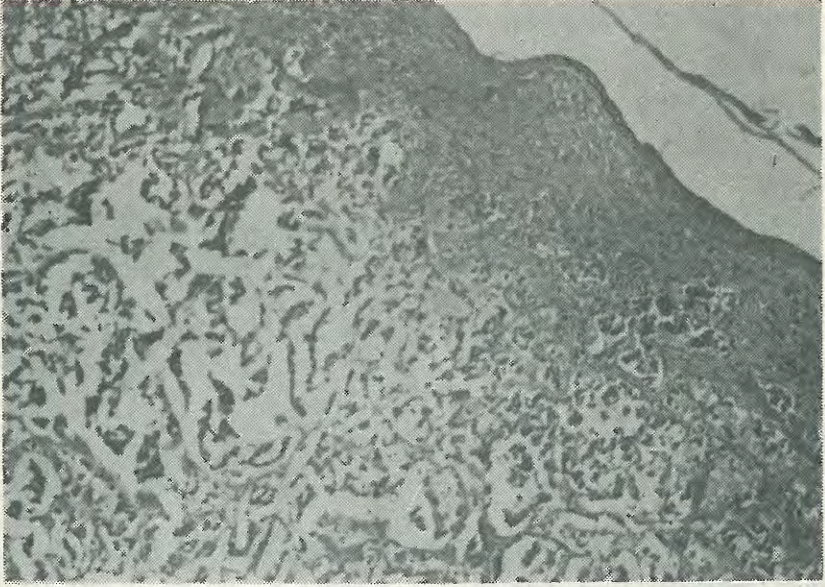


Resim 1 : Göğüs duvarının alt kısmına ve karın duvarına yerleşmiş tümöral lezyonların makroskobik görünümü.

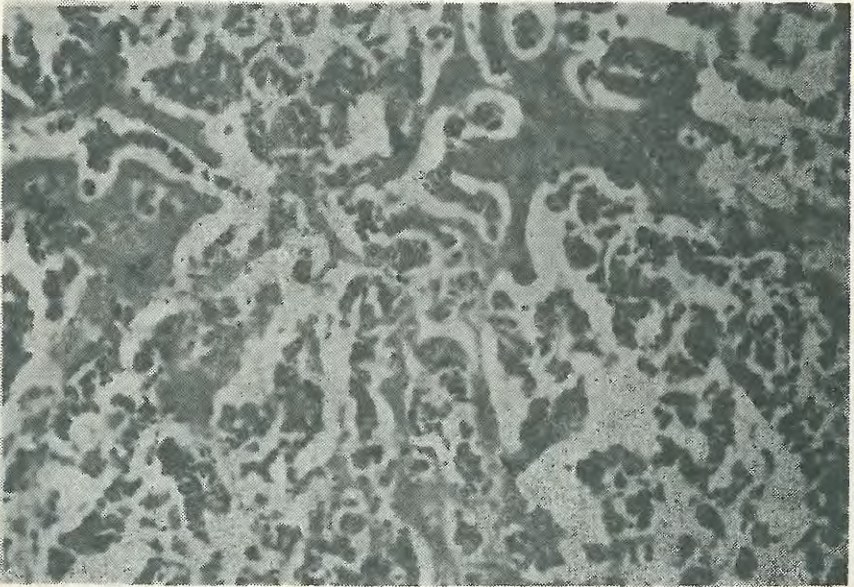
Rutin parafin takibinden sonra hazırlanan kesitlerin Hematoxilen ve eozin boyamalarıyla yapılan incelenmesinde çok katlı yassı epitel ile örtülü doku örneğinde, epitelin hemen altında başlayan ve deri altı yağ dokusuna kadar ilerleyen, hücresel elemanlardan zengin tümöral doku görüldü (Resim 2).

Tümörü oluşturan ve üniform bir görüntü veren hücreler homojen dağılım gösteren kromatinden orta derecede zengin yuvarlak oval çekirdekli ve hafif eozinofilik boyanan ince granüler sitoplazmalı olup deri kollagen bantları arasında tek yada bir kaç sıralı kordonlar, tam oluşmamış rozet dizilimleri ve düzensiz kitleler oluşturmaktaydı. Yaygın infiltrasyona rağmen mitozaya rastlanmadı (Resim 3).

Parafin kesitlerine uygulanan Gomorinin retikülin boyamasında (1) tümör hücrelerinin retikülin liflerinden oluşan alveoler

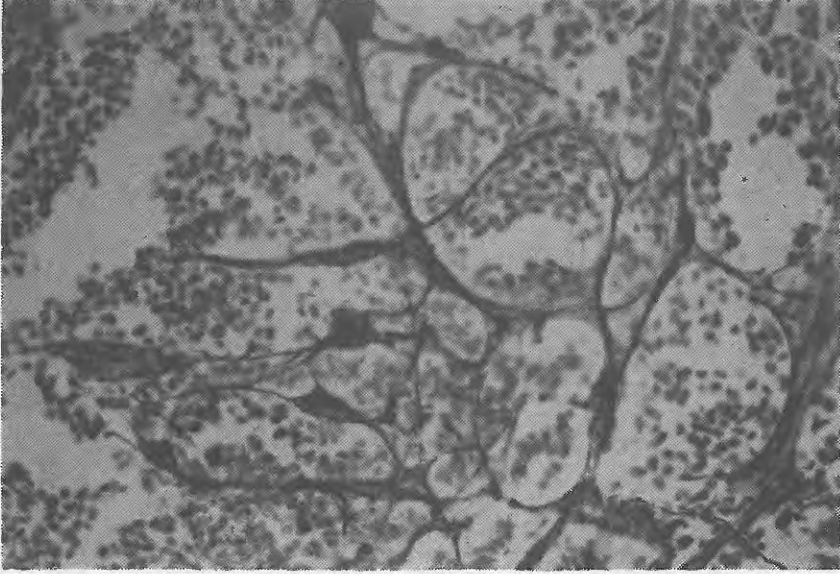


Resim 2: Epitelin hemen altında başlayan ve derinin tüm kalınlığını işgal eden tümöral dokunun mikroskopik görünümü, H x E x 100.



Resim 3: Bu resimde derinin kollagen bantları arasında tek veya birkaç sıralı kordonlar oluşturan tümör hücrelerinin etrafa yaygın bir şekilde infiltre olduğu görülmektedir, H x E x 300.

bir stroma içerisine yerleştiği (Resim 4) ve intrasitoplazmik granüllerin bir kısmının Masson - Fontana tekniğiyle (5) siyah renge boyanarak argirofilik karakter gösterdiği dikkatimizi çekti (Resim 5).

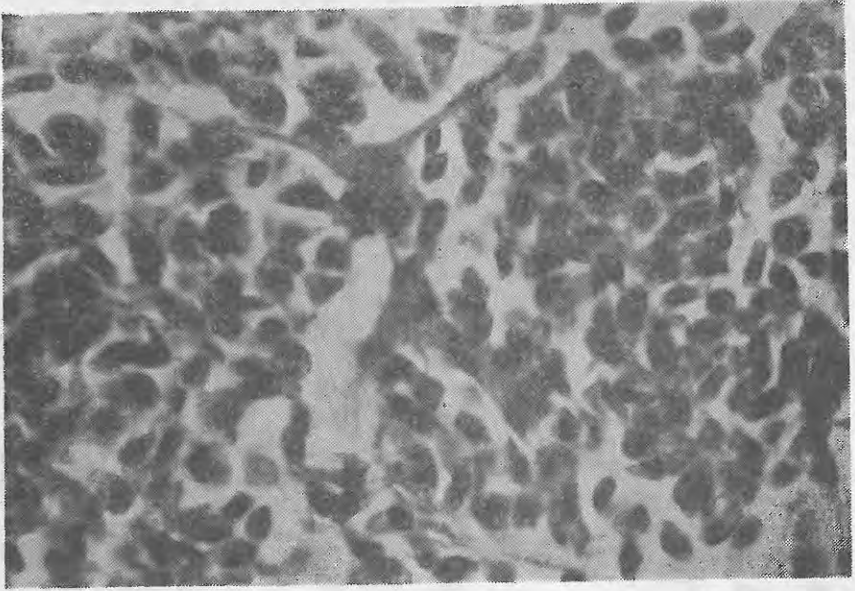


Resim 4 : Düzensiz kitlelerin oluştuğu alanlardan hazırlanan bu resimde tümör hücrelerinin retikülün liflerinden zengin alveoler bir stroma içerisine yerleştiği görülmektedir, Gomori's reticulin method x 300.

TARTIŞMA :

1972 senesinde Tokerin daha önceden bilinmeyen ve derinin tüm kalınlığını kaplayan, geniş veziküler çekirdekli, dar sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu düzensiz trabeküler yapılarla sahip ve bol mitoz içeren beş deri tümörü vakasını «Trebecular carcinoma of the skin» ismi altında yayınlamasından (7) sonra aynı tümör olması muhtemel, değişik klinik davranış ve histolojik yapı gösteren yüz civarında vaka yayınlanmıştır (2, 3, 4, 6, 8).

Tokerin orjinal çalışmasındaki, üç tanesi daha önceden metastatik karsinom tanısı almış, beş vakası karsinoid yönünden incelenmiş ve negatif sonuç alınması üzerine ter bezlerinden geliş-



Resim 5: Masson - Fontana tekniğiyle hazırlanmış bu resimde tümör hücrelerinin intrasitoplazmik argirofilik granüller içerdiği görülmektedir. Masson - Fontana x 650.

miş olabileceği düşünülerek bu görüşü destekleyecek bulgular aranmıştır. Yazar sonuç olarak bu tümörlerin primitif sudoriferöz yapılar oluşturabilen hücrelerden gelişmiş olabileceğini ve bu hücrelerinde erken fetal ter bezleriyle ilgili olduğunu bildirmiştir (7).

1975 senesinde Dijk primer olarak deride yerleşmiş ve karsinoid sendrom belirtileri ele karakterize bir karsinoid tümörü yayınlamıştır. Bundan üç sene sonra 1978 yılında Tang ve Toker derinin trabeküler karsinomu ismiyle yayınladıkları üç vakalarındaki yapının APUD sistem hücreleri ile aynı karakterleri taşıdığını belirterek tümörün melanositlerden kaynaklandığının düşünülebileceğini ancak tümör hücrelerinde melanozom veya premelanozom yapılarının bulunmayışının engel teşkil ettiğini bildirmişler ve gerçek kaynağın nörosekretuar tipte granüller içeren Merkel hücrelerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir (6).

1980 senesinde Peeters ve arkadaşları «Cutaneous Apudoma veya Merkel cell tumor» ismini vererek yayınladıkları beş vakada

histolojik yapının patognomonik olmadığını, amelanotik melanomalara, primer lenfomalarla, lenfoma metastazlarıyla ve karsinom metastazlarıyla karışabilecek yapılar verebildiklerini kaydettikten sonra hücre yapısının APUD sistem hücreleriyle yakın benzerliği olduğunu ve yine APUD sistem karakterlerini taşıyan Merkel hücrelerinden gelişen APUDOMALAR olarak kabul edilmelecinin gerektiğini bildirmişlerdir (4).

1981 senesinde Iwasaki ve arkadaşları 80 yaşında bir hastanın yanığında tespit ettikleri tümörün argirofil granüller içeren küçük indiferansiye hücrelerden oluştuğunu ve ektopik ACTH salgıladığını gözleyerek bu tümörün melanositlerden veya Merkel hücrelerinden gelişmiş nöroendokrin karsinom olduğunun kabul edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (3). Daha sonra 1983 senesinde Wick ve arkadaşları 13 primer nöroendokrin deri karsinomunun özellikle güneş alan deri bölgelerinde geliştiklerini ve lokal rekürrensler, lenf bezi metastazları ve uzak organ metastazlarıyla seyredebileceklerini belirtmişlerdir (8).

Görüldüğü gibi deride primer olarak gelişen ve APUD sistem hücrelerinin bazı karakterlerini taşıyan bu tümörün isimlendirilmesi, biyolojik davranışı, histolojik yapısı, histokimyasal karakterleri ve kökeni hakkında henüz görüş birliğine varılamamıştır (2, 4, 6, 8).

Bizim vakamızda sırtta başlayan lezyonların kısa sürede gövdenin çeşitli yerlerine ve ekstremitelere süratle yayılması tümörün biyolojik davranışının diğer organlarda gelişen APUD sistem tümörlerine oranla daha kötü olduğunu göstermiştir.

Rutin tekniklerle ortaya çıkardığımız histolojik yapıya dayanarak, başlangıçta, vakamızın deride bir karsinom metastazı olduğunu düşündük. Ancak sistemik muayenelerde primer bir odak bulamayınca deride primer olarak gelişmiş bir tümör olabileme ihtimalini araştırdık. Uyguladığımız histokimyasal yöntemlerde retikülün liflerinden oluşan alveoler bir stromanın ortaya çıkması ve tümör hücrelerinin sitoplazmalarındaki granüllerin argirofilik karakterde boyanması üzerine yaptığımız literatür taranmasında vakamızın derinin primer nöroendokrin karsinomuna veya

diğer adiyle Merkel hücreli tümörün karakterlerini taşıdığını gördük. Daha sonra önceki vakalarımızda herhangi bir yanılığa düşüp düşmediğimizi anlamak amacıyla 18500 biyopsi materyelimiz içerisinde yer alan 508 pirimer ve sekonder deri tümörü vakamızı yeniden inceledik. Ancak yayınladığımız bu vakamızdaki, özellikleri hiç bir vakamızda bulamadık.

Literatürden elde ettiğimiz bilgiler ve bizim vakamızda gözlediğimiz bulgular dikkate alındığında derinin pirimer nöroendokrin karsinomlarının histolojik ve histokimyasal özelliklerinin tam belirlenemediğini, vakadan vakaya değişen görüntülerin ortaya çıkabildiğini söylemek mümkündür.

Literatürde derinin pirimer nöroendokrin karsinomları için melanositler ve Merkel hücreleri olmak üzere iki kaynak hücre gösterilmektedir (4, 6). Melanositlerden gelişen tümörlerin karakterlerinin bu tümörde bulunmayışı ve melanozom veya premelanozomların gösterilememiş olması kaynak hücre olabilme olasılığının Merkel hücreleri lehine olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, görüş birliğine varılamamış olmakla beraber, derinin pirimer tümörleri arasında, muhtemelen Merkel hücrelerinden gelişen, nöroendokrin karsinomlarında bulunduğunu ve deri tümörlerini değerlendirirken bu tümöründe göz önüne alınmasının zorunlu olduğunu söylemenin doğru olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- (1) Bradbury, P, Gordon K.: Connective tissues and stains, in Bancroft JD, Stevens A.: Theory and practice of histological techniques, Edinburgh, London and New York. Churchill Livingstone, 1977. P - 110.
- (2) Dijk CV and Seldam REJT: A possible primary cutaneous carcinoid. Cancer, 36: 1016-1020, 1975.
- (3) Iwasaki H, Mitsui T, Kikuchi M, Imai T and Fukushima K: Neuroendocrine carcinoma (Trabecular Carcinoma) of the skin with ectopic ACTH production. Cancer, 48: 753-756, 1981.
- (4) Peeters DC, Marien K, Mebis J and Desmet V: A cutaneous apudoma ar Merkel cell tumor. Cancer, 46: 1810-1816, 1980.

- (5) Stevens A.: Pigments and minerals, in Bancroft JD and Stevens A, Theory and practice of histological techniques. Edinburg, London and New York. Churchill Livinstone, 1977. P-195.
- (6) Tang CK and Toker C.: Trabecular carcinoma of the skin, Cancer, 42 : 2311 - 2321, 1978.
- (7) Toker C.: Trabecular carcinoma of the skin, Arch. Dermatol, 105 : 107 - 110, 1972.
- (8) Wick MR, Goelner JR, Scheithauer BW, Thomas JR, Sanchez NP and Schroeter AL.: Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors). Am. J. Clin. Pathol, 79 : 7 - 13, 1983.