

Ewa Ziółkowska<sup>1</sup>, Elżbieta Pietrusińska<sup>1</sup>, Marta Biedka<sup>1, 2</sup>, Wioletta Weiss-Rostkowska<sup>3</sup>,  
Roman Makarewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Radioterapii 1, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, Uniwersytet im M. Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Uniwersytet im M. Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

## Rak z komórek Merkla — neuroendokryny rak skóry, postępowanie

Merkel cell carcinoma — neuroendocrine carcinoma of the skin, treatment

### Adres do korespondencji:

dr. med. Ewa Ziółkowska  
Oddział Radioterapii I  
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka  
ul. Chałubińskiego 10,  
ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz  
Tel.: +48 (52) 374 33 74  
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl

### STRESZCZENIE

Rak z komórek Merkla (MCC) jest neuroendokrynym nowotworem skóry o bardzo złośliwym przebiegu. Zachorowania są rzadkością i szacunkowo ocenia się je na poziomie 0,23 na 100 tysięcy białej populacji. Większość przypadków występuje w starszym wieku, najczęściej około 69 roku życia. Rak z komórek Merkla najczęściej zlokalizowany jest na obszarach skóry narażonych na ekspozycję słońca. W 50% przypadków dotyczy regionu głowy i szyi oraz w 40% występuje na kończynach. Zwykle objawia się on jako czerwony guzek o gładkiej powierzchni z licznymi teleangiektazjami. W 50% przypadków w momencie rozpoznania obecne są już przerzuty do węzłów chłonnych. Przerzuty odległe stwierdza się przede wszystkim do skóry (28%), wątroby (13%), płuc (10%), kości (10%) i mózgu (6%). W leczeniu raka z komórek Merkla stosuje się radykalną resekcję ogniska pierwotnego wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi, radioterapię i chemioterapię. Metoda leczenia zazwyczaj zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. Według zaleceń w stopniu IA i IB stosuje się leczenie chirurgiczne. W przypadku lokalizacji twarzowszyjnej również zaleca się radioterapię. W stopniu II kojarzy się zabieg chirurgiczny z pooperacyjną radioterapią na obszar zmiany pierwotnej i zajętych węzłów chłonnych. W stopniu III pacjenci kwalifikują się wyłącznie do leczenia paliatywnego. Najczęściej stosuje się chemioterapię, a rola radioterapii w tym stopniu choroby ogranicza się do napromieniania przerzutów w układzie kostnym, mózgu i zaawansowanych krwawiących zmian skórnych.

**Słowa kluczowe:** rak z komórek Merkla, leczenie, radioterapia

### ABSTRACT

Merkel cell carcinoma (MCC) is a very rare form of the skin cancer with an aggressive biological behavior. The annual incidence is estimated to be 0.23 per 100,000 white population. Most cases occur in elderly people, with the average age of presentation being 69 years. MCC occurs most commonly in areas of the body that are exposed to the sun, with 50% occurring in the head and neck region and about 40% occurring in the extremities. MCC typically appears as a red nodule with a shiny surface, often with overlying telangiectasia. Regional nodes are involved in about 50% of the patients. Secondary sites of involvement include the skin (28%), liver (13%), lung (10%), bone (10%), and brain (6%). Wide surgical excision of tumor and regional lymph nodes with chemotherapy and radiotherapy is the treatment of choice and is according to stage of disease. The following are recommendation based on early stage of disease, stage IA and IB should be treated with surgical excision, in localization of head and neck with radiotherapy. Stage II disease, requires excision followed by postoperative radiation to the primary site and for the nodal mass.

The treatment intent in stage III disease is purely palliative and most often requires systemic chemotherapy. Radiation can be used to palliate bony, brain secondary tumours, and to offer palliation with advanced cutaneous deposits that are bleeding.

**Key words:** Merkel-cell carcinoma, treatment, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 141–144

## Wstęp

Rak z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*) jest rzadkim nowotworem skóry o bardzo złośliwym przebiegu, często dochodzi do nawrotu miejscowego i przerzutów do węzłów chłonnych. Komórki, z których pochodzi nowotwór, zostały odkryte przez Merkla w 1873 roku. Według jego badań są to komórki zlokalizowane w naskórku, pełniące u wszystkich zwierząt funkcję pierwotnych receptorów czuciowych zwanych mechanoreceptorami. W 1972 roku Toker po raz pierwszy opisał raka z komórek Merkla. Używając mikroskopu elektronowego, odkrył w komórkach nowotworowych ziarnistości neurosekrecyjne, co zmieniło poglądy badaczy na jego histogenezę. Istnieje też pogląd, że rak z komórek Merkla wywodzi się z pierwotnych skórnych komórek pnia mogących różnicować się do keranocytów lub do receptorów z funkcją neuroendokrynną [1]. Zachorowania na MCC są rzadkością i szacunkowo ocenia się je na poziomie 0,23 na 100 tysięcy ludności. Większość przypadków występuje u osób w starszym wieku, najczęściej około 69 roku życia [2]. Mężczyźni chorują 1,5–2-krotnie częściej niż kobiety. Nowotwór dotyczy najczęściej obszarów skóry narażonych na ekspozycję słoneczną: w 50% jest to region głowy i szyi, w 40% — okolica kończyn. W obszarze skóry głowy najczęstszymi lokalizacjami są powieki i okolice nadoczołowe. Zaobserwowano współzależność MCC z innymi jednostkami chorobowymi, takimi jak choroby reumatyczne czy wrodzona dysplazja naskórka oraz występowanie w stanach niedoborów immunologicznych: po zabiegach transplantacji, u chorych zakażonych wirusem HIV, a także u chorych po przebytej radioterapii [2, 3]. Rak z komórek Merkla często współistnieje z innymi chorobami nowotworowymi: chorobą Hodgkina, B-komórkowym chłoniakiem, przewlekłą białaczką limfatyczną, rakiem piersi, rakiem jajnika, rakiem pęcherza moczowego, rakiem krtani. Morfologicznie MCC występuje w postaci guzka lub czerwonego zgrubienia ze lśniącą, gładką powierzchnią z licznymi teleangiektazjami dookoła ogniska pierwotnego, rzadko występuje kilka zmian. W przeciwieństwie do innych nowotworów neuroendokrynnych objawy endokrynologiczne rzadko stanowią część obrazu klinicznego tej choroby [1]. Szerzy się ona drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Niewielkie zmiany nawet poniżej 20 mm mają zdolność przerzutowania drogą naczyń chłonnych skóry, dając liczne satelitarne guzki. W 50%

przypadków w momencie rozpoznania obecne są już przerzuty w węzłach chłonnych, w 35% występują przerzuty odległe. Najczęściej ogniska rozsiewu obserwuje się w skórze (28%), wątrobie (13%), kościach (10%), mózgu (6%). W mniejszym odsetku występują w szpiku (1,6%), opłucnej (1,6%), trzustce (0,8%), jądrze (0,8%), pęcherzu moczowym (0,8%) i żołądku (0,8%) [4]. Opiswane są też spontaniczne regresje guza pierwotnego nawet w 10–20% przypadków. Odsetek przeżyć rocznych wynosi 88%, 2-letnich — 72%, a 3-letnich — 55% [5]. Mikroskopowo MCC jest rakiem drobnokomórkowym, nisko zróżnicowanym, zbudowanym z drobnych komórek (nieco większych od limfocytów), o skąpej cytoplazmie, okrągłych jądrach z drobnoziarnistą chromatyną. Charakterystyczne są liczne figury podziałów mitotycznych, komórki apoptotyczne i ogniska martwicy, w podścielisku dużo jest naczyń włosowatych. Na preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną wybarwieniu ulegają konglomeraty filamentów pośrednich w postaci kul w pobliżu biegunów jądra komórkowego, diagnostyczne dla tego typu raka. Komórki tego nowotworu wykazują również obecność ziarnistości neurosekrecyjnych. W mikroskopie świetlnym trudno odróżnić tę chorobę od drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaków, guza Ewinga czy niedojrzałego nerwiaka. Dlatego konieczne jest wykonanie badania immunohistochemicznego, w którym stwierdza się dodatnią reakcję na cytokeratynę, chromograninę A, synatopsynę oraz brak reakcji z S 100 i antygenem leukocytów [2]. Dotychczas nie ustalono jednolitej klasyfikacji zaawansowania choroby. Najczęściej stosuje się trzystopniowy podział zaawansowania klinicznego MCC w celu oceny rokowania i ujednoczenia metod leczenia. Przyjęto, że choroba zlokalizowana miejscowo to I stopień (IA — zmiana poniżej 2 cm, IB — zmiana powyżej 2 cm) — w tym stopniu rozpoznaje się 70–80% przypadków. Stopień II to choroba zaawansowana regionalnie — rozpoznaje się ją u 10–30% pacjentów, w stopniu III stwierdza się przerzuty odległe. Pacjentów z MCC w stopniu I i II założenia leczy się w sposób radykalny, a w stopniu III kieruje do leczenia paliatywnego [1].

Do najważniejszych czynników prognostycznych zalicza się:

- stan węzłów chłonnych (rokowanie jest gorsze, jeśli występuje cecha N1);
- rozmiar guza (rokowanie jest gorsze przy guzach powyżej 2 cm);

- lokalizacja guza (rokowanie jest gorsze w przypadku guzów położonych na kończynach);
- płeć (gorszy przebieg choroby u mężczyzn);
- przebyte leczenie promieniami (popromienne uszkodzenie tkanek i naczyń utrudnia wycięcie zmiany z szerokim marginesem onkologicznym);
- wiek powyżej 60 rż.

Przed podjęciem decyzji o leczeniu należy oprócz badania palpacyjnego wykonać badanie ultrasonograficzne zmiany i okolicznego spływu chłonki, tomografię klatki piersiowej, jamy brzusznej, biopsję zmiany. Przed leczeniem wskazana jest limfoscyntygrafia i/lub śródoperacyjna biopsja węzła wartownika, a w wybranych sytuacjach scyntygrafia oraz badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [6]. Należy zaznaczyć, że rak z komórek Merkla jest nowotworem niskozróżnicowanym, co sprawia, że jest wrażliwy na chemioterapię i promieniowrażliwy. Pomimo tego nadal podstawową metodą leczenia jest postępowanie chirurgiczne [7]. W stopniu pierwszym należy wyciąć zmianę z marginesem 2–3 cm. W przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi trudno jest uzyskać tak duży margines. Dlatego najczęściej stosuje się margines 1–2 cm z uzupełniającą radioterapią. W przypadku leczenia chirurgicznego niepowodzenie miejscowe wynosi 39%, a nawrót regionalny dotyczy 46%. Pooperacyjne leczenie promieniami wpływa na lepszą kontrolę choroby. W przypadku zastosowania radioterapii miejscowe niepowodzenie wynosi 26%, a regionalny nawrót występuje w 22% przypadków. U pacjentów w I stopniu zaawansowania choroby 5-letnie przeżycia szacuje się na 64% [1]. W przypadku planowania radioterapii należy do obszaru łoży po guzie dodać 3–5-centymetrowy margines, aby objąć miejscowy spływ chłonki. Dawka całkowita napromienienia metodą teleradioterapii wynosi 46–50 Gy po 2 Gy na frakcję [8]. Należy również zastosować elektywne napromienianie regionalnego spływu chłonki (w 46–76% obserwuje się tam przerzuty, a obecność mikroprzerzutów stwierdza się w 100% przypadków). Chemioterapia w tym stopniu zaawansowania nie jest zalecana [1]. W stopniu II poza chirurgicznym wycięciem zmiany należy usunąć regionalne węzły chłonne, a jako leczenie adjuwantowe stosuje się radioterapię w dawce 50–60 Gy w przypadku zachowanych marginesów. W sytuacji, gdy marginesy są mniejsze niż 3 mm lub dodatkowo, zwiększa się dawkę całkowitą do wartości 60–70 Gy, zaś w niektórych ośrodkach zaleca się chemioterapię [9]. Również w przypadku braku możliwości radykalnego wycięcia guza obowiązuje podwyższenie dawki całkowitej do 60–75 Gy w skojarzeniu z brachyterapią śródtkankową. Ze względu na podobieństwa strukturalne i histologiczne stosuje się te same chemioterapeutyki co w drobnokomórkowym raku płuca: etopozyd z cisplatyną lub karboplatyną, winkrystynę z pred-

nizonem lub bez niego oraz cyklofosfamid z doksorubicyną lub epirubicyną [2, 8]. W stopniu III średnie przeżycie wynosi 9 miesięcy, a leczenie ma charakter typowo paliatywny. Najczęściej stosuje się chemioterapię, a rola radioterapii w tym stopniu choroby ogranicza się do napromieniania przerzutów w układzie kostnym, mózgu oraz owrzodziałych, krwawiących zmian skórnych [1].

Celem pracy jest prezentacja rzadkiego przypadku guza Merkla w II stopniu zaawansowania klinicznego u 71-letniej chorej. Dokonano opisu przebiegu choroby i przedstawiono zastosowany sposób leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii.

## Opis przypadku

Pacjentka od 2001 roku zgłaszała się na okresowe badania profilaktyczne piersi do Centrum Onkologii. W lutym 2002 roku skierowano ją do poradni chirurgicznej z powodu obecnego od 3 miesięcy guzka na lewym przedramieniu. W badaniu palpacyjnym stwierdzono śródskórny guzek, dość twardy o wymiarach 2,5 × 1,0 cm, o nieco sinawym zabarwieniu. U chorej zalecono wykonanie biopsji cienkoigłowej zmiany. W badaniu cytologicznym stwierdzono komórki podejrzanego (*cellulae suspectae*). W maju 2002 roku wykonano wycięcie guzka w warunkach ambulatoryjnych. Wynik badania histopatologicznego potwierdził, że jest to rak z komórek Merkla, zmiana kompletna. Wyniki badania immunohistochemicznego były następujące: wimentyna (–), cytokeratyna MNF (+), chromogranina A (+), synatopsyna (+). Ze względu na otrzymany wynik wykonano badania obrazowe oraz zakwalifikowano chorą do zabiegu poszerzenia marginesu onkologicznego i pobrania węzła wartowniczego. Jednocześnie wykonano badanie ultrasonograficzne dołów pachowych, dołów nadobojczykowych, podobojczykowych oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w celu określenia zaawansowania i wykluczenia rozsiewu. W badaniach nie stwierdzono zmian patologicznych. W dniu 29.05.2002 roku wykonano zabieg. Podczas zabiegu za pomocą sondy służącej do wykrywania promieniowania jonizującego zlokalizowano głęboko w lewej pasze i wycięto węzeł chłonny wielkości fasoli. Z wykonanego badania doraźnego uzyskano wynik ujemny — węzeł odczynowy. Jednak w badaniu pooperacyjnym oceniono węzeł jako przerzutowy: *apudoma malignum metastaticum lymphonoduli*. Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu usunięcia zawartości limfatycznej lewego dołu pachowego. W wykonanym 2 tygodnie później zabiegu wypreparowano 12 węzłów chłonnych, w tym w 2 stwierdzono drobne podtorebkowe przerzuty MCC, niewykraczające poza torebkę węzłów. Po konsultacjach chorą zakwalifikowano do

leczenia chemicznego, a następnie do napromieniania. Od lipca 2002 roku pacjentka rozpoczęła chemioterapię na Oddziale Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy, podano 6 kursów PE (vepesid 16 200 mg *i.v.* przez 3 dni) z karboplatiną (550 mg *i.v.*). W styczniu 2003 roku rozpoczęto radioterapię w Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy. W pierwszym etapie chora otrzymała na obszar dołu pachowego lewego z 2 pól przeciwległych dawkę całkowitą 50 Gy w 25 frakcjach (promienie Co-60), następnie napromieniano bliźnię na lewym przedramieniu dawką całkowitą 6000 R/p w 15 frakcjach (promienie X 200Kv, 20 mA, 0,5 Cu). Leczenie zakończono w marcu 2003 roku. Chora pozostaje pod stałą kontrolą onkologiczną. Ostatnia kontrolna wizyta odbyła się w Poradni Radioterapii, Centrum Onkologii w lipcu 2007 roku. W badaniu przedmiotowym stwierdzono, że bliźna na przedramieniu lewym była gładka, bez cech nawrotu miejscowego. Obwodowe węzły chłonne nie były powiększone. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej oraz dołów pachowych, nadobojczykowych i podobojczykowych nie stwierdzono zmian patologicznych. Zalecono kontrolną wizytę za 12 miesięcy.

### Podsumowanie

Rak z komórek Merkla jest rzadkim nowotworem o bardzo agresywnym przebiegu. Lokalne wycięcie guza bez uzupełniającej radioterapii jest niewystarczające, ponieważ w 73% przypadków dochodzi do wznowy miejscowej, a u 48% chorych obserwuje się uogólnienie choroby. Po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii wznowy lokoregionalne dotyczą tylko 15% pacjentów. Ze względu na łatwe szerzenie się MCC drogą śródskórnych naczyń limfatycznych należy dobrać odpowiednio duży margines przy planowaniu pól do radioterapii [10]. Łoża po guzie powinna być objęta marginesem 3–5 cm, tak aby napromienić lokalny obszar spływu chłonki. U chorych po zabiegu operacyjnym rekomenduje się dawkę

50–55 Gy [10, 11]. W przypadku pacjentów z obecnością guza lub przy braku marginesu onkologicznego zalecana dawka wynosi 60–65 Gy, do rozważenia ewentualne uzupełnienie dawki metodą boostu śródtkankowego do dawki łącznej 70–75 Gy. Rola chemioterapii w leczeniu MCC jest kontrowersyjna i ogranicza się głównie do terapii paliatywnej. Leczenie chemiczne włącza się w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych, nawrotu lokoregionalnego (bez możliwości leczenia chirurgicznego czy radioterapii) oraz w rozsiewie choroby [2, 8]. Odsetek odpowiedzi na leczenie systemowe to 57–59% u pacjentów z przerzutami odległymi i 68–69% dla miejscowo zaawansowanych przypadków [1]. Wybór metody leczenia i kolejność jej zastosowania u chorych na MCC należy ustalić po ocenie stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych.

### Piśmiennictwo

1. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 593–599.
2. Suarez C., Rodrigo J., Ferlito A., Devaney K. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral. Oncology* 2004; 40: 773–779.
3. Bickle K., Glass F., Messina J., Fenske W., Siegrist K. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopatologic and immunohistochemical review. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2004; 23: 46–53.
4. Yamana N., Sueyama H., Hamada M. Cardiac metastasis from Merkel cell skin carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2004; 9: 210–212.
5. Pagella F., Semino L., Corno S., Colombo A., Benazzo M. Merkel cell carcinoma of the auricle. *American Journal of Otolaryngology — Head and Neck Medicine and Surgery* 2005; 26: 324–326.
6. Wassenberg N., Feinmesser M., Schachter J., Fenig E., Gutman M. Sentinel-node guided lymph-node dissection for Merkel cell carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999; 25: 444–446.
7. Chiarelli T., Grant-Kels J., Sporn J., Rezuze W., Whalen J. Unusual presentation of Merkel cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42: 366–370.
8. Dancy A., Rayatt S., Soon C., Ilchystyn A., Brown I., Srivastava S. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2006; 59: 1294–1299.
9. Hendriks S., de Wilde P., Kaanders J., Blokx W., Pooter R., Merckx A. Merkel cell carcinoma: in the oral cavity: A case presentation and review of the literature. *Oral Oncology Extra* 2005; 41: 202–206.
10. Leibel S., Phillips T. *Textbook of Radiation Oncology*. Part 12. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998: 1496–1497.
11. O'Connor W., Brodland D. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1996; 22: 262–267.