

(75)

# Neuroendokrynne nowotwory narządu wzroku – rak z komórek Merkela

## Neuroendocrine tumors of visual system – Merkel cell carcinoma

Heinrich Holak<sup>3</sup>, Ulrich Weber<sup>1</sup>,  
Nikolai Holak<sup>1</sup>, Konrad Donhuijsen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Okulistycznej Kliniki Miejskiej, Braunschweig

Kierownik: prof. dr Ulrich Weber

<sup>2</sup>Z Instytutu Patologii Kliniki Miejskiej, Braunschweig

Kierownik: prof. dr Konrad Donhuijsen

<sup>3</sup>Z Okulistyki w Centrum Lekarskim im. R. Virchowa, Salzgitter

Kierownik: dr Heinrich Holak

**Summary:** Purpose: To describe cases of Merkel cell carcinoma. Belonging to the APUD - system tumors, the highly malignant Merkel cell carcinoma affects in 10% the ocular adnexes, 50-60% of the patients develop a metastasis to the lymph nodes, and the five year survival rate is only 38%. 30% of the tumors recur after one year.

Material and methods: In the last eight years the Merkel cell carcinoma was diagnosed in four patients and was treated by wide resection, radiotherapy and cytostatic drugs. Histological and immunohistological examination was performed.

Results: In three cases the carcinoma was diagnosed in the upper lid and in one case in the eyebrow. Two patients could not be cured. Characteristic is clinical uniform appearance of the tumor as painless, reddish nodule with smooth surface, telangiectatic blood vessels, fast growing and fast leading to metastasis. Furthermore, the histological characteristics of the tumor were found as well as NSE, S100 proteins and neuroendocrine granula, which allow to classify to the APUD - system and to distinguish from the more benign tumors.

Conclusions: As neuroendocrine tumor the Merkel cell carcinoma represents a high malignant tumor in ophthalmology. The certain diagnosis is only made by histological and immunohistological examination. A full - thickness resection followed by radiation, should be performed as soon as possible.

**Słowa kluczowe:** neuroendokrynne nowotwory, rak z komórek Merkela, immunohistopatologia, leczenie - wycięcie, naświetlanie.

**Key words:** neuroendocrine tumors, Merkel cell carcinoma, immunohistology, resection, radiation.

Komórki Merkela, które zlokalizowane są w normalnej skórze, pełnią funkcje neuroendokrynne i zaliczają się do komórek z serii APUD (amine precursor uptake and decarboxilation). W przypadku złośliwienia mogą one prowadzić do rozwoju nowotworów – raków z komórek Merkela, należących do grupy APUD-omów (6,8,11).

Nowotwory te występują w wieku starszym (przeciętny wiek chorych – 75 lat) i charakteryzują się relatywnie dużą złośliwością z przerzutami zlokalizowanymi najpierw w najbliższych węzłach chłonnych (6,11).

W blisko 10% przypadków nowotworów z komórek Merkela występuje lokalizacja na skórze powiek (1,3,11).

Makroskopowy obraz kliniczny nowotworu we wczesnym okresie rozwoju jest dosyć typowy i charakteryzuje się gładką powierzchnią guzka o czerwono-łososiowym zabarwieniu, z wyraźnie rozszerzonymi naczyniami na powierzchni i o homogennej strukturze. Zmiana jest niebolesna, szybko rosnąca i dająca wcześniej (50-60%) przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych (6,8,11).

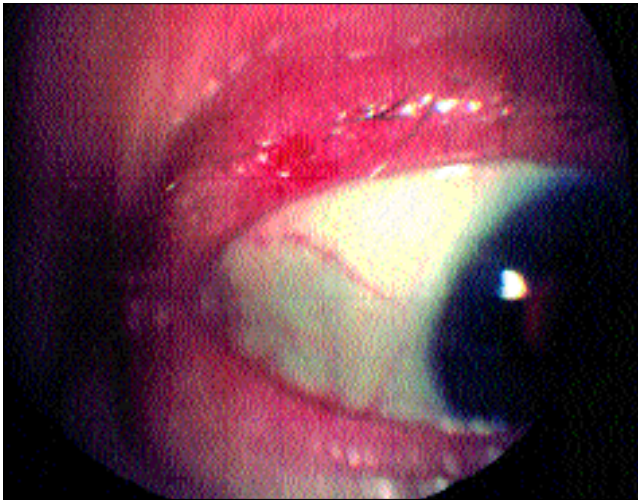
Po stwierdzeniu przerzutów do węzłów tylko u 38% chorych dochodzi do pięcioletniego przeżycia (6,9,16).

Pomimo postępów terapii w ostatnich latach przypadki wznowy występują u 30% pacjentów z rakiem wywodzącym się z komórek Merkela (11).

Rzadkość tego typu nowotworu powoduje, że mimo stosunkowo charakterystycznego wyglądu makroskopowego we wczesnym okresie rozwoju, gdy prognoza co do wyleczenia jest najlepsza, bardzo często zostaje postawione nieprawidłowe rozpoznanie. Leczenie zachowawcze, niestety, prowadzi do rozwoju przerzutów i bardzo złej prognozy co do życia.

### Metodyka i materiał kliniczny

Materiał kliniczny obejmuje porównanie przebiegu rozwoju raka pochodzącego z komórek Merkela u czterech pacjentów z ostatnich ośmiu lat. U chorych tych rozpoznanie zostało postawione na podstawie badania histo- i immunohistopatologicznego.



Ryc. 1. Rana pooperacyjna w trzy tygodnie po usunięciu guzka.  
Fig. 1. Surgical wound 3 weeks after tumor excision.



Ryc. 2. Czerwono-łososiowy guz powieki górnej o wielkości 2,0 x 0,7 cm.  
Fig. 2. Red – salmonic tumor upper lid – 2,0 x, 07 cm.

#### Przypadek 1.

61-letnia chora zaobserwowała przed trzema miesiącami czerwone, guzkowate, niebolesne zgrubienie powieki górnej, które początkowo było leczone przez lekarza domowego jako gradówka. W badaniu klinicznym stwierdzono w części skroniowej górnej powieki twarde guzki o wymiarach 0,5 x 0,3 cm barwy ciemnoczerwonej, z zachowanymi rzęsami i gładką powierzchnią. Skóra w otoczeniu była niezmienną, okoliczne węzły chłonne – niepowiększone. Zastosowano leczenie chirurgiczne, polegające na szerokim usunięciu homogenego, na przekroju masywnego guzka w jednym bloku, z przekroczeniem granicy tarczki. Po odpowiedniej plastycznej adaptacji brzegów rany doszło do szybkiego wygojenia (ryc. 1). Badanie histopatologiczne potwierdziło nasze podejrzenie, że jest to nowotwór zbudowany z komórek Merkela. Stwierdzono naciekanie w gniazdach komórek o strukturze monomorficznej, nabłonkowej, z małą ilością cytoplazmy, o luźnej chromatynie i stosunkowo dużej ilości mitoz (ryc. 6). Badanie histopatologiczne potwierdziło wycięcie guzka w granicach zdrowej tkanki. Pooperacyjna kontrola pacjentki w trzymiesięcznych odstępach przez ponad dwa lata nie wykazała żadnej miejscowej wznowy.

#### Przypadek 2.

U 82-letniego pacjenta rozwinął się bezbolesny, twarde obrzęk górnej powieki w trzy tygodnie po operacji „gradówki”. Przy przyjęciu do kliniki stwierdzono guz wielkości 2,0 x 0,7 cm koloru czerwono-łososiowego, z rozszerzonymi powierzchownymi naczyniami krwionośnymi i zachowanymi rzęsami (ryc. 2). Wykonano usunięcie w jednym bloku zmienionych patologicznie tkanek górnej powieki i odpowiednią plastyczną korekcję. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki raka z komórek Merkela, którego typowe gniazda osiągały obrzeża preparatu histologicznego. W związku z tym ponownie operacyjnie usunięto brzegi powieki wokół przeszczepionych tkanek oraz skierowano pacjenta na radioterapię. Dalsze leczenie zostało jednakże przez pacjenta odrzucone. Według informacji rodziny pacjent zmarł cztery lata po operacji na niewydolność serca bez wznowy nowotworu.

#### Przypadek 3.

86-letni pacjent zgłosił się na leczenie z powodu trwającego ponad dwa miesiące masywnego obrzęku i zaczerwienienia powieki dolnej. Badanie kliniczne wykazało guz w skroniowej części



Ryc. 3. Guz w skroniowej części powieki dolnej o wielkości 2,5 x 1,5 cm z rozszerzonymi naczyniami krwionośnymi i widoczną nekrozą w dolnej części.

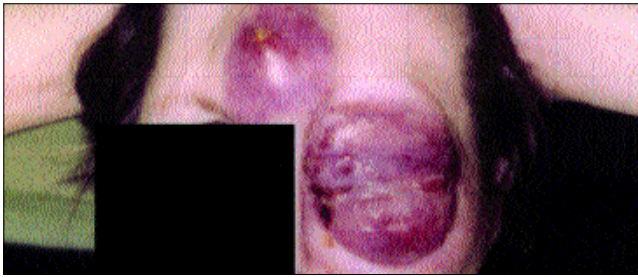
Fig. 3. Tumor in temporal part of the inferior lid – 2,5 x 1,5 cm with visible vasodilatation and necrosis.

powieki dolnej o wielkości 2,5 x 1,5 cm, o sprężystej konsystencji, barwy czerwono-łososiowej, z rozszerzonymi naczyniami krwionośnymi (ryc. 3). Leczenie operacyjne polegało na szerokim usunięciu guza i zaopatrzeniu rany przeszczepem z odtworzeniem tarczki i skóry. Niestety badanie histopatologiczne potwierdzające obraz typowych bełczkowatych struktur raka z komórek Merkela wykazało masywne nacieki nowotworowe drogami limfatycznymi. Ze względu na pogorszenie się stanu chorego musiano zrezygnować z paliatywnej radiacji. Pacjent zmarł po upływie około roku od operacji w wyniku przerzutów.

#### Przypadek 4.

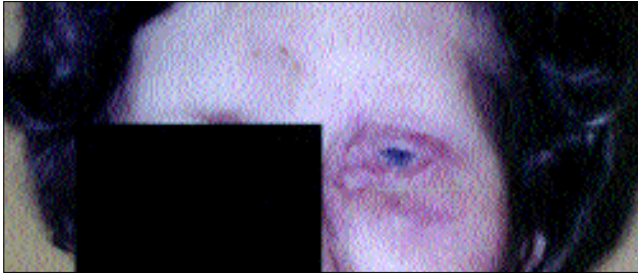
45-letnia pacjentka zgłosiła się na leczenie z powodu wrzodu rogówki oka lewego wywołanego niedomykaniem powiek zmienionych masywnymi naciekami nowotworowymi. Histologicznie potwierdzono nowotwór zbudowany z komórek Merkela. Przed ośmioma miesiącami chora zauważyła niebolesny, czerwony obrzęk nad powieką górną. W miesiąc później guz osiągnął wielkość orze-





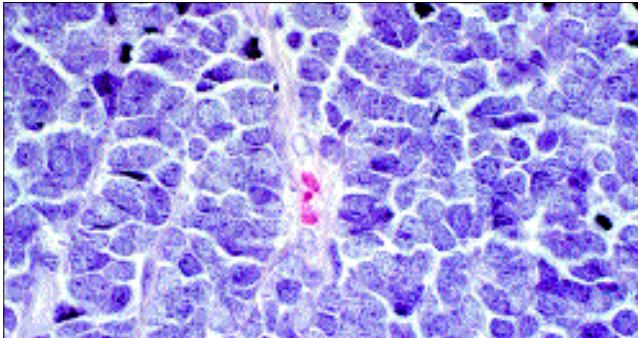
Ryc. 4. Lokalne przerzuty raka z komórek Merkela przy wznowie nowotworu opisanego w przypadku czwartym.

Fig. 4. Local metastases of Merkel carcinoma in case No 4.



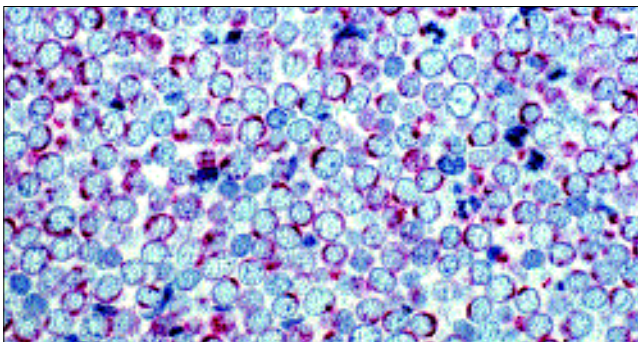
Ryc. 5. Cofnięcie się lokalnych zmian nowotworowych u tej samej pacjentki po zakończonej radio- i chemioterapii.

Fig. 5. Improvement of local changes after radio- and chemotherapy – case No 4.



Ryc. 6. Typowy bełczkowaty układ komórek z monomorficznymi jądrami komórkowymi, dużymi jąderkami i licznymi mitozami w preparacie histopatologicznym raka zbudowanego z komórek Merkela.

Fig. 6. Typical cells picture of Merkel carcinoma. Visible monomorphic nucleus, big nucleids and multiple mitosis.



Ryc. 7. Charakterystyczny, rozłożony ogniskowo odczyn na cytokeratynę w preparacie raka z komórek Merkela. Zwracają uwagę również liczne mitozy.

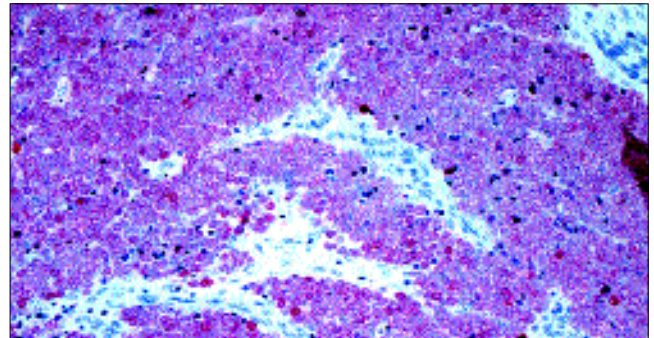
Fig. 7. Characteristic histochemic picture of Merkel carcinoma with cyto-keratin reaction.

cha włoskiego, miał twardą konsystencję i sinoczerwoną barwę. Po przyjęciu do kliniki radykalna operacja guza okazała się niemożliwa, a jedynie ze względu na masywność nacieków uzyskany materiał posłużył do badań immunohistopatologicznych. Po operacji zastosowano łączoną radio- i chemioterapię Carboplatem. Mimo to już pięć miesięcy później doszło do masywnego nawrotu nowotworu w lewej części twarzoczaszki, w zatokach przynosowych, po prawej stronie czołowej oraz w przestrzeni pozagałkowej, co było przyczyną wytrzeszczu gałki ocznej (ryc. 4). Przeprowadzona ponowna radio – i chemioterapia Cisplatiną, Adriblastiną i Vepesidem spowodowała wyraźne cofnięcie się nawrotu nowotworowego (ryc. 5). Sześć miesięcy później doszło jednak u pacjentki do objawów oponowych z napadami drgawek mózgowych. W uzyskanym po punkcji płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono komórki nowotworowe. Pacjentka zmarła w tym samym miesiącu.

### Wyniki

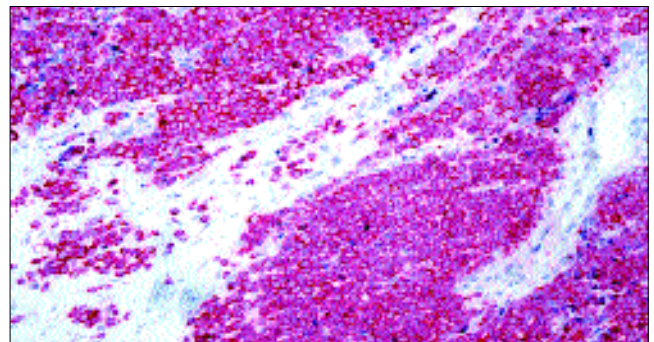
U dwóch kobiet i dwóch mężczyzn w wieku 45-86 lat (średnia 68,5 roku) zdiagnozowano histopatologicznie raka wywodzącego się z komórek Merkela, zlokalizowanego w trzech przypadkach na powiekach i w jednym nad powieką w okolicy brwi. Dwoje ostatnich przedstawionych przez nas pacjentów zmarło w wyniku przerzutów nowotworowych.

Makroskopowy obraz kliniczny wykazywał we wszystkich przypadkach przy ciemnoczerwonym zabarwieniu guza gładką



Ryc. 8. Dodatni odczyn na białek S-100 w bełczkowatych strukturach nowotworu.

Fig. 8. Positive reaction on protein S-100 in Merkel carcinoma.



Ryc. 9. NSE (Neuronowo Specyficzna Enolaza) zlokalizowana typowo w raku wywodzącym się z komórek Merkela.

Fig. 9. NSE (Neuronic Specific Endolaza) typically located in Merkel carcinoma.

powierzchnię z rozszerzonymi naczyniami krwionośnymi, a przy większych nowotworach (przypadek 3. i 4.) – wyraźny podział raka na małe powierzchniowe guzki. Typowe są stosunkowo twarda konsystencja guza oraz homogenny obraz na przekroju.

Histopatologia nowotworu jest typowa w postaci uporządkowanych bełczkowych struktur zbudowanych z zasadochłonnych komórek z niewielką ilością cytoplazmy, dużymi jąderkami i licznymi mitozami – jako wyraz stosunkowo dużej złośliwości (ryc. 6). Różnicowe znaczenie ma wynik badania metodą PAS, w której nie stwierdza się w komórkach nowotworowych produkcji mucyny.

Liczne metody immunohistopatologiczne mogą potwierdzić rozpoznanie. Do najczęściej używanych należą: wykrycie w komórkach nowotworowych NSE (neuronowo-specyficznej enolazy), białka S-100, cytokeratyny i neurofilamentów (ryc. 7-9).

Inwazja nowotworu dotyczy mięśnia okrężnego oka drogami naczyń limfatycznych i później krwionośnymi. Tarcza we wczesnym stadium stanowi pewną barierę rozwoju (przypadek 1.).

W przypadku podejrzenia raka z komórek Merkela w leczeniu konieczne jest usunięcie guza w jednym bloku z zachowaniem min. 5 mm marginesu bezpieczeństwa. U wszystkich naszych pacjentów uzyskany materiał tkankowy przebadano histopatologicznie i immunohistopatologicznie ze zwróceniem szczególnej uwagi na preparaty z zewnętrznych granic bloku. We wczesnym stadium raka z komórek Merkela (przypadek 1.) operacyjne usunięcie guzka z zachowaniem marginesu bezpieczeństwa daje pewność wyleczenia, jak wykazała nasza ponaddwuletnia obserwacja. Również wczesne recydywy nowotworu odpowiednio szeroko resektowane dają stosunkowo dobrą prognozę (przypadek 2.).

Niestety w wypadku infiltracji naczyń limfatycznych komórkami nowotworowymi prognoza pogarsza się dla chorego dramatycznie i pomimo agresywnej radio- i chemioterapii nie osiąga się całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych, lecz jedynie parciemięszną poprawę stanu miejscowego (przypadki 3. i 4.).

## Omówienie

Niekorzystna prognoza nowotworów z komórek Merkela związana jest przede wszystkim z:

- ❖ ich lokalizacją na głowie i szyi,
- ❖ wielkością guza,
- ❖ szybką inwazją naczyniami limfatycznymi,
- ❖ obecnością przerzutów do węzłów w momencie stawiania diagnozy (6,8,11).

Te aspekty wyjaśniają niepowodzenia terapeutyczne u obojga ostatnich pacjentów.

Biorąc pod uwagę, że rak z komórek Merkela daje wczesne przerzuty drogami limfatycznymi, zdaniem większości autorów powinno się łączyć usunięcie guza w marginesie zdrowych tkanek z radioterapią (3,9,10,13,15,16).

Im później nastąpi postawienie diagnozy, tym gorsze są wyniki leczenia pomimo dodatkowej kombinacji z chemioterapią.

W chemioterapii (2) stosowane są dzisiaj: Carboplat (Carboplatin), Cisplatin, Adriblastin (Doxorubicin), Vepesid (Etoposid). Niestety wszystkie te preparaty w uogólnionym stadium nowotworowym mają tylko charakter paliatywny (6,11,16).

Dyskusyjne są chirurgiczne usuwanie okolicznych węzłów chłonnych, które przeprowadzono również po stwierdzeniu przerzutów (6), oraz pierwotna radiacja jako jedyna metoda leczenia przy wznowie guza (4).

Bardzo ważnym aspektem są, ze względu na recydywy nowotworu, częste okresowe kontrole (12).

W odróżnieniu guza od stanów zapalnych (np. gradówki) pomaga nacięcie jego powierzchni i lupowa (albo lepiej mikroskopowa) ocena przekroju bełczkowego guza. Trudniejsze jest różnicowanie z nowotworami limfatycznymi, niektórymi formami czerniaka, rakami gruczołowymi albo guzami przerzutowymi (1,3,5,8,9,11,12). W tych przypadkach decyduje badanie histo- i immunohistopatologiczne, które opiera się na bardzo typowych wymienionych już markerach (6,8,11,12,13). Ścisła przynależność nowotworów z komórek Merkela do grupy APUD-omów potwierdza obecność w neurosekrecyjnych komórkach takich neuropeptydów, jak: VIP, kalcytonina, somatostatyna albo ACTH (6-8,13-15).

## Wnioski

1. Tylko wczesne rozpoznanie nowotworu z komórek Merkela zapewnia wyleczenie.
2. Leczenie zaawansowanych nowotworów z komórek Merkela obecnie dostępnymi metodami radio- i chemioterapii powoduje wyraźną, ale niestety krótkotrwałą poprawę stanu chorobowego.
3. Choć nowotwór z komórek Merkela ma charakterystyczne cechy makroskopowe, może być rozpoznany tylko na podstawie badań histo- i immunohistopatologicznych.
4. Nasze przypadki służą do standaryzacji leczenia nowotworów z komórek Merkela.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Fawcett I. M., Lee W. R.: *Merkel cell carcinoma of the eyelid*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1986, 124, 330-335. 2. George T. K., di Sant Agnese P. A., Bennett J. M.: *Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma*. Cancer, 1985, 56, 1034-1038. 3. Hamilton J., Levine M. R., Lash R., Koenigsberg A.: *Merkel cell carcinoma of the eyelid*. Ophthalmic Surg., 1993, 24 (11), 764-769. 4. Hocht S., Wiegel T.: *Primäre Strahlentherapie eines rezidivierenden Merkel – Zell – Karzinoms des Lides*. Strahlenther. Onkol., 1998, 174 (6), 311-314. 5. Jones C. S., Tying S. K., Lee P. C., Fine J. D.: *Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne*. Arch. Dermatol., 1988, 124, 110-113. 6. Kivela T., Tarkkanen A.: *The Merkel cell and associated neoplasm in the eyelids and periocular region*. Surv. Ophthalmol., 1990, 35, 171-187. 7. Leong A. S. -Y., Phillips G. E., Pietrese A. S., Milos J.: *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, 35, 395-399. 8. Lieb W., Moll R., Rumpelt H. J.: *Merkelzellkarzinom des Oberlids*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1987, 190, 511-513. 9. Marshmann W. E., Mc Nab A. A.: *Merkel cell tumor occurring simultaneously in the upper and lower eyelids*. Aust. N. Z. J. Ophthalmol., 1996, 24 (4), 377-380. 10. Okamoto O., Yoshizawa M., Takayasu S., Yakoyama S.: *Merkel cell carcinoma: report of three cases*. J. Dermatol., 1998, 25 (1), 45-50. 11. Rohrbach J. M., Lieb W. E.: *Merkel – Zell – Karzinom*. [In:] Lieb W. E., Rohrbach J. M. (Hrsg): *Tumores des Auges und seiner Adnexe*, Schattauer, Stuttgart, New York, 1998, 55-56. 12. Rubsamen P. E., Tanenbaum M., Grove A. S., Gould E.: *Merkel cell carcinoma of the eyelid and the periocular tissues*. Am. J. Ophthalmol., 1992, 113 (6), 674-680. 13. Sibley R. K., Dahl D.: *Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. II. An immunocytochemical study of 21 cases*. Am. J. Surg. Pathol.,



1985, 9, 109-116. 14. Sibley R. K., Dehner L. P., Rosai J.: *Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases*. Am. J. Surg. Pathol., 1985, 9, 95-108. 15. Silva E. G., Ordonez N. G., Lehago J.: *Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin*. Am. J. Clin. Pathol., 1984, 81, 558-562. 16. Soltau J. B., Smith M. E., Cluster P. L.: *Merkel cell*

*carcinoma of the eyelid*. Am. J. Ophthalmol., 1996, 121 (3), 331-332. Praca wygłoszona na 98. Zjeździe Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) w Berlinie. Przygotowanie i opracowanie wersji polskiej: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Praca wpłynęła do Redakcji 20.03.2003 r. (244).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr Heinrich Holak  
Gemeinschaftspraxis der Augenärzte  
Im. Rudolf – Virchow – Arztehaus  
Heckenstrasse 48  
38226 Salzgitter

## SEKCJA JASKRY POLSKIEGO TOWARZYSTWA OKULISTYCZNEGO

zawiadamia, że

# IV SYMPOZJUM JASKRY

będzie organizowane  
w dniach 15-17, 04. 2004 r. we Wrocławiu

### TEMATY GŁÓWNE

1. PATOGENEZA NEUROPATII JASKROWEJ
2. POSTĘPY ZACHOWAWCZEGO LECZENIA JASKRY
3. POSTĘPY W LECZENIU CHIRURGICZNYM JASKRY

**UWAGA:** Sesje naukowe IV Sympozjum Jaskry w dniach 16 i 17.04.2004 r. składać się będą z wykładów programowych zaproszonych badaczy polskich i zagranicznych.

**WSZYSTKIE PREZENTACJE ZGŁOSZONE PRZEZ POZOSTAŁYCH UCZESTNIKÓW BĘDĄ PRZEDSTAWIONE WYŁĄCZNIE W FORMIE PLAKATU LUB FILMU.**

Komitet Organizacyjny informuje PT Autorów, iż obszerne streszczenia ww. prezentacji zostaną opublikowane w suplemencie do „Kliniki Ocznej”, dostępnym już w czasie Sympozjum.

Streszczenia należy przygotować  
w formie przewidzianej regulaminem „Kliniki Ocznej” wg poniższego wzoru:

1. Autor (autorzy). 2. Tytuł w jęz. polskim i angielskim. 3. Miejsce pracy autora w jęz. polskim i angielskim. 3. Słowa kluczowe i krótka treść w jęz. angielskim. 4. Zasadnicza treść w jęz. polskim przedstawiająca cel pracy, materiał, metodę, wyniki, wnioski (może zawierać tabele i ryciny). 5. Piśmiennictwo. 6. Adres do korespondencji. 7. tel./fax, e-mail.

Całość nieprzekraczająca wraz z tabelami i rycinami 4 stron tekstu pisanego czcionką Times New Roman o wielkości 12 p. należy przysyłać na piśmie i dyskietce lub CD (Word 6.0)

**w nieprzekraczalnym terminie do dnia 15 stycznia 2004 r. równocześnie do:**

1. Sekretariatu Naukowego: Katedra Okulistyki AM, ul. Chałubińskiego 2a, 53-368 Wrocław, tel./fax (0 prefiks) 71 328-16-23, e-mail: glaucoma@okulist.am.wroc.pl
2. Redakcji „Kliniki Ocznej”, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa.

**UWAGA: STRESZCZENIA PREZENTACJI PUBLIKOWANE W SUPLEMENCIE DO „KLINIKI OCZNEJ” BĘDĄ RECENZOWANE, A PO PRZYJĘCIU DO DRUKU UZYSKUJĄ PUNKTACJĘ KBN ZALICZAJĄCĄ JE DO DOROBKU NAUKOWEGO AUTORÓW.**