

Neuroendocrin carcinoma cutan áttéte az arcon

Cutaneous neuroendocrine carcinoma metastasis on the face

GURZÓ LILLA ANNA DR.¹, KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, TÍMÁR BOTOND DR.²

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
Budapest, Magyarország¹,
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, Magyarország²

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrön jelentkező malignus tumorok diagnosztikája, kezelése az onkodermatológiai ellátás szerves része. Az arcon előforduló neoplasiák lehetnek primer bőrtumrok, belszervi malignus folyamatok cutan metastasisai, cutan lymphomák és pseudolymphomák, ritkán sarcomák.

A szerzők egy 88 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél az arci régióban rapid növekedést mutató tumor jelentkezett, mely klinikailag mind primer bőrtumor, mind belszervi neoplasia cutan metastasisának lehetőségét is felvetette. A pontos diagnózis felállításához szövettani, illetve immunhisztokémiai analízis történt, mely neuroendocrin carcinoma cutan metastasisát igazolta.

Kulcsszavak:
neuroendocrin carcinoma - cutan áttét -
arci lokalizáció

SUMMARY

The diagnosis and treatment of malignant tumours in the facial area is an important part of oncodermatology practice. Tumours of this site can be primary skin tumours, cutaneous metastases of malignant neoplasms of certain internal organs, cutaneous lymphomas, pseudolymphomas, rarely sarcomas.

The authors report the case of an 88-year old male patient who presented with a rapidly growing tumour in the facial area. The clinical presentation suggested a primary skin tumour or a cutaneous metastasis of a neoplasm of an internal organ. The histological examination and immunohistochemical analysis showed neuroendocrine differentiation: cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma with chromogranin A, synaptophysin, CD 56, CD 117 positivity.

Key words:
neuroendocrine carcinoma - cutaneous
metastasis - facial area

Esetismertetés

A 88 éves férfibeteg anamnézisében évek óta ismert és kezelt hypertonián kívül érdemi megbetegedés nem szerepelt. Elmondása szerint egy éve észlelte az arc jobb oldalán vérvékeny seb jelentkezését, mely az utóbbi 1 hónapban hirtelen növekedésnek indult.

Háziorvosa 2014 augusztusában a Szent Imre Kórház fül-orr-gégészeti ambulanciájára utalta, ahol a vérvékeny terimből szövettani mintavétel történt (II. sz. Patológiai Intézet). A szövettani vizsgálat kissejtes karakterű tumort véleményezett, felvetette kissejtes tüdőcarcinoma cutan metastasisának lehetőségét. Mellkas-, illetve arcröntgen vizsgálata kóros eltérést nem mutatott, pulmonológus mellkas CT elvégzését javasolta, melyre a beteg nem ment el.

2014 szeptemberében jelentkezett klinikánkon, a jobb arcfélen a temporalis és zygomaticus régióra is kiterjedően kb. 10x15 cm-es, exophyticus, livid-erythemás, infiltrált, vérvékeny, részben pörkkel és varral fedett tumort észleltünk (1., 2. ábra). Dermatoszkópos vizsgálattal bizarr morfológiájú, aberráns erek, lividvörös úrok voltak láthatóak, melanocyaer eredetre utaló pigmenthálót, csíkokat,

rögöket nem láttunk. A klinikai kép alapján Merkel-sejtes carcinoma, B-sejtes lymphoma, basalioma lehetősége is felmerült, de belszervi tumor cutan metastasisát sem lehetett kizárni, ezért ismételt biopszia után a szövettani vizsgálatot immunhisztokémiai analízissel egészítettük ki.

Szövettani vizsgálata hematoxin-eozin festéssel dermist infiltráló, sejtűs tumorszövetet mutatott, a tumorsejtek jellemzően kis méretűek, kerek, basophilak, minimális cytoplasmájúak, továbbá helyenként a sejtek között eosinophil, acellularis anyag volt látható (3., 4. ábra).

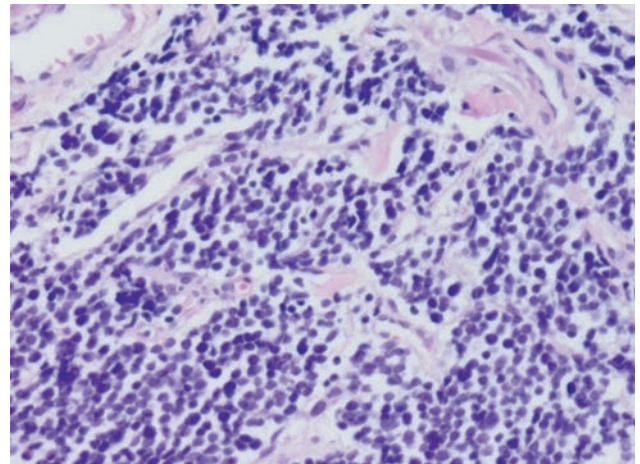
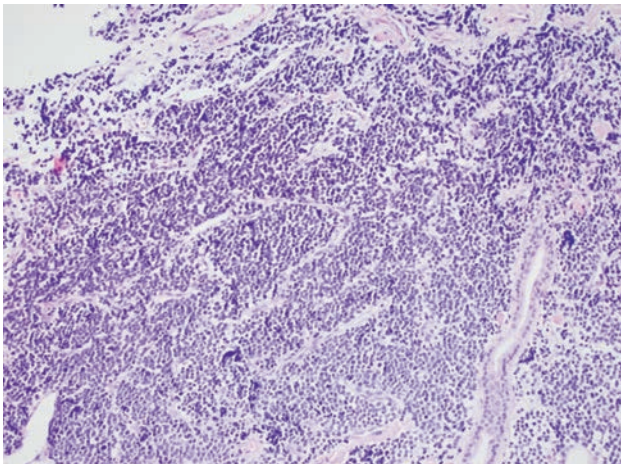
Immunhisztokémiai analízis során intenzív pozitivitás volt megfigyelhető pancytokeratinnal, CD56-tal, CD99-cel, CD117-tel, gyenge pontszerű pozitivitás Chromogranin A-val, synaptophysinnal, továbbá negativitás CK20-szal, CD20-szal, LCA-val, PAX5-tel, CD5-tel, CD79a-val, CD3-mal, cyclin-D1-gyel, TTF1-gyel, TdT-vel.

A CK-20 negativitás kizárta a klinikum alapján felmerült Merkel-sejtes carcinoma, a CD20 és CD79 negativitása a B-sejtes lymphoma, míg a CD3 és CD5 negativitása a T-sejtes neoplasia lehetőségét. A chromogranin-A, synaptophysin, CD56, CD99, CD117 pozitivitás a neuroendocrin eredetet támasztotta alá (3, 4,



1., 2. ábra

A jobb arcfélen a temporalis és zygomaticus régióra is kiterjedően kb. 10x15 cm-es, exopyticus, livid erythemás, infiltrált, részben vérző, részben pörkkel fedett tumor



3., 4. ábra

Dermist infiltráló sejtdús tumorszövet, kis méretű, kerek, basophil, minimális cytoplasmájú tumorsejtek, helyenként a sejtek között eosinophil, acellularis anyaggal. HE 250x, 400x

5, 13, 20). A szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat alapján a patológus kissejtes neuroendocrin carcinoma cutan metastasisát véleményezte.

Kivizsgálása során laboratóriumi leletei közt elevált LDH szinten kívül érdemi eltérés nem mutatkozott, kétirányú mellkasröntgen vizsgálata továbbra sem igazolt kóros eltérést, fej-nyaksebészeti konzílium a kuratív sebészi ellátását nem találta kivitelezhetőnek. Hasi, kismedencei, nyaki, axillaris és inguinalis ultrahang

vizsgálatok kifejezett diffúz májlaesiót, továbbá a jobb supraclavicularis régióban secunder folyamat (több megbomlott erezettségű, echoszegény nyirokcsomó 5-16 mm nagyságban) jelenlétét igazolta.

A primer folyamat tisztázása céljából további kivizsgálást tervezünk, melybe a beteg nem egyezett bele, kontroll vizsgálatra nem jelentkezett. 2 hónappal később ismételt megkeresésünk során értesültünk arról, hogy betegünk otthonában exitált, sectio nem történt.

Megbeszélés

Az arcon számos malignus folyamat kialakulhat; a krónikus napfényexpozíció következményeként a malignus bőrtumorok közül leggyakrabban basaliomát, spinaliomát, de nem ritka, hogy lentigo malignát, illetve lentigo maligna talaján kialakult lentigo melanoma malignumot látunk. Továbbá e lokalizációban a melanoma malignum egyéb klinikai variánsai, ritka bőrtumorok, pl. Merkel-sejtes carcinoma is előfordulnak számos praemalignus és benignus lézió mellett (1. táblázat) (2). A hajás fejbőrre és arci ré-

gióra belszervi neoplasiák is adhatnak cutan metastasist. Ritka, hogy a bőrattét az első klinikai jel, azonban gyakoribb, hogy egy ismert tumor ad bőrmestastasist (1, 3, 15, 16, 17, 18, 19). A feji lokalizációban jelentkező, cutan metastasist adó belszervi tumorokat, illetve a cutan metastasis előfordulási gyakoriságát a 2. táblázatban tüntetjük fel (1, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Az arcon és hajás fejbőrön előforduló daganatok differenciáldiagnosztikája a nagyfokú heterogenitás miatt sokszor nem könnyű feladat (1. táblázat). Esetünkben az arci lokalizációban jelentkező carcinoid tumor cutan metastasisa, mint első diagnosztikai

Benignus bőrtumorok	
<i>Cysták</i>	<i>Faggyúmirigy daganatok</i>
Epidermalis cysta	Sebaceous hyperplasia
Trichilemmalis cysta	Sebaceous adenoma
Vellus haj cysta	
Apocrin cystadenoma/hidrocystoma	<i>Kötőszöveti eredetű tumorok</i>
Eccrin cystadenoma/hidrocystoma	Fibroma molle
Steatocystoma multiplex	Dermatofibroma
	Papula fibrosa nasi
<i>Hámeredetű tumorok</i>	Fibromatosisok
Keratosis seborrhoica	Angiofibromák
Keratoacanthoma	
Világossejtes acanthoma	<i>Éreredetű bőrtumorok</i>
Nagysejtes acanthoma	Pyogen granuloma
Warty dyskeratoma	Epitheloid haemangioma
	Haemangioma
<i>Bőrfüggelék daganatok</i>	Senilis/cherry angioma
Trichoblastoma	Lymphangioma circumscriptum
Trichoepithelioma	
Pilomatricoma	<i>Izomeredetű benignus tumorok</i>
Desmoplasticus trichoepithelioma	Leiomyoma
Trichilemmoma	Harátcsíktolt izom hamartoma
Trichoadenoma	
Trichofolliculoma	Praecancerosisok és in situ carcinomák
Pilar sheath acanthoma	Keratosis solaris/actinicus keratosis
Invertált follicularis keratosis	Morbus Bowen
Trichodiscoma	Lentigo maligna
<i>Egyéb</i>	Malignus bőrtumorok
Solaris lentigo	Basalioma
Benignus lichenoid keratosis	Spinalioma
Lipoma	Melanoma malignum
Cutan myxoma	Merkel sejtes carcinoma
Melanocytás naevusok	Függeléktumorok:
Naevocytás naevusok	Trichoepithelialis vagy tricholemmalis carcinoma
Vascularis malformációk	Porocarcinoma
Neurofibroma	Faggyúmirigy carcinoma
	Dermatofibrosarcoma protuberans
<i>Verejtékmirigy eredetű daganatok</i>	Cutan angiosarcoma
Cylindroma	Cutan lymphomák és pseudolymphomák
Syringoma	
Eccrin poroma	
Világossejtes (clear cell) hidradenoma	
Syringocystadenoma papilliferum	
Eccrin spiradenoma	
Chorioid syringoma	
Moll-mirigy adenoma	

1. táblázat

Az arcon és hajás fejbőrön előforduló benignus, praemalignus és malignus léziók

Belső szervek tumorok cutan metastasisai	
Primer folyamat	Cutan metastasis előfordulási gyakorisága (%)
Emlő carcinoma	69%
Colon carcinoma	9-19%
Gyomor carcinoma	1-6%
Endometrium carcinoma	1%
Tüdő carcinoma	4-24%
Vesesejtes carcinoma	3,30%
Neuroendocrin carcinoma	<1%
Ovarium carcinoma	4%
Cervix carcinoma	<2%
Szájüreg carcinoma	12%
Mellékvese carcinoma	<1%
Prostata carcinoma	<1%
Pancreas carcinoma	0,48%
Hepatocellularis carcinoma	<2%

2. táblázat

Az arcon és hajás fejbőrön jelentkező, cutan metastasist adó belső szervek tumorok, illetve a cutan metastasis előfordulási gyakorisága

pont extrém ritka entitás, tekintettel arra, hogy a carcinoid tumorok a ritka malignus kórképek közé tartoznak.

A carcinoid tumorok (NET – neuroendocrin tumorok) ritka, lassan növekvő, rendszerint a daganat felismerésekor már áttétekkel bíró, a neuroendocrin rendszerből kiinduló neoplasiák. Heterogén daganatok eltérő megjelenéssel, biológiai viselkedéssel. Kiinduló sejtjeik a neuroendocrin sejtek, melyek jellemzője, hogy különféle peptideket és neuroaminokat szekretálnak és tárolnak. Túlnyomó többségük hormonálisan inaktív, tüneteket nem okoz, azonban töredéküknél a termelt bioaktív anyagok jellegzetes tünetegyüttes, carcinoid szindróma kialakulását okozzák. A WHO 2010-es kritériumrendszere szerint az osztályozásuk alapja az anatómiai elhelyezkedés, differenciáció és klinikai megjelenés (3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 21).

A tumorok anatómiai elhelyezkedése alapján két fő lokalizáció jellemző: gastrointestinalis és pulmonalis lokalizáció, ugyanis ezek a daganatok általában a gastroenteropancreaticus rendszerből (GEP-NET), illetve a bronchusokból, tüdőből indulnak. Érinthetnek továbbá számos belső elválasztású mirigyet (pl. pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, mellékvese stb.), a perifériás idegrendszert, urogenitalis traktust (3, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 21).

A klasszifikáció második szempontja a differenciáció: jól differenciált NET sejtek nagy mennyiségű secretoros granulummal rendelkeznek, ennek megfelelően számos neuroendocrin markerük van, míg az alacsonyán differenciált tumorok limitált biomarker expressziót mutatnak. Főbb biomarkerként a chromogranin-A, neuronspecifikus enoláz (NSE) és synaptophysin emelendők ki (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 21).

A klinikai megjelenés tekintetében funkcionális (szekretoros tulajdonságú, tüneteket okozó: carcinoid szindróma) és nem funkcionális (szekretoros tulajdonsággal nem rendelkező, azonban tüneteket közvetve jelenléte és adott esetben metastasis képzése révén okozó) NET-eket különböztethetünk meg. A funkcionális NET-ekre

jellemző a carcinoid szindróma, mely alatt azon klinikai tünetek összességét értjük, amelyek nem elsősorban a tumor tömegével magyarázhatóak, hanem a tumor által termelt bioaktív anyagok távoli hatásával (3, 8, 9, 10, 11, 12, 21). Azonban a legtöbb neuroendocrin tumor nem termel olyan hormont, ami panaszokat okozó tünettel jár, ilyenkor rendszerint a daganat szövettani vizsgálata, immunhisztokémiai analízis perdöntő.

Esetünkben a neuroendocrin carcinoma első tünete az arci lokalizációban jelentkező cutan metastasis volt. A primer folyamat tisztázására irányuló kivizsgálást bár elindítottuk, betegünk együttműködésének hiányában komplettálni nem tudtuk.

Az arcon és hajás fejbőrön jelentkező gyorsan növekvő, vérzékeny képletek minden esetben felvetik malignitás gyanúját, azonban a pontos diagnózis tisztázásához a rutin hematoxin-eozinnal végzett szövettani vizsgálaton túl egyéb módszerek – így az immunhisztokémiai vizsgálatok – is szükségesek lehetnek.

A ritka faciális régióban kialakult carcinoid tumor cutan metastasisának bemutatásával a szerzők az arci és fejbőri lokalizációban jelentkező daganatok differenciáldiagnosztikai nehézségeire szeretnék felhívni a figyelmet, továbbá az immunhisztokémiai analízis elvégzésének fontosságára, mely esetükben nélkülözhetetlennek bizonyult az egzakta diagnózis felállításában.

IRODALOM

- Schwartz R. A.: Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* (1995) 33, 161-182.
- Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É. és mtsai.: *Bőrgyógyászat és venerológia.* 2014.
- DeLellis R. A.: The neuroendocrine system and its tumors. *Am J Clin Pathol* (2001) 115 (Suppl 1), 5-16.
- Heath M., Jaimés N., Lemos B. et al.: Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58, 375-381.
- Lin X., Saad R. S., Luckasevic T. M. et al.: Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasm of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* (2007) 15, 407-414.
- Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D. et al.: The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: a review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* (2010) 39(6), 707-712.
- Tan E. H., Tan C. H.: Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin. Oncol.* (2011) 2(1), 28-43.
- Klöppel G.: Oberdorfer and his Successors: From carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* (2007) 18, 141-144.
- Dolcetta-Capuzzo A., Villa V., Albarello L. et al.: Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer* (2013) 119, 36-44.
- Klöppel G., Perren A., Heitz P. U.: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* (2004) 1014, 13-27.

11. *Gustafsson B. I., Kidd M., Chan A. et al.*: Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* (2008) *113*, 5-21.
 12. *Modlin I. M., Oberg K., Chung D. C. et al.*: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* (2008) *9*, 61-72.
 13. *Lin O., Olgac S., Green I. et al.*: Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol.* (2003) *120*, 209-216.
 14. *Fogaça M. F., Fedorciw B. J., Tahan S. R. et al.*: Cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma of uterine origin. *J Cutan Pathol.* (1993) *20*, 455-458.
 15. *Lookingbill D. P., Spanger N., Helm K. F.*: Cutaneous metastases in patients with mucinous carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* (1993) *29*, 228–236.
 16. *Christina Yin Bin Wong, Meghan A. Helm et al.*: The Presentation, Pathology, and Current Management Strategies of Cutaneous Metastasis. *N Am J Med Sci.* (2013) *5(9)*, 499–504.
 17. *Krathen R. A., Orengo I. F., Rosen T.*: Cutaneous metastasis: A meta-analysis of data. *South Med J.* (2003) *96*, 164–167.
 18. *Dorairajan LNI, Hemal A. K., Aron M. et al.*: Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int.* (1999) *63(3)*, 164-167.
 19. www.dermnetnz.org/lesions/metastasis.html
 20. *Nancy Gardner PhD.*: Understanding the Biochemical Markers. Carcinoid Symposium. ARNP GI Tumor Program H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL. April 12, (2002)
 21. *Rindi G., Arnold R., Bosman F. T. et al.*: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds), International Agency for Research on cancer (IARC), Lyon (2010) p.13.
- Érkezett: 2015. 06. 01.
Közlésre elfogadva: 2015. 06. 26.