Metastasi da carcinoma neuroendocrino della cute.
Caso clinico

Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 69-73

Maurizio Rossitto, Francesco Fedele, Sebastiano Pantè, Fabio Crescenti, Salvatore Incardona, Antonio Ciccolo*, Ciro Famulari

*Dipartimento di Patologia Umana, *Dipartimento delle Specialità Chirurgiche, Università degli Studi di Messina, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico "G. Martino", Messina*

Skin neuroendocrine carcinoma metastasis: A case report

BACKGROUND: *Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and aggressive skin tumour with a highly malignant nature whose appropriate treatment is still debated. The Authors report a case of cutaneous metastasis from neuroendocrine carcinoma and analyse new diagnostic and terapeutic options of neoplasms that occurs in sun-exposed areas.*
METHODS: *The authors present the clinical, immunocytochemical characteristic of primary and secondary skin localization of a neuroendocrine tumor that affected a woman.*
RESULTS: *Histological and immunocytochemical analysis demonstrated that the secondary cutaneous localization appeared to be compared to the primary tumour.*
CONCLUSIONS: *The case confirm the high incidence of regional metastasis; a wide surgical excision of tumor and regional lymphadenectomy is therefore recommended for primary treatment of MCC; the radiation treatment minimized the local recidives with long time survival.*

KEY WORDS: Merkel cell carcinoma, Metastasis, Neuroendocrine carcinoma, Radiotherapy.

Introduzione

Il carcinoma neuroendocrino della cute è un tumore altamente aggressivo che si sviluppa in prevalenza nelle aree cutanee esposte al sole; le sedi più interessate sono il capo, in particolare le palpebre e la regione periorbitale, il collo e le estremità. Può essere coinvolta un'ampia fascia di età (7-95 aa.), ma la maggior incidenza si rileva nella settima decade di vita con uguale incidenza nei due sessi [1,2].
Macroscopicamente le lesioni si presentano come un nodulo definito, rilevato, indolore che lentamente aumenta di dimensioni e generalmente non supera i 2 cm. di diametro. La cute sovrastante può presentarsi eritematosa, violacea o porpora, mentre non è frequente l'ulcerazione; solo occasionalmente si possono osservare tumori multipli. Le recidive sono circa il 40% e la diffusione loco-regionale si verifica nel 55% dei casi mentre le metastasi a distanza nel 35%; particolarmente interessati sono il fegato, il midollo, l'encefalo, il polmone e la cute. Di recente si è evidenziato un indice di mortalità elevato in relazione soprattutto alla presenza di metastasi [1-3].
Scopo del nostro lavoro, sulla base della osservazione di un caso di metastasi da tumore neuro-endocrino, è di analizzare le più recenti acquisizioni in termini diagnostico-terapeutici di questa rara neoplasia.

Caso Clinico

F.F., donna di anni 92, presenta una tumefazione al cavo ascellare dx. che negli ultimi 30 gg. si è progressivamente ingrandita.
In anamnesi si rileva l'asportazione, circa 2 anni addietro, di una neoformazione cutanea al braccio dx il cui esame istologico è stato refertato come tumore a cellule di Merkel con elevato indice mitotico ed aree di necrosi intratumorale; nessun'altra patologia degna di nota.
All'E. O. del cavo ascellare dx si rileva la presenza di una voluminosa tumefazione di forma ovalare, delle dimensioni di circa 10 x 7 cm. di diametro e di consistenza teso-elastica.
Gli esami ematochimici di routine risultano nella norma.
L'esame ecotomografico della regione mammaria fa rilevare, in corrispondenza del pilastro ascellare anteriore dx.

Pervenuto in Redazione Aprile 2005. Accettato per la pubblicazione Ottobre 2005.
Per la corrispondenza: Dr. Maurizio Rossitto, Via XXVII Luglio n. 34, 98123 Messina (e-mail: rossitt@unime.it).

ed in sede sottoclaveare omolaterale, due grossolane aree ipoecogene disomogenee, delle dimensioni rispettivamente di 90 x 60 mm. e di 57 x 30 mm., costituite da elementi nodulari a margini irregolari e confluenti tra loro; non lesioni focali bilateralmente (Fig. 1).
L'esame radiologico del torace evidenzia un quadro di "polmone sporco" compatibile con broncopatia cronica; liberi i seni costo-frenici; non segni di occupazione mediastinica.
Si esegue un ago aspirato delle formazioni ascellari il cui reperto citologico è compatibile con un quadro di malignità (elementi linfo-monocitoidi).
L'esame T.C. del torace con m.d.c. fa rilevare, in corrispondenza del cavo ascellare dx, al disotto del m. piccolo pettorale, la presenza di due pacchetti linfonodali, disomogenei, delle dimensioni, rispettivamente di circa 6 e 3 cm. di diametro (Fig. 2); inoltre, si evidenzia l'ispessimento dei piani cutanei e sottocutanei della regione areolare e periareolare della mammella dx.; non si rilevano lesioni parenchimali e pleuriche a focolaio né linoadenopatie mediastiniche.
La paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico di asportazione della voluminosa tumefazione che occupa il cavo ascellare dx. al disotto della fascia muscolare.

Materiali e Metodi

Il pezzo chirurgico della lesione asportata due anni prima dal braccio destro, consisteva di un'ellisse di cute di cm. 3,5 x 3,0 con una profondità di cm. 1,8; al centro era presente un nodulo tumorale rilevato rispetto al piano cutaneo, di colorito biancastro a consistenza duro-fibrosa in sezione, con un diametro di cm. 2,0, che si estendeva attraverso il derma dentro il tessuto adiposo sottocutaneo. La neoformazione sferica, asportata in regione ascellare, delle dimensioni di circa 10 x 7 cm. di diametro, presentava analoghe caratteristiche macroscopiche della precedente lesione cutanea.
Multiple sezioni tissutali, fissate in formalina neutra tamponata ed incluse in paraffina a 56° C, sono state colorate con ematossilina ed eosina per la visione al microscopio ottico ed ulteriori sezioni in bianco vennero colorate per l'indagine immunocitochimica.

Fig. 2: T.C. torace con MDC: in corrispondenza del cavo ascellare, al disotto del m. piccolo pettorale dx., presenza di due pacchetti linfonodali, disomogenei, delle dimensioni di circa 6 e 3 cm. di diametro massimo.

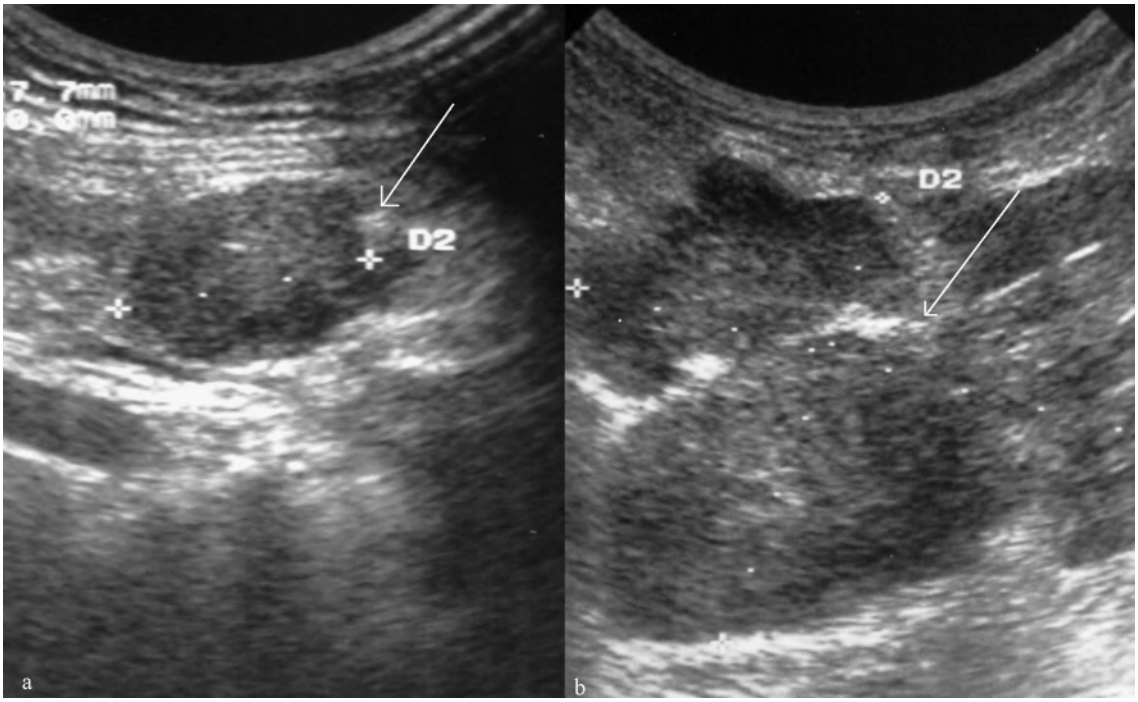

Fig. 1: ETG Mammella dx: in sede sottoclaveare omolaterale ed in corrispondenza del pilastro ascellare anteriore dx. presenza di due grossolane aree ipoecogene disomogenee, delle dimensioni rispettivamente di 57 x 30 mm. (a) e di 90 x 60 mm. (b).

Risultati

Dal punto di vista microscopico entrambe le neoformazioni sono separate dall'epidermide da una sottile banda di derma papillare libero che si estende dentro il grasso sottocutaneo sia come margine libero "spinto" e localmente con un prolungamento a dito di guanto. Le cellule tumorali possiedono un incrementato rapporto nucleo-citoplasma con solo una piccola rima di citoplasma visibile debolmente eosinofilo; nuclei ovali con un delicato "salt and pepper" pattern cromatinico. I nucleoli, dove riscontrabili, sono piccoli. Le figure mitotiche sono abbondanti avendo un valore medio di 3-5 per campo microscopico. Vengono riscontrate numerose cellule necrotiche individuali, ma non grandi aree di necrosi (Fig. 3).

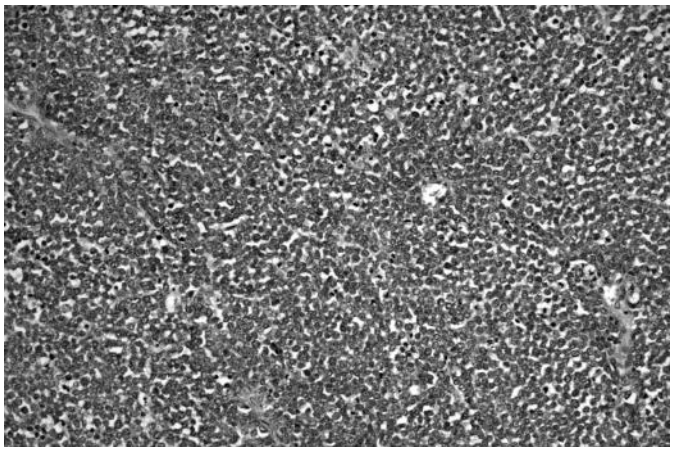

Fig. 3: Si osservano numerose cellule necrotiche, individuali; elevato indice mitotico (3 – 5 x hpf emallume-eosina).

L'indagine immunocitochimica è stata condotta su entrambi i frammenti mediante anticorpi per citocheratine AE1/AE3 (1:100), DAKO; EMA (1:100), DAKO; cromogranina A (1:200), BIOGENEX; NSE (1:400), BIOGENEX; neurofilamenti (1:30), BIOGENEX; vimentina (1:200), DAKO; proteina S-100 (1:500), DAKO; il sistema di rilevazione è stato eseguito con DAKO $LSAB_2$/biotina-streptavidina.
L'analisi immunocitochimica di routine dimostra positività delle cellule tumorali, in sede citoplasmatica, per citocheratine AE1/AE3, EMA, Cromogranina A (Fig. 4), NSE, mentre Neurofilamenti, Vimentina e Proteina S-100 risultano negativi (Tab. 1).
L'esame complessivo istologico ed immunocitochimico rivela la natura neuroendocrina delle lesioni sopradescritte, la prima da considerarsi carcinoma neuroendocrino tipo Merkel, la seconda ad una localizzazione ripetitiva secondaria in sede cutanea.
La paziente, dopo un decorso post-operatorio regolare, è stata dimessa in 7° giornata, quindi sottoposta ad un ciclo di radioterapia adiuvante. Il follow-up a 12 mesi non presenta segni di recidiva.

TABELLA I – *Anticorpi Utilizzati*

Antibody		**Dilution**	**Commercial source**	
Anti-keratin (clone ae1/ae3)	M	1:100	Dako	+
Anti-chromogranin a	M	1:200	Biogenex	+
Anti-neuronspecific enolase	P	1:400	Biogenex	+
Anti-neurofilament	M	1:30	Biogenex	-
Proteina s-100	P	1:500	Dako	-
Vimentina	M	1:200	Dako	-
Ema	M	1:100	Dako	+

Discussione

L'istogenesi del carcinoma neuroendocrino della cute è incerta, se derivi da cellule di Merkel dell'epidermide, cellule neuroendocrine dermiche o cellule pluripotenti epidermico-derivate è ancora oggetto di discussione. Il profilo immunocitochimico ed ultrastrutturale è a favore della prima ipotesi.
Il tumore è comunemente localizzato nel derma e spesso vi è estensione nel grasso sottocutaneo [4]. Nel 10% dei casi, comunque, vi è diffusione intraepidermica compresi microascessi simil-Pautrier e, pertanto, si impone la diagnosi differenziale anche con il linfoma cutaneo T ed il melanoma maligno a diffusione superficiale [5,6,7]. Occasionalmente l'epidermide mostra carcinoma squamoso in situ coesistente e più raramente vi è associato carcinoma a cellule squamose o basalioma [5,7-9]. Il carcinoma neuroendocrino associato con carcinoma a cellule squamose si correla con un aumentato rischio di recidive sebbene non siano variate l'incidenza di metastasi e la sopravvivenza globale [10].
Sono stati identificati una varietà di sottotipi istologici: variante trabecolare, a piccole cellule ed intermedie [11]. Il pattern trabecolare è il meno comune e consiste di sottili nastri di cellule uniformi che spesso mostrano modellatura o fusione nucleare (allineamento parallelo di membrane nucleari). La variante intermedia è la più comune ed è composta da lamine di cellule tumorali basofile con nuclei vescicolari, spesso acquosi, contenenti piccoli nucleoli, citoplasma scarso. Scollamento del collageno, modellatura o fusione nucleare sono presenti frequentemente cosi come focolai di necrosi ed apoptosi. La variante a piccole cellule è composta da un "infiltrato ipercromico oat-cell like" che spesso mostra "crushing artifact" [12]. Spesso esiste una commistione con cellule intermedie dotate di nuclei pallidi e vescicolari. L'indice mitotico è spesso elevato. L'invasione vascolare e linfatica si riscontrano e rappresentano importanti indicatori prognostici.

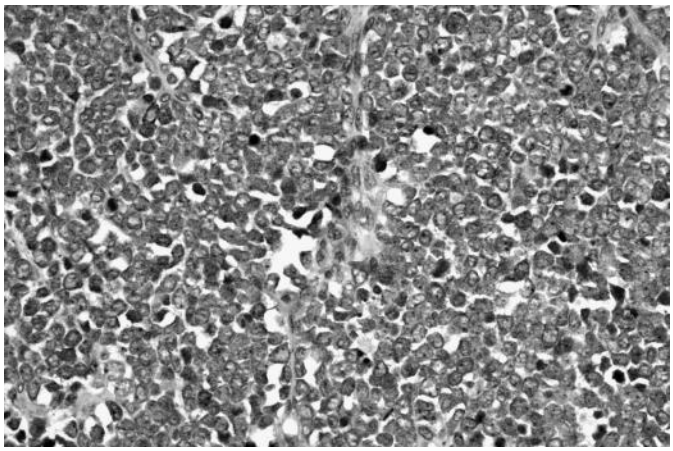

Fig. 4: Le cellule tumorali presentano moderata positività in sede citoplasmatica per Cromogranina A (DAKO $LSAB_2$ /biotina-streptavidina).

La presenza di immunocolorazione per NSE è considerata di particolare utilità diagnostica; consente di porre diagnosi differenziale con il linfoma maligno, il carcinoma indifferenziato ed altre neoplasie non neuroendocrine. Di recente è stata posta in discussione la specificità di questo anticorpo in quanto non appare utile nell'escludere ripetizioni metastatiche da carcinoma a piccole isole del pancreas, il neuroblastoma, i carcinoidi ed il carcinoma a piccole cellule del polmone.
Sebbene vi fosse sostanziale marcatura citoplasmatica con questo anticorpo policlonale diretto contro NSE, la quantità di colorazione nucleare, minore di quella citoplasmatica, era ancora al di sopra del background accettabile. Dai dati della letteratura le cellule tumorali ricordano da vicino, dal punto di vista ultrastrutturale, le normali cellule di Merkel; queste, infatti, possiedono un nucleo vescicolare, lobulato, indentato, contenente un piccolo nucleolo e granuli neurosecretori di membrana citoplasmatici, usualmente in periferia, localizzati tra la plasmamembrana e dentro i processi dendritici.
La maggiore peculiarietà del carcinoma neuroendocrino della cute è la positività per CAM5.2 a basso peso molecolare ad espressione cheratinica, spesso evidenziabile come un corpuscolo paranucleare; a questo si aggiunge il riscontro al microscopio elettronico sia di un aggregato paranucleare (fascio fibroso) o di filamenti intermedi (10nm in diametro) a spirale di cheratina, corrispondenti ai corpuscoli osservati in immunocitochimica, sia di frequenti granuli densi nucleo-associati localizzati perifericamente (80-100 nm in diametro) [13]. Questi ultimi sono intensamente marcati con anticorpo anti-Cromogranina A, marker neuroendocrino/neuroectodermico come emerso durante la nostra osservazione.
Nel nostro studio la positività con anticorpi monoclonali anticheratina (AE1/AE3) è probabilmente dovuta alla marcatura dei filamenti intermedi di cheratina paranucleari. L'intensa marcatura delle plasmamembrane è stata ottenuta utilizzando un anticorpo diretto contro l'antigene di membrana epiteliale.
Così come suggerito da alcuni autori, riteniamo che la diagnosi del carcinoma neuroendocrino della cute debba essere confermata, dove possibile con uno studio ultrastrutturale, anche se nel caso da noi osservato non abbiamo potuto approfondire questo importante aspetto.

Conclusioni

Diversamente da precedenti studi che hanno dimostrato coespressione di Citocheratine e Neurofilamenti [14] in questo caso di carcinoma neuroendocrino della cute non si è evidenziata la presenza di Neurofilamenti. I nostri risultati sono simili a quelli di Green et al. [15] che hanno descritto una neoplasia positiva a Citocheratine. Questi AA. suggeriscono che il tipo cellulare intermedio del tumore comunemente esprime maggiore differenziazione squamosa, mentre il tipo a piccole cellule cosi come descritto da Miettinen et al. [16]può esprimere un pattern più neurale che squamoso. Sebbene la microscopia immunoelettronica non è una tecnica di routine nella diagnostica, il suo potenziale uso nella diagnosi dei tumori con equivoca marcatura immunocitochimica al microscopio ottico rimane di fondamentale importanza.
Il caso descritto conferma l'alta incidenza di metastatizzazione del tumore neuroendocrino primitivo il cui iter diagnostico-terapeutico risulta difficoltoso per il numero limitato di casi osservati e, in accordo con i dati della letteratura [1-3,17- 21], riteniamo che il trattamento elettivo di questa rara neoplasia sia la rimozione chirurgica con l'obiettivo della maggiore radicalità possibile, associata alla linfoadenectomia loco-regionale. La radioterapia complementare può far ridurre le recidive locali migliorando, quindi, la sopravvivenza a lungo termine, mentre il ruolo della chemioterapia rimane ancora da definire con l'indicazione solo nei casi di malattia avanzata non suscettibili di trattamento chirurgico.

Riassunto

Sulla base della osservazione di un caso di metastasi da tumore neuro-endocrino della cute gli AA. analizzano le più recenti acquisizioni in termini diagnostico-terapeutici di questa rara neoplasia altamente aggressiva che si sviluppa in prevalenza nelle aree cutanee esposte al sole. L'esame istologico ed immunocitochimico di una voluminosa tumefazione di forma ovalare localizzata al cavo ascellare dx ha confermato la natura neuroendocrina delle lesioni (tumore a cellule di Merkel) considerandola come una localizzazione ripetitiva secondaria in sede cutanea di una formazione primitiva del braccio omolaterale. Il caso descritto ha confermato l'alta incidenza di metastatizzazione del tumore neuroendocrino primitivo il cui

iter diagnostico-terapeutico risulta difficoltoso per il numero limitato di casi osservati ed il cui trattamento elettivo è la rimozione chirurgica con l'obiettivo della maggiore radicalità possibile, associata alla linfoadenectomia loco-regionale; la radioterapia complementare può far ridurre le recidive locali migliorando la sopravvivenza a lungo termine.

Bibliofrafia

1) Haag ML, Glass LF, Fenske NE: *Merkel carcinoma. Diagnosis and treatment*. Dermatol Surg, 1995; 21:669-75.

2) Koljonen V, Bohling T, Granhroth G, Tukiainen E: *Merkel cell carcinoma: A clinicopathological study of 34 patients*. Eur J Surg Oncol, 2003; 29:607-10.

3) Benessahraoui M, Dalstein V, Lorchel F, Algros MP, Puzenat E, Louvat P, Hassam B, Humbert PH, Aubin F: *Merkel cell carcinoma: descriptive study of 24 cases (1993-2001).* Rev Med Interne, 2003; 24:560-68.

4) McKee PH: *Pathology of the skin with clinical correlation.* II Ediz. London: Mosby-Wolfe, 1996.

5) Smith KJ, Skelton HG, Holland TT: *Recent advances and controversies concerning anexal neoplasm*. Dermatologic Clinics, 1992; 10:117-59.

6) Rocamora A, Badia N, Vives R, Carrillo R, Ulloa J, Ledo A: *Epidermotropic pimary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. Report of three cases and rewiev of literature*. J Am Acad Dermatol, 1987; 16:1163-8.

7) Le Boit PE, Crutcher WA, Shapiro PE: *Pagetoid intraepidermal spread in Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinoma of the skin*. Am J Surg Pathol, 1992; 16:584-92.

8) Jones CS, Tyring SK, Lee PC, Fine J-D: *Development of neurendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne*. Arch Dermathol, 1983; 124:110-13.

9) Sidhu GS, Feiner H, Flotte T, Mullins JD, Schaefler K, Schultenover SJ: *Merkel cell neoplasms: histology, electromicroscopy, biology and histogenesis*. Am J Dermatopathol, 1980; 2:101-9.

10) Gomez LG, Silva EG, DiMaio S, MacKay B: *Association between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma and squamous carcinoma of the skin.* Am J Surg Pathol, 1983; 8:171-77.

11) Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW: *Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias and neoplasm*. Laboratory Investigation, 1985; 52:334-33.

12) Tang C-K, Nedwich A, Toker C, Zaman ANF: *Unusual cutaneous carcioma with features of small cell (oat cell- like) and squamous cell carcinomas. A variant of malignant Merkel cell neoplasm*. Am J Dermatopathol, 1982; 4:537-48.

13) Mount SL, Taatjes DJ: *Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma): an immunoelectron-microscopic case study*. Am J Dermatopathol, 1994; 16: 60-65.

14) Moll R, Osborn M, Hartschuh W, Moll I, Mahrle G, Webes K: *Variability of expression and arrangement of cytokeratin and neurofilaments in cutaneous neuroendocrine carcinomas (Merkel cell tumors): immunocytochemical and biochemical analysis of twelve cases*. Ultrastruct Pathol, 1986; 10:473-95.

15) Green KR, Linnoila RI, Triche TJ: *Neuroendocrine carcinoma of the skin with simultaneous cytokeratin expression*. Ultrastruct Pathol, 1984; 6:141-52.

16) Miettinen M, Leahto VP, Virtanen I, Asko-Selyavaara S, Pitkanen Daal D: *Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). Ultrastructural an immunohistochemical demonstration of neurofilaments*. Ultrastruct Pathol, 1983; 4: 219-25.

17) Linjawi A, Jamison WB, Meterissian S: *Merkel cell carcinoma: important aspect of diagnosis and management*. Am Surg, 2001; 67: 943-48.

18) Hohaus K, Kostler E, Schonlebe J: *Merkel cell carcinoma – A retrospective analysis of 17 cases*. J Acad Dermatol Venereol, 2003; 17:20-24.

19) Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, Hamilton C, Keller J, Tripcony L: *Trans-Tasman Radiation Oncology Group: High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study—TROG 96:07*. J Clin Oncol, 2003; 21:4371-376.

20) Youker SR: *Merkel cell carcinoma*. Adv Dermatol, 2003; 19:185-205.

21) Cirillo F, Buononato M, Lima G, Cafaro I, Alquati P: *Clinical experience on eight cases of Merkel cell carcinoma*. Tumori, 2003; 89:146-51.