

## معرفی یک مورد مرکل سل کارسینوما ناحیه اوربیت

دکتر محمد علی دامغانی\*، دکتر تورج رضا میر شکاری\*\*

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۱۰

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه گوش و حلق و بینی

\*\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی

### چکیده

مرکل سل کارسینوما (MCC) یک تومور نسبتاً نادر از منشا سلولهای نوروآندوکراین است که رفتاری تهاجمی داشته و همراه با عود فراوان می باشد و بیشتر در مردان در ناحیه سر و گردن بروز می کند. از لحاظ پاتولوژی تشخیص آن با کمک ایمونوهیستوشیمی (IHC) صورت می گیرد. درمان قطعی آن هنوز کاملاً مشخص نشده است ولی از جراحی رادیکال به عنوان درمان اصلی و پرتو درمانی به عنوان درمان کمکی حمایت شده است.

در گزارشات متعدد شایعترین محل بروز بیماری در سر و گردن ناحیه پلک و گونه می باشد. محل تومور مورد گزارش، دیواره مدیال اربیت است که در هیچ کدام از منابع مورد مطالعه ما گزارشی از بروز تومور در این محل وجود نداشت. لذا علت معرفی این مورد توجه دادن به همکاران محترم می باشد که در برخورد با توده های ناحیه اربیت این تشخیص احتمالی و نادر را هم در نظر داشته باشند. بیمار مورد گزارش با جراحی و درمانهای تکمیلی تحت کنترل است. (مجله طبیب شرق، سال هشتم، شماره ۴، زمستان ۸۵، ص ۳۰۹ تا ۳۱۵)

**کلواژه ها:** مرکل سل کارسینوما، نوروآندوکراین، حفره اربیت، جراحی رادیکال، پرتو درمانی

### مقدمه

Merckle cell carcinoma (MCC) یک تومور نادر با رفتاری تهاجمی از منشا سلولهای نورواندوکراین می باشد. در مردان شایعتر از زنان و در دهه هفت و نه بیشتر از سایر مواقع رخ می دهد.<sup>(۱)</sup>

بررسی ۸۷۵ مورد MCC نشان داد که ۴۷٪ موارد در سر و گردن، ۴۰٪ در انتهاها و ۸٪ روی تنه بروز می کند.<sup>(۲)</sup> پاتورژن بیماری کاملاً مشخص نشده است ولی احتمالاً اشعه اولتراویوله در پیدایش بیماری نقش دارد چون ۳۶٪ چنین کانسرهایی روی صورت دیده شده اند.<sup>(۳)</sup> علاوه بر آن همراهی MCC و SCC (Squamous Cell Carcinoma) و اخیراً حتی همراهی MCC با BCC (Basal Cell Carcinoma) گزارش شده است که از نقش اشعه اولتراویوله بعنوان یک عامل خطر ساز در پیدایش بیماری حمایت می کند.<sup>(۴-۵)</sup> در مطالعه ای دیگر در چند مرکز بر روی ۱۳۸۰ بیمار مبتلا به پورپیازیس که

با استفاده از Oral Methoxypsoralen و Ultraviolet A photochemotherapy درمان می شدند، مشخص شد انسیدانس بیماری در این افراد ۱۰۰ برابر بالاتر از جمعیت معمول می باشد.<sup>(۶)</sup> بعلاوه نقص سیستم ایمنی بدلیل ایاتروژنیک، HIV یا نئوپلاسم ها هم ممکن است در پیدایش بیماری نقش داشته باشند.<sup>(۷)</sup> در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است که میزان بروز سایر بدخیمی ها در بیماران با MCC زیاد تر از سایر افراد می باشد.<sup>(۸)</sup>

تومور معمولاً بصورت یک توده سفت با رشد سریع در نواحی در تماس با نور خورشید دیده می شود.<sup>(۹-۱)</sup> از لحاظ بالینی تشخیص افتراقی این بیماری با Leukemia cutis، ملانومای آملانوتیک، کارسینوما Oat cell اولیه یا متاستاتیک، گرانولومای پیوژنیک و کارسینوما سلولهای سنگ فرشی (SCC) و لنفوم می باشد و برای افتراق با بعضی موارد

لنفای می باشد ولی متاستاز به ریه، کبد، مغز، مثانه، معده و دیواره شکم هم گزارش شده است.<sup>(۱۵)</sup>

درمان توصیه شده برای این بیماری شامل Wide local exision با حاشیه سالم ۳-۱ cm می باشد. میزان عود بدنبال درمان با جراحی تنها، بین ۱۰۰-۲۲٪ گزارش شده است.<sup>(۱۲)</sup> مطالعات نشان داده که کنترل لوکال ورژیونال و دوره پاک بودن بیمار از بیماری، با رادیوتراپی بعد از عمل طولانی تر می شود ولی در کل روی بقاء بیماران اثری ندارد.<sup>(۱۳)</sup>

عواملی که باعث بدتر شدن پروگنوز بیماری می شود شامل سن بالای ۶۵ سال، جنس مرد، اندازه ضایعه اولیه بیش از ۲ سانتی متر، وجود ضایعه روی تنه، وجود درگیری غدد لنفاوی و دوره بیماری قبل از مراجعه (کمتر یا مساوی ۳ ماه) می باشد.<sup>(۲۲)</sup>

### معرفی بیمار

بیمار مورد گزارش مرد جوان ۳۰ ساله، کشاورز که با توده ای سفت در زیر پوست ناحیه پیشانی از هفت ماه قبل از مراجعه به کلینیک گوش و حلق و بینی با علامت سر درد ژنرالیزه بدون تندرns مراجعه می نماید در معاینه بالینی توده ای با قوام بسیار سفت به قطر ۱/۵ سانتی متر که پوست روی آن متحرک و از عمق بطور کامل به استخوان زیرین چسبندگی داشت لمس گردید. در لمس هیچگونه علائم التهابی و تندرns مشاهده نگردید. بقیه معاینات گوش و حلق و بینی و معاینات سیستمیک طبیعی بود. جهت تشخیص نوع ضایعه ابتدا توده به طور کامل با حاشیه سالم یک سانتی متری مورد عمل جراحی قرار گرفت و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید ولی به علت عدم پیگیری بیمار جهت دریافت جواب پاتولوژی و اقدامات درمانی تکمیلی مجددا ۵ ماه بعد با عود تومور در ناحیه فوقانی داخلی دیواره اربیت همراه با کاهش شدید بینایی یکطرفه و جابجایی کره چشم به سمت پایین و خارج مراجعه نمود برای بیمار درخواست سی تی اسکن و MRI شد که در گرافی های انجام شده توده ای با حدود مشخص که تا راس حفره اربیت ادامه داشت مشاهده گردید (تصویر ۱) و برای خارج کردن

انجام بررسی های IHC (Immunohistochemistry) ضروری می باشد. در مطالعه IHC، MCC می تواند هم مارکهای اپی تلیالی مثل سیتوکراتین EMA و هم مارکهای نورواندوکرین مثل NSE، کروموگرانین و سیناپتوفیزین را بروز دهد.<sup>(۱۷)</sup> از بین اینها وجود سیتوکراتین ۲۰ یک مارکر حساس و اختصاصی برای MCC می باشد که آنرا از سایر نئوپلاسمهای بد خیم و خوش خیم پوست افتراق می دهد.<sup>(۱۸)</sup> از لحاظ سیتوژنتیک اختلالات کروموزومی ۱ و ۱۱ و ۱۲ در یک سوم موارد گزارش شده است.<sup>(۱۹)</sup> از لحاظ درمان، این بیماران احتیاج به درمان تهاجمی دارند. احتمال عود موضعی ۷۵-۲۰٪، متاستاز به عقده های لنفاوی محل ۸۰-۳۱٪ و احتمال متاستاز دور دست ۷۵-۲۶٪ می باشد و در نهایت نزدیک به ۳۰٪ بیماران بر اثر این بیماری فوت می کنند.<sup>(۸-۲)</sup> بررسی این بیماران باید شامل معاینه تمام پوست بدن همراه با بررسی غدد لنفاوی، انجام CBC و تستهای کبدی باشد - علاوه بر این Ct - scan قفسه سینه - لگن و شکم ممکن است برای رد کردن وجود کارسینومای سلول کوچک ریه لازم باشد - CT سر و گردن ممکن است در آشکار کردن بیماری نودال ارزشمند باشد - اسکن octreotide ممکن است نسبت به CT اسکن در تشخیص بیماری اولیه و متاستاز بیماری حساس تر باشد.<sup>(۱۰)</sup> درمان بیماری بر اساس مرحله بندی (staging) بیماری صورت می گیرد بر این اساس بیماری به سه مرحله (stage) تقسیم می شود.

- مرحله یک: فقط تومور اولیه

- مرحله دو: متاستازهای موضعی منطقه ای

- مرحله سه: متاستازهای دور دست.

نحوه انتشار بیماری ابتدا به غدد لنفاوی لوکال و بعد رژیونال و سپس متاستاز دور دست می باشد<sup>(۱۴)</sup> متاستاز به غدد لنفاوی در مراجعه اولیه در بیش از ۲۰٪ موارد و متاستاز دور دست در ۵۲٪ بیماران گزارش شده است، متاستاز به طور شایع به پوست و غدد

کامل توده نیاز به تخلیه کره چشم بود، لذا به دلیل عدم رضایت بیمار تصمیم به کم کردن حجم تومور از طریق انسیزیون لینچ گرفته شد. بدنبال عمل جراحی دید بیمار بهبود یافت. بعد از آماده شدن جواب پاتولوژی که MCC بود (تصاویر ۲ تا ۹) با همکار رادیوانکولوژیست جهت انجام درمانهای تکمیلی مشاوره صورت گرفت. با درمانهای تکمیلی بیماری در محل کنترل و علائم چشمی بیمار برگشت کرد. یک سال بعد، بیمار با فلج اندام تحتانی مراجعه کرد با انجام اسکن استخوان درگیری گسترده استخوان و مهره های کمری مشخص گردید. رادیوتراپی مهره و شیمی درمانی انجام شد، ضعف عضلانی بهبود یافت و آخرین مراجعه بیمار هفته آخر فروردین ۱۳۸۶ بود و در حال حاضر بیماری تحت کنترل و حال عمومی بیمار هم خوب است.



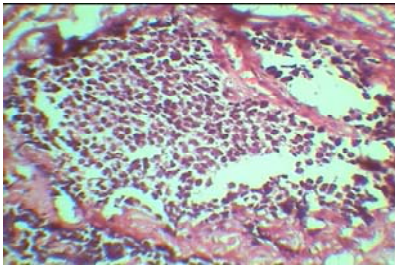
تصویر شماره ۱: تصویر MRI از نمای توده مدیال (رئیت سمت راست) در مقطع Coronal

### بحث

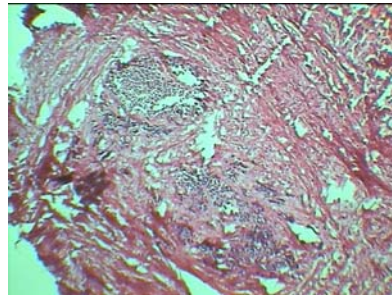
MCC یک تومور نادر نورو آندوکراین پوست می باشد. از سال ۱۹۷۲ که اولین مورد این بیماری شرح داده شده است تا کنون حدود ۱۱۰۰ بیمار گزارش شده است، بیشتر آنها در ناحیه سر و گردن افراد مسن بوده است (متوسط سن ۶۸ سال) این تومور معمولاً بصورت یک ندول منفرد گنبدی شکل و یا

پلاکی متورم در نواحی از بدن که در معرض نور خورشید هستند بروز می کند.<sup>(۲)</sup> راهنمای درمان قطعی برای این بیماری هنوز تعریف نشده است که عمدتاً به دلیل نادر بودن این تومور می باشد. با این وجود جراحی وسیع همراه با دیسکسیون غدد لنفاوی ناحیه ای (به شرطی که قابل لمس باشد) هنوز اساس درمان را تشکیل می دهد.<sup>(۸)</sup> گزارش شده که این تومور به اشعه حساس است لذا رادیوتراپی به عنوان یک درمان کمکی و یا برای عود تومور کاربرد دارد که در کنترل موضعی تومور بسیار موثر است.<sup>(۲۰)</sup> شیمی درمانی هم به عنوان درمان تسکینی در مراحل پیشرفته بیماری بکار می رود.<sup>(۲۱)</sup> در مطالعه ای که توسط Golard و همکاران روی ۲۲ بیمار انجام شد ۸ بیمار بعد از عمل جراحی طی ۱۰ سال هیچگونه عودی نداشتند، ۶ بیمار مجبور به استفاده از رادیوتراپی شدند که یکی از آنها بعد از ۱۰ سال مجدداً دچار عود تومور شد، ۷ بیمار شیمی درمانی سیستمیک دریافت کردند و یک مورد حاضر به قبول درمان بعد از punch بیوپسی نشد. این محققین نتیجه گرفتند که درمان جراحی بعلاوه رادیوتراپی کنترل عالی موضعی بیماری را به همراه خواهد داشت.<sup>(۲۳)</sup>

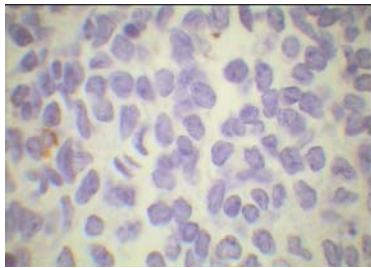
در مطالعه ای دیگر که توسط Yiengprukawan و همکاران روی ۷۰ بیمار انجام شد بقای عمر ۵ ساله ۶۴٪ بود و عود موضعی در ۲۶٪ موارد مشاهده شد. توصیه این محققین جراحی وسیع همراه با دیسکسیون غدد لنفاوی موضعی بود.<sup>(۱۴)</sup> در مطالعه ای که توسط Saad Akhtar و همکاران روی ۱۰ بیمار (۵ زن و ۵ مرد) انجام شد متوسط سن بیماران ۷۰ سال بود، ۷ نفر دچار تومور در ناحیه سر و گردن و ۳ نفر در ناحیه اندامها بودند. ۵ نفر از بیماران بعد از حدود ۶ ماه دچار عود تومور شدند در این بررسی بقای عمر بیماران بین ۶ تا ۱۶۴ ماه بود و چهار بیمار به علت MCC فوت کردند.<sup>(۲)</sup> در مطالعه دیگر توسط Mark و همکاران در سال ۱۹۹۹ روی ۳۱ بیمار انجام شد متوسط سنی بیماران ۶۸ سال بود و از این تعداد ۱۴ نفر مرد و ۱۷ نفر زن



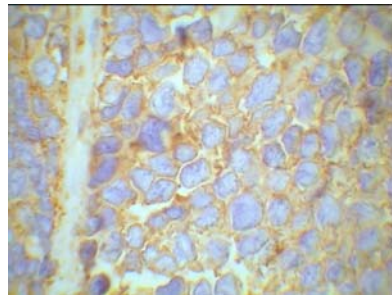
تصویر شماره ۲: Merckle cell carcinoma H&E, x400



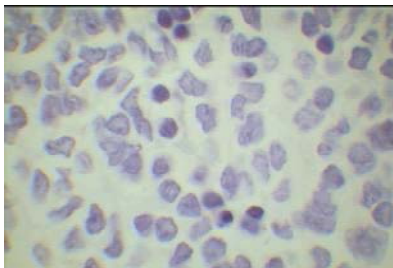
تصویر شماره ۳: Merckle cell carcinoma H&E, x400



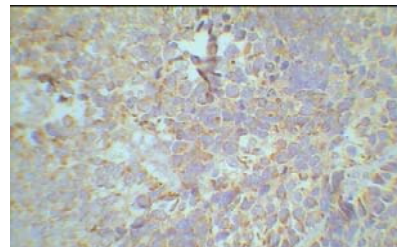
تصویر شماره ۵: Merckle cell carcinoma  
Common Leukocyte Antigen, x1000



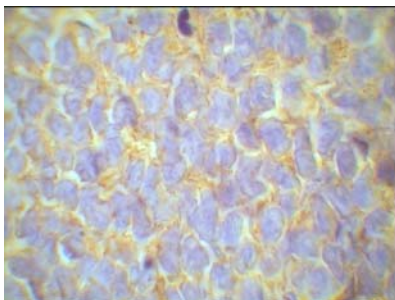
تصویر شماره ۴: Merckle cell carcinoma CD99, x1000



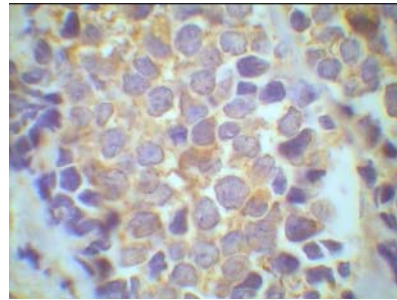
تصویر شماره ۷: Merckle cell carcinoma  
Cytokeratin, x400



تصویر شماره ۶: Merckle cell carcinoma  
Chromogranin, x1000



تصویر شماره ۹: Merckle cell carcinoma  
Synaptophysin, x1000



تصویر شماره ۸: Merckle cell carcinoma  
NSE, x1000

از منابع و مقالات مورد مطالعه ما گزارش نشده بود و در کلیه منابع شایعترین محل MCC در سر و گردن در گونه و پلک گزارش شده است لذا تصمیم به معرفی این مورد خاص گرفته شد تا همکاران محترم در برخورد با تومورهای ناحیه اربیت این تشخیص احتمالی و نادر را هم مد نظر داشته باشند.

بودند. اندازه ضایعه اولیه در این گروه بطور متوسط ۲ سانتی متر بود. محل تومور در ۱۲ مورد اندامها، ۱۱ مورد در سر و گردن و ۸ مورد در تنه بود، بدنبال درمان جراحی و رادیوتراپی ۷ مورد دچار عود موضعی، ۸ مورد دچار گرفتاری غدد لنفاوی ناحیه ای و ۱۰ مورد دچار متاستاز دور دست شدند. متوسط زمان عود ۸ ماه بود.<sup>(۸)</sup> از آنجاییکه بروز MCC در ناحیه اربیت در هیچکدام

## References

## منابع

1. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merckle cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol surg* 1995; 21:669.
2. Akhtar S, Oza KK, wright J. Merckel cell carcinoma: Report of 10 cases and Review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:755.
3. Miller RW, Rabkin CS. Merckel cell carcinoma and melanoma , etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 1999;8:153.
4. Iacocca MV ,Abernethy JL, Stefanato CM, et al. Mixed Merckel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:882.
5. Simstein NL , Sduggs NK. Merckel cell tumor, two cases. *Int surg* 1998; 83:60.
6. Lunder EJ , Stern RS. Merckel cell carcinoma in patients treated with Methoxsalen and ultraviolet radiation. *N Engl Med* 1998; 339:1247.
7. Williams RH, Morgan MB, Mathieson IM, et al. Merckel cell carcinoma in a Renal Transplant patient, increased incidences. *Transplantation* 1998; 65:1396.
8. Mark J Ott, Kennet K Tanabe, Michele A. Gadd, et al. Multimodality treatment of Merckel cell carcinoma. *Arch surg* 1999; 134:388.
9. Medina – Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merckel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann surg oncol* 2001; 8:204.
10. Kwekkeboom DJ, Hoff AM, Lamberts SW, et al. Somatostatin analogue scintigraphy. A simple and sensitive method for the in vivo visualization of Merkel cell tumors and their metastases. *Arch Dermatol* 1992;128(6):818-821.
11. Yanguas I, Goday JJ, Gonzalez- Guemes M, et al. Spontaneous regression of Merckel cell carcinoma of skin. *Br J Dermatol* 1997; 137:296.
12. Boyer JD, Zitelli JA , Brod land DG, et al. local control of primary Merckel cell carcinoma , review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:885.

13. Eich HT, Eich D, Mauch C, et al. Role of postoperative radiotherapy in the management of Merckel cell carcinoma. *Am J clin oncol* 2002; 25:50.
14. Yiengpruksawan A, Coit Daniel G, Thaler HT, et al. Merckel cell carcinoma prognosis and management. *Arch surg* 1991;126:1514.
15. Marks S, Radin DR, Chandrasoma P. Merckel cell carcinoma. *J comput tomogr* 1987; 11 : 291.
16. O, connor WJ, Brod land DG. Merckel cell carcinoma. *Dermatol surg* 1996; 22:262 –26 7.
17. Mann GB, Allen PJ, Coit DG. Merckel cell carcinoma. *Aust AZJ surg* 1999; 69:87.
18. Longof, califanol, Mangone GM, et al. Neuroendocrine (Merckel cell) carcinoma of oral mucosa: Report of a case with Immunohistochemical study and Review of the literature. *J, oral pathol Med* 1999; 28:88–91.
19. Vazquez – mazariieg Y, Vollcorba I, Ferro MT, et al. cyotgenetic study of Neuroendocrine carcinoma of Merckel cells. *Cancer Genet cytogenet* 1996; 92:79–81.
20. Meeu wissen JA, Bourne RG, kearsley JH. The importance of postoperative Radiotherapy in the treatment of Merckel cell carcinoma. *Inty Radiat oncol Biol phys* 1995; 31:325–31.
21. Crow J, lipzstein R, Cohen S, et al. chemotherapy of metastatic Merckel cell caner. *Cancer Invest* 1991; 9:129–32.
22. Taj PT, YUE, Tonita J, Gilchrist J. Merckel cell carcinoma of the skin. *J cutan Med surg* 2000; 4:186.
23. Golard Russell, Weber Robert, P. Kosty Michael, et al. Merckel cell carcinoma, Review of 22 cases with surgical, pathologic and therapeutic considerations. *American Cancer Society*, 2000;1842–1851.

## *A case report of Merckle Cell carcinoma in medial wall of orbit*

Damghani MA, MD\*; Mirshekari TR, PhD\*\*

*Merckle cell carcinoma (MCC) is a relatively rare tumor, originating from Neuroendocrine cells, with aggressive behavior and common recurrence. It is more common in males and in head and neck region. Pathologists diagnose it by immunohistochemical staining (IHC). Its definite treatment is not still determined, however radical resection as the main cure and radiotherapy as the supporting treatment are suggested.*

*Based on many reports the most common site of MCC in head and neck region is cheek and eyelid. The site of MCC in this report is the medial wall of orbit, about which no report was found in medical literature. The interesting point in this case presentation is that one of the differential diagnoses of mass lesions in the medial wall of orbit is MCC and the colleagues should pay attention to this rare disease in such instances. Presently the reported case is under control with surgery and radiotherapy and chemotherapy.*

**KEY WORDS:** *Merckel cell carcinoma, Neuroendocrine cell, Orbital cavity, Radical surgery, Radiotherapy*

\* ENT Dept, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran.

\*\* Pathology Dept, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Mashhad, Iran.