

## **Carcinoma a cellule di Merkel linfonodale in assenza di lesioni cutanee evidenti: report di tre casi e revisione della letteratura**

### ***Lymph node Merkel cell carcinoma with no evidence of cutaneous tumor: report of three cases and review of the literature***

Achille Panetta, Annalisa Avveniente, Vida Pajetta, Silvia Gambini, Vincenzo Arigliano, Roberto Maccaferri, Danila Valenti

UOSD di Oncologia Metropolitana e Cure Palliative, Azienda USL di Bologna (Italy)

#### **Riassunto**

**Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è un raro tumore maligno della cute. Tuttavia, sono stati descritti casi sporadici di localizzazioni linfonodali di MCC senza evidenti lesioni cutanee. Pertanto, la possibilità di una localizzazione primitiva linfonodale del MCC è attualmente presa in considerazione. Riportiamo tre casi di MCC con presentazione linfonodale in assenza di una sede primitiva cutanea. Viene presentata, inoltre, una revisione della letteratura. Eur. J. Oncol., 16 (2), 111-116, 2011**

**Parole chiave:** linfonodi, carcinoma a cellule di Merkel

#### **Introduzione**

Le cellule di Merkel costituiscono una famiglia eterogenea di cellule neuroendocrine cutanee, che variano considerevolmente dal punto di vista filogenetico, ontogenetico e per sede anatomica. L'origine della cellula di Merkel non è completamente chiarita. È stata proposta una sua derivazione sia dalla cre-

#### **Summary**

**Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare malignancy tumor of the skin. However, sporadic cases of lymph nodal localizations of MCC have been described without any evident cutaneous lesions. Therefore, the possibility of primary lymph nodal MCC is currently taken into consideration. We report three cases of MCC presenting in the lymph nodes in the absence of a primary cutaneous site. A review of the literature is also presented. Eur. J. Oncol., 16 (2), 111-116, 2011**

**Key words:** lymph node, Merkel cell carcinoma

sta neurale sia dai cheratinociti. Come l'origine anche il ruolo di questa cellula non è del tutto definito. Data l'associazione con le terminazioni nervose è comunque probabile che essa abbia un ruolo nel processo di traduzione meccanico-sensitiva con funzione modulatrice dei recettori tattili (1).

Il tumore a cellule di Merkel venne descritto per la prima volta da Toker nel 1972 con il nome di carci-

Received/Pervenuto 11.1.2010 - Accepted/Accettato 3.3.2011

Address/Indirizzo: Achille Panetta, MD, UOSD di Oncologia Metropolitana e Cure Palliative, Azienda USL di Bologna, via Marconi 35, 40010 Bentivoglio, Bologna (Italy) - Tel. +39-051-6644221 - Fax +39-051-6644030 - E-mail: a.panetta@ausl.bologna.it

noma trabecolare della cute; lo stesso Autore ipotizzò che si trattasse di una neoplasia derivante dalle ghiandole sudoripare eccrine (2).

Successivamente, nel 1978, Tang e Toker pubblicarono un articolo sulle caratteristiche ultrastrutturali di questa neoplasia, dimostrando la presenza di granuli citoplasmatici elettrondensi di tipo neurosecretorio. Questo dato suggerì l'ipotesi, avvalorata anche da ulteriori studi, che la neoplasia in oggetto potesse derivare dalla cellula di Merkel (3). Il nome carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è stato proposto da De Wolf-Peeters nel 1980 (4).

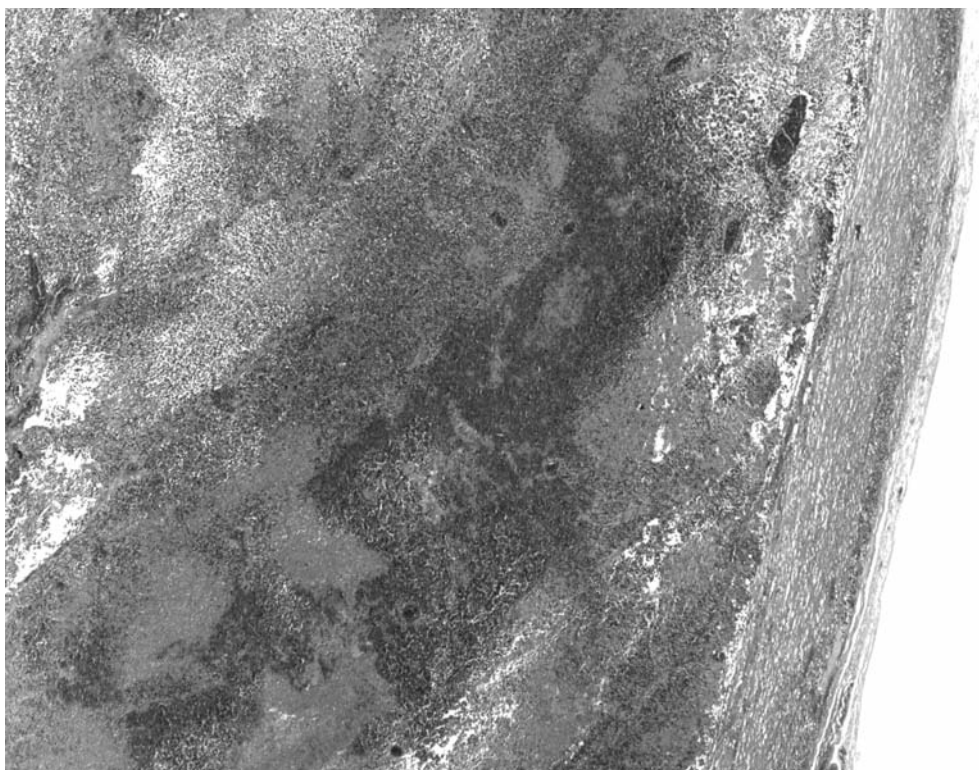
Attualmente il MCC è classificato fra i tumori neuroendocrini della cute ed in letteratura sono stati riportati oltre 2000 casi. La maggior parte dei pazienti affetti da MCC presenta un'età avanzata ed il sesso più colpito è quello femminile. La forma più tipica di presentazione del MCC è quella di un nodulo unico rilevato, insorto su cute apparentemente sana, a margini polliciclici, di colore rosso violaceo (5). Presentazioni poco usuali del MCC sono la forma multipla e quella sottocutanea. Sono stati, però, descritti casi sporadici di localizzazioni linfonodali di MCC in assenza di lesioni cutanee evidenti (6-13). Pertanto, la possibilità di un MCC linfonodale primitivo è attualmente presa in seria considerazione.

In questo studio, descriveremo tre casi di MCC ad esclusiva localizzazione linfonodale senza evidenza di una sede cutanea primitiva. Presenteremo, inoltre, una revisione della letteratura sull'argomento.

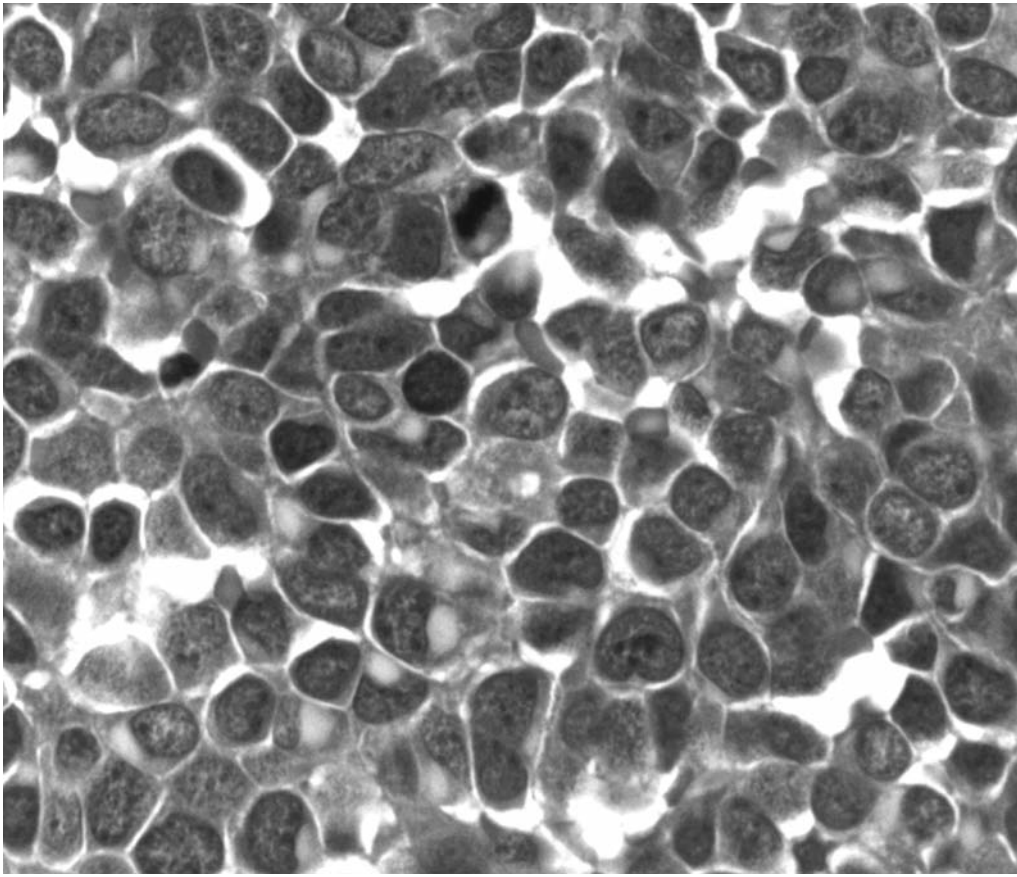
## Casistica clinica

### *Primo caso*

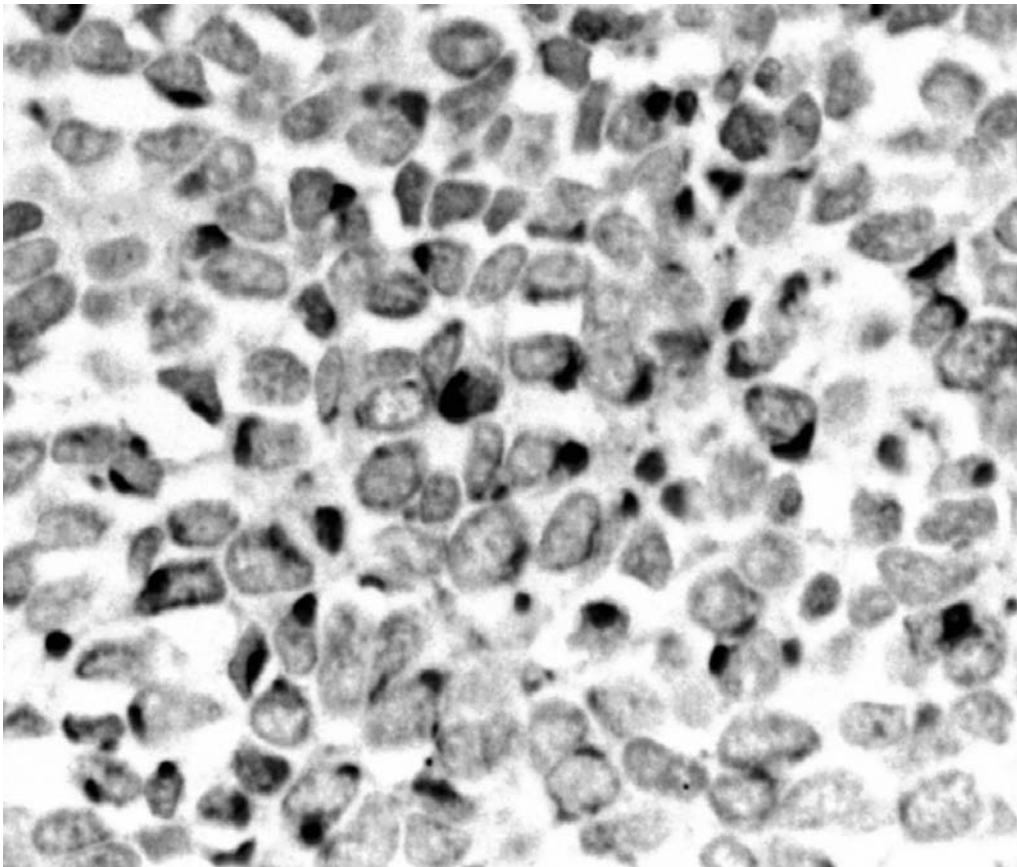
Un uomo, di anni 67, giunge alla nostra osservazione dopo essere stato sottoposto ad asportazione chirurgica di una grossolana adenopatia, di cm 6 di asse maggiore, del cavo ascellare destro. L'esame istopatologico evidenzia che il tessuto linfonodale è diffusamente sostituito da una proliferazione di cellule neoplastiche con marcate atipie nucleari e scarso citoplasma; sono presenti ampie aree di necrosi e mitosi atipiche (fig. 1). Ad alto ingrandimento le cellule neoplastiche hanno un nucleo ovoidale con cromatina finemente dispersa e nucleoli poco appariscenti (fig. 2); sono positive, inoltre, con siero anticromogranina, anti-NSE ed anti-neurofilamenti; presentano, infine, una positività "pot-like" con siero anti-citocheratina 20 (fig. 3). Il quadro istopatologico ed immunistochemico depone per un MCC.



**Fig. 1.** La struttura del linfonodo è completamente sostituita dalla proliferazione neoplastica (Ematossilina-Eosina, x20)



**Fig. 2.** Ad alto ingrandimento le cellule neoplastiche hanno un nucleo ovoidale, con cromatina finemente dispersa e nucleoli poco appariscenti. Un alone perinucleare eosinofilo è presente in alcune cellule (Ematossillina-Eosina, x400).



**Fig. 3.** Numerose aree perinucleari sono positive all'indagine immunohistochimica con anticorpi anti-citocheratina 20

L'esame clinico, la TC total body e la PET non evidenziano una possibile sede primitiva o ulteriori localizzazioni della patologia neoplastica. Il paziente rifiuta il trattamento radiante sul cavo ascellare destro e la chemioterapia. Dopo 8 mesi, ad una visita di controllo, viene riscontrata, in sede laterocervicale sinistra, la presenza di alcune adenopatie. L'esame clinico e la TC total body non evidenziano ulteriori formazioni sospette. Il Paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico di svuotamento laterocervicale sinistro e l'esame istopatologico mostra la presenza di metastasi linfonodali da MCC. Il Paziente acconsente a sottoporsi a 6 cicli di chemioterapia antitumorale con l'associazione carboplatino-etoposide. Dopo 7 anni, dall'inizio del trattamento chemioterapico, il paziente è tuttora vivo e libero da malattia.

### *Secondo caso*

Un uomo, di anni 79, giunge alla nostra osservazione dopo essere stato sottoposto ad asportazione chirurgica di un'adenopatia, di cm 3,5 di asse maggiore, della regione inguinale destra. L'esame istopatologico evidenzia che il tessuto linfonodale è sostituito da neoplasia composta da piccole cellule monomorfe con nucleo rotondeggiante, cromatina fine e nucleolo piccolo. Tali cellule sono positive con siero anti-cromogranina, anti-neurofilamenti e anti-NSE; presentano una positività con siero anti-citocheratina 20. Il quadro istopatologico ed immunisto-chimico depone per un MCC.

L'esame clinico e la TC total body non evidenziano una possibile sede primitiva o ulteriori localizzazioni della patologia neoplastica. Per l'età avanzata e per le patologie concomitanti, il Paziente non viene sottoposto ad ulteriori trattamenti chemio o radioterapici. A distanza di 7 anni, il Paziente è tuttora vivo e libero da malattia.

### *Terzo caso*

Un donna, di anni 63, giunge alla nostra osservazione dopo essere stata sottoposta ad asportazione chirurgica di un'adenopatia della regione inguinale sinistra. L'esame istopatologico evidenzia che il tessuto linfonodale è sostituito da una neoplasia epitelio-morfa positiva con siero anti-cromogranina, anti-

citocheratina 20 ed anti-NSE. Il quadro istopatologico ed immunisto-chimico depone per un MCC.

L'esame clinico e la TC total body non evidenziano una possibile sede primitiva o ulteriori localizzazioni della patologia neoplastica. La PET mostra un'area focale di iperaccumulo sempre in sede inguinale sinistra, dove viene riscontrata ed asportata chirurgicamente un'ulteriore localizzazione linfonodale della neoplasia. La Paziente è stata sottoposta successivamente a 6 cicli di chemioterapia con l'associazione carboplatino-etoposide; ha eseguito, inoltre, radioterapia sulla regione inguinale sinistra. A distanza di 6 anni, la Paziente è tuttora viva e libera da malattia.

## **Discussione e revisione della letteratura**

Le patologie neoplastiche rare richiedono particolare attenzione non solo per le difficoltà intrinseche che presentano, ma soprattutto per l'esiguità delle casistiche disponibili. Il MCC è una rara neoplasia a sede primitiva dermica. Si localizza preferibilmente a livello della testa e del collo (45-50% dei casi), degli arti inferiori (20-30%), di quelli superiori (10-20%) e dei glutei (5-10%). Le lesioni primitive del tronco sono rarissime (14). In letteratura sono descritti casi sporadici di localizzazioni linfonodali di MCC in assenza di lesioni cutanee evidenti (6-13).

Nella casistica più numerosa riportata in letteratura, Eusebi ha descritto 8 casi di MCC linfonodali senza evidenza di una neoplasia cutanea primitiva, ad un follow-up variabile da 6 a 26 mesi (6). Altri Autori hanno riportato casi sporadici di localizzazioni linfonodali di MCC in assenza di lesioni cutanee evidenti (7-13). Ai casi descritti in letteratura si vanno ad aggiungere quelli riportati in questo nostro lavoro per un numero complessivo di 22 Pazienti (Tabella 1).

La localizzazione inguinale rappresenta la sede predominante di insorgenza del MCC linfonodale (Tabella 2).

L'interpretazione della localizzazione linfonodale apparentemente primaria del MCC non è chiara. Alcuni Autori considerano le lesioni linfonodali come metastasi di un ignoto MCC cutaneo primario, che non è stato identificato o è regredito. Questa teoria è supportata dal riscontro di alcune regressioni spontanee di MCC (15).

**Tabella 1** - Casi documentati di MCC con esclusiva localizzazione linfonodale senza evidenza di una sede primitiva cutanea

Eusebi <i>et al</i> (6)	8
Panetta <i>et al</i>	3
De Cicco <i>et al</i> (7)	3
Straka <i>et al</i> (8)	2
Ferrara <i>et al</i> (9)	2
Fotia <i>et al</i> (10)	1
Briani <i>et al</i> (11)	1
Rice <i>et al</i> (12)	1
Yang <i>et al</i> (13)	1
Totale	22

**Tabella 2** - Localizzazione del MCC linfonodale

Linfonodi inguinali	12
Linfonodi del collo	5
Linfonodi ascellari	5
Totale	22

Altri Autori ipotizzano che i MCC linfonodali derivino dall'evoluzione maligna di nidi di cellule epiteliali preesistenti all'interno del linfonodo; un'altra ipotesi molto remota è quella di un'anomala differenziazione carcinomatosa di uno stelo di cellule del sistema linforeticolare (6).

La presentazione linfonodale isolata di un MCC pone importanti problemi in termini di diagnosi e terapia. La citologia su agoaspirato può indirizzare verso una possibile origine epiteliale della neoplasia, escludendo, di conseguenza, una patologia tumorale di origine ematologica. La diagnosi definitiva deve essere effettuata sul materiale prelevato con biopsia chirurgica mediante un attento esame istopatologico ed un accurato studio immunocitochimico. In alcuni casi l'interessamento del linfonodo, pur esteso, risparmia il seno marginale, facendo presupporre un'origine intranodale e non metastatica della neoplasia (6). Questo aspetto, pertanto, può essere considerato tipico per la diagnosi di MCC linfonodale. Le cellule del MCC si presentano alla microscopia ottica di piccole dimensioni, rotonde o ovali, monomorfe, simili alle cellule dei linfomi maligni, provviste di un sottile anello citoplasmatico poco definito. I nuclei appaiono di forma rotondeggiante con

cromatina finemente dispersa ed uno o più nucleoli di piccole dimensioni (14).

L'indagine immunocitochimica è particolarmente utile nella diagnosi differenziale con altre neoplasie maligne a piccole cellule, che possono simulare il MCC, quali i linfomi, il melanoma ed il neuroblastoma. Le cellule neoplastiche del MCC sono positive, come confermato nei 3 casi da noi riportati, con siero anti-cromogranina, anti-NSE, anti-neurofilamenti ed anti-citocheratina 20. I linfomi risultano positivi per LCA (Leucocyte Common Antigen) e negativi per citocheratina ed NSE. Il melanoma, al contrario del MCC, è positivo per S-100; il neuroblastoma è citocheratina-negativo (5).

Per quanto riguarda il trattamento del MCC, è da sottolineare che qualsiasi impostazione terapeutica trae il suo razionale dalla conoscenza della storia naturale della malattia, modulando gli interventi terapeutici sulla base dei fattori prognostici della stessa. Nel caso del MCC linfonodale questo non è possibile; infatti tale neoplasia è estremamente rara e la sua storia naturale è tuttora in gran parte sconosciuta. L'asportazione chirurgica radicale della neoplasia, quando possibile, rappresenta il trattamento primario d'elezione. A causa degli alti tassi di recidiva locale dopo sola chirurgia, la radioterapia viene generalmente utilizzata quale trattamento adiuvante e dopo asportazione di una recidiva locale. Data l'elevata radiosensibilità del MCC, appare utile, inoltre, l'impiego della radioterapia complementare nei casi di mancata o non sicura radicalità chirurgica. La chemioterapia è generalmente utilizzata nel MCC linfonodale recidivato localmente e non più suscettibile di trattamento chirurgico e/o radioterapico e nelle forme metastatiche. I farmaci utilizzati sono generalmente quelli impiegati nel microcitoma polmonare, date le analogie con tale patologia, e sembrano accompagnarsi ad una percentuale elevata di risposte con una durata complessivamente limitata. L'elevata chemioresponsività del MCC, infine, è alla base della nostra scelta di utilizzare tale trattamento a scopo adiuvante.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la Professoressa Maria Pia Foschini ed il Professore Vincenzo Eusebi per il materiale iconografico.

## Bibliografia

1. Merkel FS. Tastzellen und tastkoperchen bei den hausieren und beim menschen. Arch fur Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik 1875; 11: 636-52.
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107-10.
3. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer 1978; 42: 2311-21.
4. De Wolf-Peeters C, Marien K, Mebis J, et al. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. Cancer 1980; 46: 1810-6.
5. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 2: 588-98.
6. Eusebi V, Capella C, Cossu A, et al. Neuroendocrine carcinoma within lymph nodes in the absence of a primary tumor, with special reference to Merkel cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1992; 16: 658-66.
7. De Cicco L, Vavassori A, Jerezek-Fossa BA, et al. Lymph node metastases of Merkel cell carcinoma from unknown primari site: report of three cases. Tumori 2008; 94: 758-61.
8. Straka JA, Straka MB. A review of Merkel cell carcinoma with emphasis on lymph node disease in the absence of a primary site. Am J Otolaryngol 1997; 18: 55-65.
9. Ferrara G, Ianniello GP, Di Vizio D, et al. Lymph node Merkel cell carcinoma with no evidence of cutaneous tumor: report of two cases. Tumori 1997; 83: 868-72.
10. Fotia G, Barni R, Bellan C, et al. Lymph nodal Merkel cell carcinoma: primary or metastatic disease? A clinical case. Tumori 2002; 88: 424-6.
11. Briani G, Gardiman M, Boccato P. Metastasi linfoghiandolare di tumore a cellule di Merkel a sede primitiva non nota. Pathologica 1990; 82: 161-5.
12. Rice RD, Chonkich GD, Thompson KS, et al. Merkel cell carcinoma of the head an neck. Five new cases with literature review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 782-6.
13. Yang GC, Schneck MJ, Hayden RE, et al. Merkel cell tumor-like neuroendocrine carcinoma associated with submandibular gland. Acta Cytol 1994; 38: 742-6.
14. Nava N, Bartoli C, Casali P, et al. Carcinoma neuroendocrino della cute. Argomenti di Oncologia 1991; 12: 17-30.
15. Yanguas I, Goday IJ, Gonzales-Guemes M, et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol 1997; 137: 296-8.