

Het cutaan neuro-endocrien-carcinoom

A.D. Vredenburg¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², A. zur Hausen³, M.A. Abdul-Hamid³

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

A.D. Vredenburg

E-mail: astrid.vredenburg@mumc.nl

Bij een cutane neuro-endocriene tumor zullen de meeste dermatologen vaak onmiddellijk denken aan een merkelcelcarinoom (MCC). In de literatuur worden deze termen ook vaak als synoniem gebruikt. Graag presenteren wij u twee casus met een zeer verschillend ziekteverloop, waarbij de vraag rijst of er niet verschillende entiteiten bestaan, verzameld in een groep van cutane neuro-endocriene tumoren.

CASUS 1

Een 81-jarige man presenteerde zich met sinds een jaar een asymptomatische erythemateuze nodus van 10 x 15 mm op de rechterwang (figuur 1). Het histologisch onderzoek van het huidbiopt toonde in de dermis gelegen nesten van basofiele cellen. Immuunhistochemische kleuring werd verricht. Cytokeratine (CK) 20 was positief (figuur 2). De leukocytenmarker CD 45, thyroid transcription factor (TTF-1), en de neuro-ectodermale marker S100 waren negatief. De neuro-endocriene markers chromogranine A, synaptofysine en CD56 waren positief. GATA3, oestrogeen- en progesteronkleuring en merkelcelpolyomavirus (MCPyV) waren alle negatief.

Beeldvormend onderzoek (MRI) toonde doorgroei van de tumor tot op de aangezichtsmusculatuur. Disseminatieonderzoek (echo-hals en X-thorax) liet geen aanwijzing voor metastasering zien. De diagnose MCC TiNoMo werd gesteld.

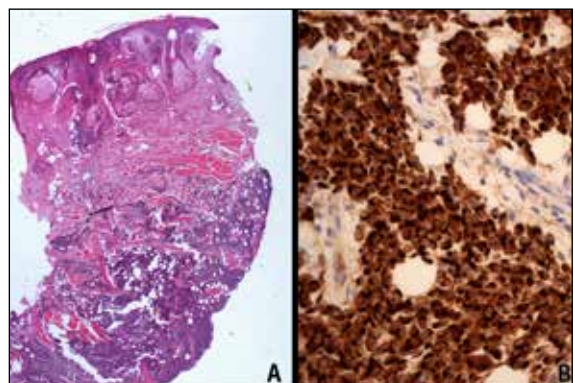
Patiënt werd besproken op het multidisciplinair hoofd-hals-oncologieoverleg. Besloten werd tot behandeling met Mohs micrografische chirurgie in combinatie met een reconstructie door de plastische chirurg en adjuvante locoregionale radiotherapie.



Figuur 1. Casus 1; erythemateuze nodus rechterwang passend bij merkelcelcarinoom.



Figuur 1b. Detail merkelcelcarinoom.



Figuur 2. Histologie (huidbiopt) van een merkelcelcarinoom; hematoxylin- en eosinkleuring (A), positieve cytokeratine 20-kleuring (B).



Figuur 3. Satellietlaesies neus en rechterwang (aangegeven met paarse stift).

Zes maanden na beëindiging van de radiotherapie bemerkte patiënt een zwelling rechts op de neus, net buiten het bestraalde gebied. Bij inspectie werd een 13 mm grote erythemateuze nodus gezien. Een biopt laat morfologisch en immunofenotypisch MCC zien, gelijk aan het eerdere MCC.

Er vond opnieuw disseminatieonderzoek plaats, dat zonder afwijkingen was. Er werd besloten tot lokale excisie met reconstructie door de plastisch chirurg, echter ten tijde van de geplande OK drie weken later was de tumor fors gegroeid en werden een tweetal nieuwe satellietlaesies gezien op de rechterwang en een lymfkliermetastase submandibulair rechts (figuur 3). Er werd afgezien van uitgebreide chirurgie en patiënt werd, met lokaal succes, behandeld met palliatieve radiotherapie.

In de daarop volgende maanden ontwikkelde patiënt nog tweemaal nieuwe metastasen in het hoofd-halsgebied. Gezien de frequentie van opvolging en de achteruitgang in algehele conditie werd besloten om geen radiotherapie meer te geven en een strikt palliatief traject te starten.

CASUS 2

Op onze polikliniek presenteerde zich een 80-jarige vrouw met een 35 x 30 mm grote vaste nodus rechts occipitaal (figuur 4). De asymptomatische laesie was



Figuur 4. Casus 2; nodus rechts occipitaal caudaal van litteken na eerdere chirurgie en radiotherapie, passend bij een low-grade neuro-endocriencarcinoom.

sinds 1,5 jaar aanwezig ter plaatse van een litteken na behandeling van een CK 20-negatief MCC (stadium II).

Acht jaar eerder werd zij elders behandeld met ruime lokale excisie, sluiting middels *full thickness graft* en adjuvante locoregionale radiotherapie.

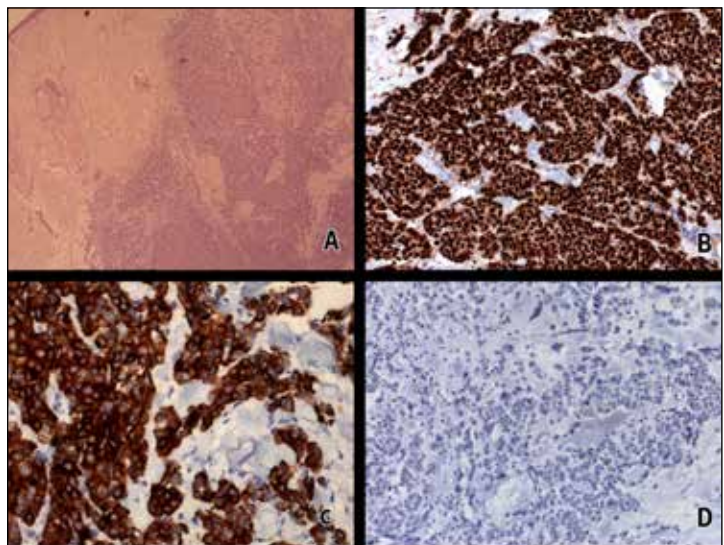
Aanvullend histologisch onderzoek middels biopsie vond plaats. De epidermis vertoonde geen afwijkingen maar in de dermis, reikend tot diep dermaal, bevond zich een discohesieve celpopulatie van compact gelegen kleine atypische cellen gelegen in nesten en celrijtjes. De cellen bevatten rond tot hoekige celkernen met een fijn verdeeld chromatinepatroon, een onopvallende nucleolus en een geringe hoeveelheid cytoplasma.

Immuunhistochemisch onderzoek was positief voor CD56, chromogranin A en CK7. CK20, TTF-I, CDX-2 en MCPyV waren negatief. De proliferatiemarker Mib-1 toonde expressie in circa 60% van de tumorcellen. GATA3, oestrogeen- en progesteronkleuring waren positief (figuur 5).

De histologie van de tumor die acht jaar eerder was geëxideerd werd gereviseerd. Het immuunhisto-



Figuur 4b. Detail.



Figuur 5. Histologie low-grade neuro-endocriencarcinoom; hematoxylin- en eosinkleuring (A), positieve GATA 3-kleuring, positieve cytoke-ratine 7-kleuring (C), negatieve merkel cell polyomavirus-kleuring (D).

chemische profiel was overwegend gelijk. Aan de hand van de nieuwe literatuur werd de diagnose CK20-negatief neuro-endocriencarcinoom gesteld. Beeldvormend onderzoek (PET-CT) toonde geen metastasen.

Patiënte werd besproken op het multidisciplinair hoofd-hals-oncologieoverleg waarna ze behandeld werd met een lokale ruime excisie en reconstructie door plastische chirurgie. Ruim 1,5 jaar na de behandeling zijn er geen aanwijzingen voor een lokaal recidief of metastasering.

BESPREKING

Het MCC werd voor het eerst in 1972 door Toker als trabeculaire tumor beschreven.¹ Het is een relatief zeldzame maar zeer agressieve huidtumor. De tumor komt met name voor in het hoofd-halsgebied maar kan zich overal op het lichaam presenteren.² MCC wordt vooral gezien bij oudere volwassenen (boven de 70 jaar) met een lichte huidskleur. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen.³ Immunosuppressie, zonexpositie en infectie met MCPyV zijn risicofactoren.⁴

Een MCC vertoont immunoreactiviteit voor epitheliale en neuro-endocriene markers. De epitheliale marker is vooral CK20. Neuro-endocriene markers zijn synaptophysine en chromogranine A. *Neural cell adhesion molecule* CD56 wordt vaak in combinatie met deze twee markers als neuro-endocriene marker gebruikt.

Casus 1 betreft een man met klinische en histologische kenmerken passend bij het typische MCC. Ook het ziektebeloop is passend bij een MCC. Ongeveer 50% van de patiënten presenteert zich met gelokaliseerde ziekte. De 5-jaarsoverleving voor patiënten met stadium I MCC is 62,8%. Er is echter een hoog risico op regionale lymfkliermetastasering en lokale terugkeer na behandeling.³ Bij regionale en lymfkliermetastasen daalt de overlevingskans snel.

De tweede casus is opmerkelijk vanwege de lange ziektevrije periode zonder metastasering en het niet-kenmerkend immunohistochemisch profiel van de tumor. CK20 was negatief. CK7 en de neuro-endocriene markers lieten diffuus membraneuze aankleuring zien. De combinatie van CK7-positiviteit en CK20-negativiteit is eerder door Calder et al. beschreven.⁵ Zij publiceerden een casiserie van 7 patiënten met een primair cutaan NEC, immunofenotype CK20-/CK7+. Zij beschreven het carcinoom als MCC maar ook deze patiënten hadden geen aanwijzingen voor metastasen bij disseminatie-onderzoek.

Meer dan 80% van MCC is geassocieerd met MCPyV en is CK20-positief.⁶ 20% van de MCC is MCPyV-negatief maar wel CK20-positief. De meerderheid van de in de literatuur eerder beschreven

CK20-negatieve cutane NEC is MCPyV-negatief, zo ook in onze casus. Dit is suggestief voor een ander, virusonafhankelijk carcinoom.

Een 20-tal casus zijn beschreven van primair cutane NEC die immunohistochemisch aankleuren voor progesteron, estrogeen en GATA-3. Deze tumoren gedragen zich indolent en worden daarom beschreven als *low-grade neuroendocrine carcinoma of the skin* (LGNECS).^{7,8} De tumor in onze tweede beschreven casus was ook positief voor deze kleuringen. Het ontstaan van metastasen bij LGNECS is maar bij twee patiënten beschreven. Onze patiënte presenteerde zich bij ons met een lokaal recidief zonder metastasering. Zover wij weten, is dit niet eerder vermeld in de literatuur.

We concluderen dat er twee verschillende neuro-endocriene carcinomen lijken te bestaan: het klassieke MCC CK 20+ en een meer laaggradig NEC, CK 20-/ CK 7+. De prognose van beide tumoren lijkt sterk te verschillen, wat van belang is in de voorlichting en mogelijk ook de behandeling van de patiënt.

LITERATUUR

1. Toker C. *Trabecular carcinoma of the skin*. *Arch Dermatol* 1972;105:107-10.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. *Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study*. *J Cutan Pathol* 2010;37(1):20-7.
3. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. *Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system*. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3564-71.
4. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Engels EA, et al. *Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation*. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2).
5. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. *A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin*. *J Cutan Pathol* 2007;34(12):918-23.
6. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Billings SD. *Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation*. *Mod Pathol* 2016;29(3):240-8. doi: 10.1038/modpathol.2015.154.
7. Goto K, Anan T, Nakatsuka T, Kaku Y, Sakurai T, Shibata A, et al. *Low-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Skin (Primary Cutaneous Carcinoid Tumor) as a Distinctive Entity of Cutaneous Neuroendocrine Tumors: A Clinicopathologic Study of 3 Cases With Literature Review*. *Am J Dermatopathol* 2017;39(4):250-8.
8. Chen TY, Morrison AO, Susa J, Cockerell CJ. *Primary Low-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Skin: An Exceedingly Rare Entity*. *J Cutan Pathol* 2017 Aug 16. doi: 10.1111/cup.13028. [Epub ahead of print]



SAMENVATTING

Bij een cutaan neuro-endocriene tumor wordt vaak direct gedacht aan het merkelcelcarcinoom (MCC). Wij presenteren twee zeer verschillende casus van een cutaan neuro-endocriene tumor. Een casus van een tumor die histologisch en klinisch passend is bij een MCC en een casus die sterk afwijkt. Onderbouwd wordt waarom wij hypotheseren dat er twee verschillende cutane neuro-endocriene carcinomen lijken te bestaan: het klassieke MCC CK 20+ en een meer laaggradig cutaan neuro-endocrien carcinoom, CK 20-/CK 7+.

TREFWOORDEN

neuro-endocrien carcinoom – merkelcelcarcinoom – huidkanker – immunohistochemische kleuring

SUMMARY

Neuroendocrine carcinoma of the skin is generally considered as Merkel cell carcinoma (MCC). Here we present two cases of cutaneous neuroendocrine carcinomas of which one presents clinically and histopathologically as a typical MCC and the other does not. Based on our findings we hypothesize that cutaneous neuroendocrine carcinomas can be divided in two main groups, i.e. the classic MCC CK20+ and a more low-grade neuroendocrine carcinoma CK20-/CK7+.

KEYWORDS

neuroendocrine carcinoma – Merkel cell carcinoma – skin cancer – immunohistochemical staining