

Merkel細胞癌與鱗狀細胞癌並存於同一皮膚病灶

— 病例報告 —

陳志強 劉漢南

國立陽明大學及台北榮民總醫院 皮膚病部

Mixed Merkel Cell and Squamous Cell Carcinoma on the Skin

— A Case Report —

Chih-Chiang Chen Han-Nan Liu

Merkel cell carcinoma is a rare primary neuroendocrine skin tumor that usually arises in the head and neck of elderly patients. Local recurrence and metastasis are common and the mortality rate has been reported to be as high as 30%. There is a high incidence(25-34%) of coexistence with second neoplasm, including other skin tumors and hematological malignancies in patients with Merkel cell carcinoma. However, mixed Merkel cell and squamous cell carcinoma in the same lesion is very rare. Herein we report a 89-year-old women with such a tumor. According to the previous studies, the local recurrence rate of the mixed tumor is much higher than that of Merkel cell carcinoma occurred alone. Regretfully, patient refused complete excision and was lost to the follow-up. (Dermatol Sinica 22 : 74-78, 2004)

Key words: Merkel cell carcinoma, Squamous cell carcinoma

Merkel細胞癌是一種罕見的原發性神經內分泌的皮膚腫瘤。它好發於老年人的頭頸部，經常會有局部復發以及轉移的情形發生，且其死亡率則可達到30%。Merkel細胞癌與其他種類的皮膚腫瘤以及血液方面的腫瘤同時存在同一個病人的身上的比例相當高，大約佔25-34%，但是Merkel細胞癌與表皮細胞癌並存在同一個皮膚病灶內則是非常罕見。在此我們提出一個病例報告，其皮膚上的一處病灶同時存在有Merkel細胞癌與及鱗狀細胞癌。根據以往的報告，合併此兩種腫瘤的局部復發率遠高於單獨存在的Merkel細胞癌。很遺憾的，此病人拒絕接受手術切除，且未回到本院追蹤。(中華皮誌22 : 74-78, 2004)

From the Department of Dermatology, National Yang-Ming University & Veterans General Hospital-Taipei

Accepted for publication: October 22, 2003

Reprint requests: Han-Nan Liu, M.D., Department of Dermatology, Veterans General Hospital-Taipei, 201, Section 2, Shih Pai Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.

TEL: 886-2-28712121 ext. 3373 FAX: 886-2-28757666

前言

Merkel細胞癌是一種罕見而且惡性的皮膚腫瘤，由Toker等人於1972年首次提出¹。它是屬於神經內分泌細胞所起源的腫瘤，且好發於易受陽光曝曬的部位，如頭頸部。此腫瘤主要發生在50到60歲之間的老年人，而男女的發生率則約略相等^{2,4}。從過去的研究報告發現，Merkel細胞癌與其他皮膚⁴以及血液⁵方面腫瘤發生在同一個病人身上的機率相當的高，大約佔25-34%。但是，在同一個皮膚病灶上同時發現有Merkel細胞癌以及鱗狀細胞癌的情形則是非常少見。就我們所知，截至目前為止，在文獻上總共只有13個病例被報導過。



Fig. 1
An ill-defined brownish plaque, about 5 x 5 cm in diameter, with central ulceration and crusts located on left pretibial area.

病例報告

一位89歲的女性病人因其左小腿處有一疼痛而且長久無法癒合的傷口，而由新竹南門醫院轉診到本院皮膚科就診。皮膚臨床檢查可發現在左小腿脛前處有一個邊緣不規則，大約5 X 5 cm大小的紅棕色板塊，且合併有潰瘍以及痂皮(Fig. 1)。此外，在病人的左側顳部也可發現一個大約1 X 0.8 cm的黑色斑塊且中間伴隨有糜爛的現象。病人否認過去有任何內科方面的疾病或任何腫瘤的病史，而且在理學檢查方面也沒有發現有淋巴結腫大的跡象。由於懷疑左下肢的潰瘍為鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)而左側顳部的病灶為基底細胞癌(basal cell carcinoma)，因此便於此兩處病灶進行切片檢查。

在組織病理學的檢查方面，左小腿的病灶在低倍下呈現出兩種不同的腫瘤型態(Fig. 2)。第一種型態的腫瘤主要是侵犯表皮層，而且往下延伸到真皮層。這些向下浸潤的腫瘤是由退行發育的鱗狀細胞(anaplastic squamous cell)所構成，且呈現出形狀及大小不一的型態以及細胞核濃染

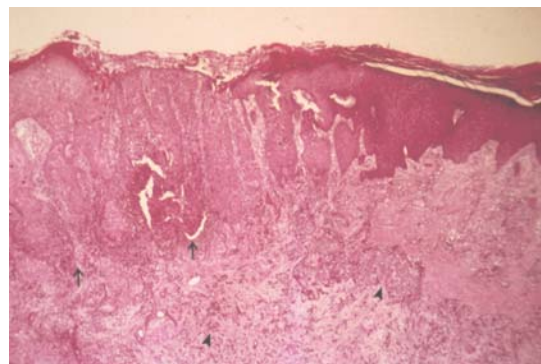


Fig. 2
There were two different tumors on the same specimen. Squamous cell carcinoma was on the left (arrow) and Merkel cell carcinoma was on the right in the reticular dermis (arrowhead) (H & E stain, 25x).

(hyperchromatism)的情形(Fig. 3A)。另外，有些細胞則呈現出大且蒼白的細胞質。第二種型態的腫瘤則主要是位在真皮層，而且是由較小且圓的細胞所構成。這些腫瘤細胞排列成片狀(sheets)或分隔(trabecular)的形態，這些細胞的細胞質雖然稀少但其細胞核卻相當豐富，而且其細胞核的染色質(nuclear chromatin)相當致密且排列型態也十分一致(Fig. 3B)。

在免疫組織化學的檢查中，位於真皮層的腫瘤可被neuron-specific-enolase(NSE)所染上且cytokeratin(CK)也呈現出



Fig. 3
(A) Squamous cell carcinoma with irregular masses of epidermal cells proliferate downward into the dermis. The invading tumor masses were composed of anaplastic squamous cells.(B) The tumor mass of Merkel cell carcinoma was composed of small round cells with scanty cytoplasm and plump, round or irregularly nuclei. Below the tumor island, the tumor cells were closely spaced in sheet and trabecular pattern(H & E stain, A, B: 100x; inset: 400x).

典型的細胞核旁點狀陽性反應(paranuclear dot-like pattern)(Fig. 4)。另外，synaptophysin以及chromogranin也分別呈現出瀰漫性和局部性的細胞質陽性反應(diffuse and focal cytoplasmic pattern)(Fig. 4)；至於表皮的鱗狀細胞腫瘤除了CK之外，NSE、synaptophysin及chromogranin均呈現陰性反應。此外，leukocyte common antigen(LCA)和S-100 protein的染色在兩種腫瘤上也都是陰性反應。因此，根據細胞的型態以及免疫組織化學的研究，我們診斷此病灶為並存性的Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌。而由左側顱部所取得的組織標本中，其H & E染色表現出典型的基底細胞癌。

此病人拒絕進一步切除左小腿的病灶，也因為路途較遠而不願再回本院追蹤。最後一次電話追蹤是在病人接受切片完的五個月後，病人當時的狀況還算穩定並未發現有轉移的跡象。

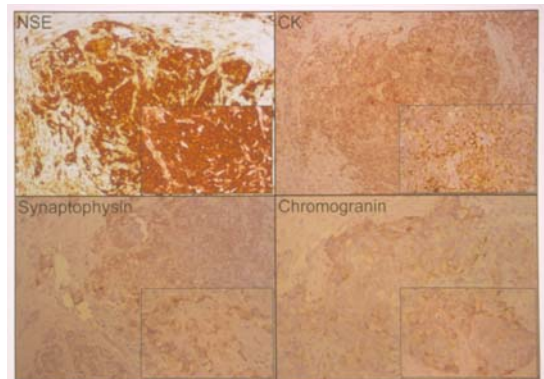


Fig. 4
The tumor islands of Merkel cell carcinoma stained for neuron-specific-enolase(NSE) in a homogenous pattern and for cytokeratin(CK) in a paranuclear dot-like pattern. The tumor islands also showed focal reaction to both synaptophysin and chromogranin (100x; inset: 400x).

討 論

位在皮膚基底細胞層內的Merkel細胞一直被認為與機械性受器 (mechanoreception) 有關^{6,7}。但是，由於它同時能表現cytokeratin以及neurofilament，因此它的起源到目前為止還是爭論不休。有些學者認為，上述這兩種細胞特性的同時存在可以證明Merkel細胞可能是從靠近表皮胚胎細胞的神經外胚層 (neuroectoderm) 所演化而來⁸。

此外，Merkel細胞癌是否由Merkel細胞所演化而來一直也是備受爭議。贊成此一理論的學者所提出的佐證是根據其免疫組織化學 (immunohistochemical) 染色以及超微結構 (ultrastructure) 的相似性。在免疫組織化學染色方面，Merkel細胞癌和Merkel細胞均能表現神經內分泌細胞的特殊標記，如neurospecific enolase (NSE), synaptophysin和chromogranin。另外，在電子顯微鏡的檢查下，兩者也都會發現有electron-dense core granules, 10nm filament和cytoplasmic processes⁸。但是，另外有一派學者則認為Merkel細胞癌並非由Merkel細胞所演化而來。他們所提出的證據有以下兩點：一、Merkel細胞癌很少發生在表皮層⁹；二、根據以前的研究，Merkel細胞存在有metakephalin和vasoactive intestinal peptide (VIP)，但是Merkel細胞癌卻無法表現這些賀爾蒙⁸。

Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌並存於同一皮膚病灶內非常罕見，在過去的文獻中總共只有13個病例被報導過^{10,11}。但是，Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌發生在同一個病人身上的機率則是非常的高，以致於一般學者均認為這兩個腫瘤的同時存在並不是一種巧合¹²。此外，其他的皮膚腫瘤，如

波文氏病 (Bowen's disease) 以及基底細胞癌也都經常被報導與Merkel細胞癌發生在同一個病人身上^{13,14}。有兩個理論被提出來解釋這樣的現象：其一、Smith等人⁹認為Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌均源自於相同的具有多向發展能力的表皮幹細胞 (pluripotent epidermal stem cell)，因為在他所研究的132個Merkel細胞癌中，總共有11個病例發生在表皮層內且合併有局部的表皮或汗管的分化 (squamous and/or eccrine differentiation)。此外，此項理論也可佐證於"非腫瘤性的過度型細胞" (nonneoplastic transitional cells)。English等人在剛出生以及出生13天老鼠身上的表皮觸覺受器 (epidermal touch receptor) 上所發現的"過度型細胞" (transitional cells) 同時具有表皮細胞以及Merkel細胞的特性¹⁵。其二、可能存在著一種常見的致癌因子一直影響著兩種不同的先驅細胞 (precursor cell) 而造成兩種不同腫瘤的同時存在。這個理論的證據源自於Gomez等人的研究¹²。他總共發現了11個病人身上存在著Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌 (鱗狀細胞癌的發生可能在Merkel細胞癌之前、之後、或同時發生)，但是在這些腫瘤中並未發現有過度區 (transitional zone) 的存在。以我們的病例為例，Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌並存於同一皮膚病灶內似乎符合上述的第一個理論。然而，這個病人身上同時存在的基底細胞癌又只能由第二個理論來解釋。因此，需要更多的研究才能真正地釐清Merkel細胞癌的起源。

Merkel細胞癌的局部復發率以及遠處的轉移率均非常的高，尤其是對於較末期的病灶。截至目前為止，對於Merkel細胞癌的治療並沒有標準的模式可供遵循。因此，為了使病人得到最佳的治療，對於

Merkel細胞癌的病人，我們必須徹底的進行全身性的臨床評估，包括病人在就診時是否已有遠處的轉移的證據、詳細的觸摸局部的淋巴結以及密切且詳細的追蹤以防止遠處的轉移和局部的淋巴結病變。對於較小的局部病灶，手術切除 (wide excision) 可以得到較好的預後和較長的存活¹⁶。而根據最近的文獻報導指出，預防性的淋巴結摘除、術前或術後的放射線治療是否真能增加Merkel細胞癌的存活率仍然是未知的。此外，化學治療 (chemotherapy) 的角色也仍然是備受爭論的。這些學者對於Merkel細胞癌治療的唯一建議為：術後的24個月內必須要密切的追蹤病人以偵測是否有復發的早期徵候，因為治療局部復發的病灶可以得到較長時間的存活¹⁷。

由於病例數十分稀少，因此Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌起源於同一病灶的預後並不是十分的清楚。不過，根據Gomez等人的研究¹²，若同一個病人身上存在有Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌，則其局部復發率遠高於只有得到Merkel細胞癌的病人 (62% v.s. 26%)。因此，對於同時合併有Merkel細胞癌和鱗狀細胞癌的病人，我們必須對病人進行長時間且密切的追蹤，以預防疾病的轉移與復發。

REFERENCES

1. Toker C: Trabecular carcinoma of skin. Arch Dermatol 105: 107-110, 1972.
2. Rice R, Chonkik G, Thompson K, *et al.*: Merkel cell tumor of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 782-786, 1993.
3. Jones W: Some special skin tumors in the elderly. Br J Dermatol 122: 71-75, 1990.
4. Heenan PJ, Cole J, Spagnolo D: Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma(Merkel cell tumor). Am J Dermatopathol 12: 7-16, 1990.
5. Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E, *et al.*: Second neoplasm in patients with Merkel cell carcinoma. Cancer 91: 1358-1362, 2001.
6. Sidhu G, Feiner H, Flotte T, *et al.*: Merkel cell neoplasm: histology, electron microscopy, biology and histogenesis. Am J Dermatopathol 2: 101-119, 1980.
7. Warner T, Uno H, Hafez G, *et al.*: Merkel cells and Merkel cell tumors: ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. Cancer 52: 238-245, 1983.
8. Layfield L, Ulich T, Liao S, *et al.*: Neuroendocrine carcinoma of the skin: an immunohistochemical study of tumor markers and neuroendocrine products. J Cutan Pathol 13: 268-273, 1986.
9. Smith KJ, Skelton III HG, Holland TT, *et al.*: Neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma with an intraepidermal component. Am J Dermatopathol 15: 528-533, 1993.
10. Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, *et al.*: Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. J Am Acad Dermatol 39: 882-887, 1998.
11. Huynh NT, Hunt MJ, Cachia AR, *et al.*: Merkel cell carcinoma and multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with pityriasis rubra pilaris. Australas J Dermatol 43: 48-51, 2002.
12. Gomez L, Dimaio S, Silva E, *et al.*: Association between neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Am J Surg Pathol 7: 171-177, 1983.
13. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, *et al.*: Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. J Am Acad Dermatol 41: 641-643, 1999.
14. Cerroni L, Kerl H: Primary cutaneous neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma in association with squamous- and basal-cell carcinoma. Am J Dermatopathol 19: 610-613, 1997.
15. English K: Morphogenesis of Haarscheiben in rats. J Invest Dermatol 69: 58-67, 1977.
16. Helmut K, Rainer HW: Cutaneous neuroendocrine carcinoma: Merkel cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Freedberg IM, *et al.*, eds. Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 914-918, 1999.
17. Akhtar S, Oza KK, Wright J: Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 43: 755-767, 2000.