

Das Merkelzellkarzinom*

Merkel Cell Carcinoma

Autoren

H. Weisser¹, W. Hartschuh¹, A. Greiner², M. Bischof³, A. Enk¹, P. Helmbold¹

Institute

¹ Hautklinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

² Institut für Pathologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

³ Radiologische Klinik, Abteilung für Radioonkologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995737
Akt Dermatol 2008; 34:
163–169 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Peter H. Helmbold

Hautklinik der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg
Voßstraße 2
69115 Heidelberg
peter.helmbold@med.uni-hei-
delberg.de

Zusammenfassung

Das Merkelzellkarzinom (MZK) ist ein seltener, schnell wachsender, hochmaligner dermaler Tumor, der bevorzugt auf lichtexponierter Haut in höherem Lebensalter entsteht. Der Verlauf ist oft durch Ausbildung von Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiven bereits im ersten Jahr nach Entfernung des Primärtumors geprägt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt auch bei konsequenter Therapie nur bei etwa 65%. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch trabekuläre Stränge kleiner uniformer Zellen mit großen basophilen Kernen und typischen neuroendokrinen Granula. Die Diagnose wird immunhistochemisch durch neuroendokrine und epitheliale Marker gesichert. Therapie der Wahl ist die Exzision des Primärtumors. Die Indikation zur adjuvanten

Strahlentherapie ist fast stets gegeben und sollte auch drainierende Lymphknotenstationen einbeziehen. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sollten diese exzidiert und eine Nachbestrahlung eingeleitet werden. Eine adjuvante Chemotherapie in Anlehnung an das kleinzellige Bronchialkarzinom kann in diesem Stadium erfolgen. Der prognostische Vorteil ist jedoch nicht gesichert. Trotz guten Ansprechens auf Strahlen- und Chemotherapie mit zumindest verlängertem rezidivfreien Intervall ist das MZK im Stadium der Fernmetastasierung derzeit kaum kurabel. Ein aggressives und gleichwohl individuell abgestimmtes Behandlungskonzept unter Einbeziehung der Strahlentherapie könnte die Prognose für die betroffenen Patienten vor allem in den ersten Erkrankungsstadien in Zukunft wesentlich verbessern.

Einleitung

Das Merkelzellkarzinom (MZK), Synonym: „neuroendokrines Karzinom der Haut“, wurde in den 1970er-Jahren unter dem Begriff „trabekuläres Karzinom“ beschrieben [44]. Die Malignität war zunächst unterschätzt worden. Heute weiß man, dass es sich um eine hochgradig bösartige Geschwulst handelt. Ultrastrukturell und biochemisch ist das MZK mit den (neuroendokrinen) Merkelzellen der Haut verwandt [31]. Diese gehören dem APUD-System (Amine precursor uptake and decarboxylation system) an, das auch neuroendokrine Zellen des Gastrointestinal- und Bronchopulmonaltraktes umfasst. MZK können sich möglicherweise sowohl aus Merkelzellen der Epidermis als auch (wahrscheinlich häufiger) aus pluripotenten dermalen Stammzellen mit neuronaler Differenzierung entwickeln [29].

Inzidenz, Ätiologie und Kofaktoren

Die Inzidenz des MZK ist gering und wird aufgrund epidemiologischer Studien bei der hellhäutigen Rasse auf 0,28–0,3/100 000/Jahr geschätzt [28]. Daraus ergibt sich eine Zahl von ca. 300 registrierten Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Dunkelziffer wird vermutlich höher sein. Es handelt sich um einen Tumor des höheren Lebensalters mit einem Inzidenz-gipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt (mittleres Alter bei Diagnosestellung 75 Jahre), wenngleich auch über MZK im Kindesalter berichtet wurde. Fast zwei Drittel der Patienten stellen sich im Stadium I (Primärtumor ohne Lymphknotenmetastasen) vor, jedoch haben über ein Drittel der Patienten bei Diagnosestellung bereits Metastasen (ca. 30% Stadium II, lokoregionäre bzw. Lymphknotenmetastasen, 10% Stadium III, Fernmetastasen) [36].

Die Ätiologie des MZK ist noch nicht geklärt. Als Risikofaktoren für die Entwicklung von MZK gel-

* Erstveröffentlichung in: Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1581–1586, partiell geändert.

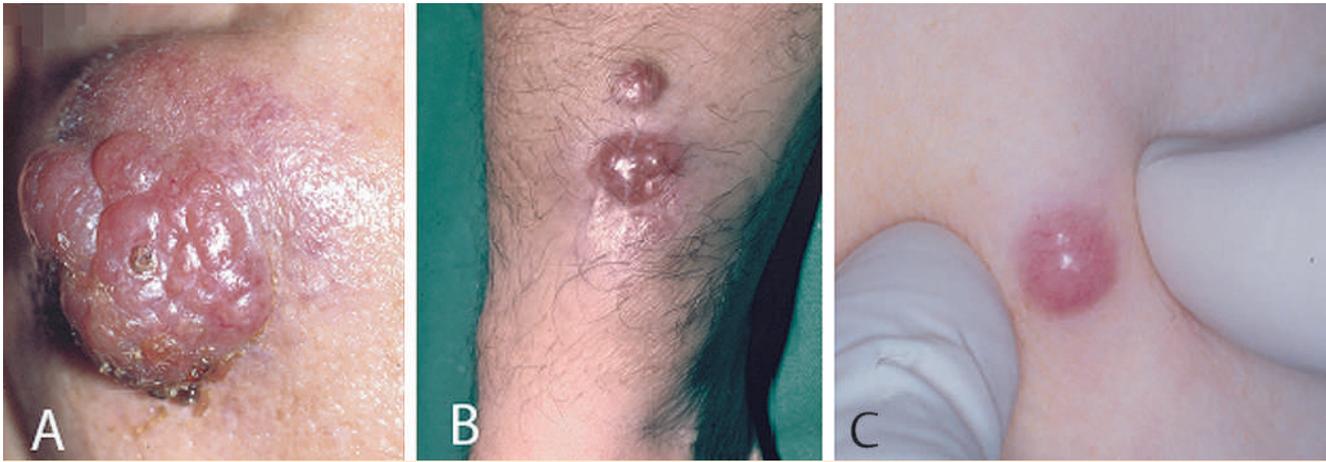


Abb. 1 Merkelzellkarzinome – Klinische Befunde. **A** Merkelzellkarzinom der linken Wange bei einer 86 Jahre alten Patientin. Der Tumor hatte sich nach Angaben der Patientin innerhalb von 10 Wochen entwickelt. **B** Schnelle Entwicklung eines Rezidivs mit Satelliten-Metastase ca. 8 Wochen nach (histologisch kontrolliert) vollständiger jedoch knapper Resektion eines primären Merkelzellkarzinoms am rechten Unterarm bei einem 71 Jahre alten

Patienten. **C** Hautmetastase eines Merkelzellkarzinoms am Rumpf bei einer 72-jährigen Patientin. Sowohl primäre Merkelzellkarzinome als auch deren Hautmetastasen zeigen meist eine derbe, in die Subkutis einwachsende Infiltration, die in der Tiefe eisbergartig über den äußerlich erkennbaren Anteil hinausgeht.

ten hohe kumulative UV-Licht-Belastung der Haut (60–70% aller MZK finden sich im Kopf-Hals-Bereich, 20–30% an den Extremitäten [6]). Entsprechend findet man bei Patienten mit MZK auch eine Koinzidenz mit anderen lichtinduzierten Hauttumoren. Das Risiko für Immunsupprimierte, an einem MZK zu erkranken, ist 13-fach erhöht [11,40]. Eine chronische Arsenintoxikation wird ebenfalls als Kofaktor für die Entwicklung von MZK angesehen [25]. Nicht selten besteht bei MZK eine Koinzidenz mit anderen Malignomen (insbesondere Malignome der Speicheldrüsen und Gallengängen sowie maligne Lymphome) [18,28,37]. Kürzlich konnte eine klonale Integration eines neu entdeckten Polyomavirus („Merkel cell virus“) in MZK nachgewiesen werden [51]. Möglicherweise wird das MZK deshalb zukünftig – ähnlich wie bestimmte Plattenepithelkarzinome – als viral induziert angesehen werden müssen.

kurzgefasst

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, hochmaligner Tumor des höheren Lebensalters. Die Ätiologie ist unklar, UV-Exposition und Immunsuppression gelten als Hauptrisikofaktoren.

Klinisches Erscheinungsbild, Differenzialdiagnosen

Das Merkelzellkarzinom entwickelt sich typischerweise auf chronisch lichtgeschädigter Haut als derber, solider, rot-violetter Tumor von halbkugelig bis knotiger, seltener plaqueartiger Form (● **Abb. 1**). Auffallend sind die schnelle Entstehung innerhalb von Wochen bis Monaten sowie der derbe Palpationsbefund, wodurch es sich von benignen Hauttumoren, Basaliomen, differenzierten Plattenepithelkarzinomen und amelanotischen Melanomen unterscheiden lässt. Andere Differenzialdiagnosen, wie eine Hautmetastase, ein malignes Lymphom der Haut, das Keratoakanthom oder Leiomyosarkome, sind dagegen klinisch mitunter schwer abgrenzbar (● **Tab. 1**).

Tab. 1 Klinische Merkmale und Differenzialdiagnosen des MZK.

Klinische Merkmale
Schnelles Wachstum
Derb und verbacken
Eisbergartige Verbreiterung in der Tiefe
Klinische Differenzialdiagnosen (schnell wachsende derbe Tumoren)
Lymphome
Hautmetastasen
Leiomyosarkom
Atypisches Keratoakanthom

Die Epidermis, die den Tumor bedeckt, ist zunächst unauffällig. MZK verbreitern sich meist eisbergartig in die Tiefe und wachsen häufig kalottenförmig nach außen. Die intakte Epidermis spannt sich dabei oft über den Tumor, sodass sie glänzend erscheint. Sekundär können sich im Verlauf Teleangiektasien, Erosionen, Krusten, Ulzerationen, Blutungen und bakterielle Superinfektionen entwickeln. Das MZK wächst zunächst schmerzlos und infiltrierend in umgebende Strukturen. Unbehandelt bilden sich oft Satellitenmetastasen. Nach erfolgter Exzision neigt das MZK zu Lokalrezidiven, zu früher und ausgedehnter Infiltration in die drainierenden Lymphknoten und zu hämatogener Fernmetastasierung. Spontanregression von Primärtumor und Metastasen werden nur ausnahmsweise beobachtet. Das Auftreten mehrerer Primärtumoren nebeneinander ist möglich [49].

Histologie

Mikromorphologisch imponiert das MZK als dermal gelegener, asymmetrischer, unregelmäßig begrenzter Tumor aus strangförmig oder in Nestern angeordneten Tumorzellen (● **Abb. 2**). Die Tumorstränge sind von Bindegewebssepten unterbrochen und reichen bis ins subkutane Fettgewebe, von wo sie sich bei invasivem Wachstum bis ins darunter gelegene Gewebe ausdehnen können. Eine epidermale Beteiligung ist selten. Die gleich-

	Merkelzellkarzinom	Hautmetastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms ²	Malignes Lymphom	Malignes Melanom (kleinzellig)
Cytokeratin 20	+	-	-	-
Synaptophysin	+/-	+/-	-	-
Chromagränin	+/-	+/-	-	-
NSE	+	+/-	-	-
TTF-1	-	+	-	-
CD45 (LCA)	-	-	+	-
Melan-A	-	-	-	+
S 100	-	-	-	+
HMB-45	-	-	-	+

Tab. 2 Immunhistologische Differenzialdiagnostik kleinzelliger Tumoren der Haut¹.

¹ modifiziert nach [16], ² ähnliches Muster auch bei anderen neuroendokrinen Tumoren, NSE: Neuronen-spezifische Enolase, TTF-1: Thyreoidea-Transkriptionsfaktor-1, LCA: leukocyte common antigen, + Expression von der Mehrzahl oder fast allen Tumoren, - Expression selten oder nie, +/- häufige, jedoch unregelmäßige Expression.

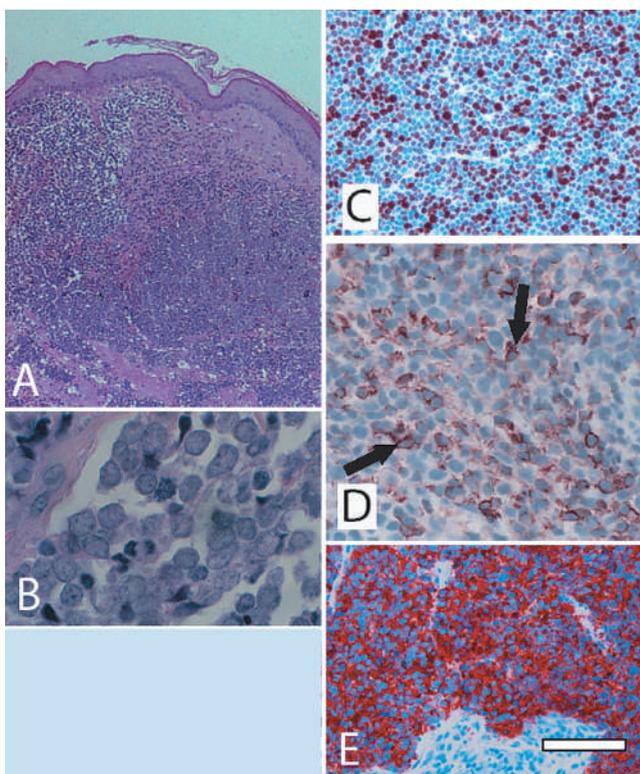


Abb. 2 Merkelzellkarzinome – Histologische Befunde. **A** Übersicht: Die Dermis infiltrierendes basophiles Infiltrat aus dicht gepackten kleinen Tumorzellen. Zur Epidermis besteht meist eine schmale tumorfreie Zone (Hämatoxylin/Eosin [HE]-Färbung). **B** In der höheren Vergrößerung erkennt man zytoplasmaarme monomorphe Tumorzellen mit zahlreichen atypischen Mitosen sowie pyknotische Tumorzellen (HE-Färbung). **C** Hoher Anteil der proliferierenden Tumorzellfraktion (MiB-1/Hämatoxylin). **D** Typische kappenartige Expression von Zytokeratin-20 (Beispielzellen/Pfeile) (Anti-Zytokeratin-20/Hämatoxylin). **E** Expression von Synaptophysin (neuroendokriner Marker). (Balken: A, 500 µm, B, 25 µm, C und E, 70 µm D, 50 µm).

förmigen, runden Tumorzellen haben ein typisches nukleäres Chromatinmuster. Sie erscheinen hell-großkernig, mit einem sehr schmalen Zytoplasmasaum, der argyrophile Granula enthält. Atypische Mitosen und Einzelzellnekrosen finden sich gehäuft [30,41]. Es werden drei histologische Bautypen unterschieden [9], die allerdings teilweise nebeneinander im selben Tumor anzutreffen sind: ein seltener trabekulärer Typ, ein häufiger intermediärer Typ und ein kleinzelliger Typ. Lichtmikro-

oskopische Differenzialdiagnosen sind Metastasen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen, kleinzellige maligne B-Zell-Lymphome und kleinzellige maligne Melanome. Die Differenzierung erfolgt durch immunhistochemische Spezialuntersuchungen (Tab. 2). Bewährt hat sich eine Kombination von Cytokeratin 20 (CK20, relativ spezifisch) [32], Neuronenspezifischer Enolase (praktisch immer positiv, relativ unspezifisch), „leukocyte common antigen“ (LCA) (negativ), TTF-1 (meist negativ) und Vimentin (negativ) mit einem oder mehreren der folgenden Marker: Neurofilament (70% positiv, relativ spezifisch), Synaptophysin (50–70% positiv) und Chromogranin A (60% positiv). Die Expression von Tenascin-C (Tn-C) scheint mit Tumorgröße und Metastasierungsneigung zu korrelieren. Tenascin-C wird sowohl von MZK-Zellen im Tumor, als auch von dessen Lymphknoten(LK)-Metastasen exprimiert und ermöglicht eine bessere Abgrenzung zum gesunden Gewebe im Lymphknoten als CK20 [20]. Als negative Prädiktionsfaktoren der Prognose wurden bisher einige Matrix-Metalloproteinasen, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der Tumorsuppressor p38, der Transkriptionsfaktor NF-κB, der Chemokinrezeptor CXCR4, und der neuroendokrine Marker Synaptophysin diskutiert [8,45]. Für die immunhistochemische Abgrenzung zum kleinzelligen Bronchialkarzinom eignen sich besonders Neurofilament und CK20 (spezifisch für das MZK), wohingegen Thyroid-transcription-factor-1 (TTF-1) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom stets zu finden ist [3].

Bei der ultrastrukturellen Untersuchung (Transmissionselektronenmikroskopie), die beim MZK mit qualitativen Einbußen auch am formalinfixierten Material möglich ist, zeigen sich charakteristische zytoplasmatische elektronendichte Granula und quirlartig angeordnete Intermediärfilamente [12]. Metastasen anderer neuroendokriner Karzinome einschließlich des kleinzelligen Bronchialkarzinoms können durch die Elektronenmikroskopie nicht abgegrenzt werden [17,33].

kurzgefasst

Histologisch finden sich dermal gelegene Stränge bzw. trabekulär angeordnete Komplexe kleiner Zellen mit typischem nukleären Chromatinmuster. Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen sind zur Diagnosesicherung und zur Differenzialdiagnose unerlässlich.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Erkrankungsstadien und Prognose

Die gebräuchliche Stadieneinteilung erfolgt nach klinischen Kriterien und ist entscheidend für Prognose, Therapie und Nachsorge:

- ▶ Stadium I: Primärtumor,
- ▶ Stadium II: lokoregionäre Metastasen der Lymphabstromgebiete oder Lymphknoten,
- ▶ Stadium III: Fernmetastasen.

Die Prognose des MZK ist schlecht. Die erkrankungsbezogene 5-Jahres-Überlebensrate wird zwischen 30 und 74% angegeben [1,27,42]. Die Gesamtrezidivrate liegt bei 60%, wobei davon fast 50% auf Fernmetastasen entfallen. Bei primärer Exzision in sano verringert sich die Häufigkeit der Entstehung von Metastasen deutlich (bei Lokalrezidiven um ca. zwei Drittel, Fernmetastasen um über ein Drittel) [39]. Das rezidivfreie Intervall dauert im Durchschnitt 18,4 Monate (Zeitspanne: 1–80 Monate). Im Vergleich zum rein chirurgischen Ansatz kann eine Verdopplung des rezidivfreien Überlebens durch die Kombination von Operation und Bestrahlung erreicht werden [46,47]. Primäre klinische Prognosefaktoren sind in **Tab. 3** dargestellt [21,42]. Bei einem nicht unerheblichen Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines MZK wird der Primärtumor allerdings nicht gefunden [27].

Tab. 3 Prognoseverschlechternde Faktoren bei primären Merkelzellkarzinomen.

Hohe Mitoserate
Endolymphatische Tumorausbreitung
Tumorgröße über 2 cm
Kopf-Hals- oder Rumpflokalisation
Männliches Geschlecht

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt histopathologisch (Exzisionsbiopsie). In Anbetracht der oft explosionsartigen Tumorprogredienz nach unvollständiger Exzision [17] sollten Inzisionsbiopsie und Feinnadelpunktion nur besonderen Indikationen vorbehalten sein und von einer schnell folgenden vollständigen Resektion begleitet werden.

Im Mittelpunkt der Ausbreitungsdiagnostik stehen bei MZK die Palpation und die Sonografie der drainierenden Lymphgefäße und Lymphknotenstationen. Vor eingreifenden operativen Maßnahmen sollten Fernmetastasen ausgeschlossen werden. Hierzu empfiehlt sich die Computertomografie (CT) des Thorax (gleichzeitig Ausschluss eines Bronchialkarzinoms – MZK gleichen klinisch und histologisch Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome!), eine CT oder Magnetresonanztomografie des Schädels und eine CT des Abdomens. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT-Untersuchung kann bei bestimmten Fragestellungen hilfreich sein. Als spezifische Diagnostik neuroendokriner Karzinome hat die Somatostatinrezeptor-Scintigrafie mit Indium-111-Oktreotid einen gewissen Stellenwert [22]. Nach gesichertem MZK ist die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase (NSE) und von Chromogranin A im Serum bzw. Plasma sinnvoll.

Die Untersuchung des Schildwächter-Lymphknotens (Sentinel-node-biopsy) ist beim MZK diagnostisch wertvoll. Sie ist jedoch

in Bezug auf die Verbesserung der Prognose umstritten: Wichtigstes Argument der Befürworter ist eine Studie, die einen Überlebensvorteil zeigen konnte, wenn Patienten mit pathologischem Befund im Schildwächterlymphknoten Lymphknotenstationen einer Strahlentherapie unterzogen werden [10]. Da sich jedoch heute die adjuvante Behandlung der ableitenden Lymphknotenstation durch eine Radiatio bei allen primären MZK zum Standard entwickelt, besteht für die Sentinel-node-biopsy nur eine relative Indikation, wenn die Radiatio der lokalen Lymphknotenstationen ohnehin geplant ist.

kurzgefasst

Eine umfangreiche primäre Ausbreitungsdiagnostik erlaubt die Zuordnung zum Tumorstadium und die Abgrenzung zu anderen Tumoren, insbesondere den histologisch ähnlichen Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome.

Stadienabhängige Therapieoptionen

Die Behandlung des MZK sollte dem Alter der Patienten angepasst werden, dabei jedoch durchaus aggressiv sein. Die Erfahrung zeigt, dass die Erkrankung bei effektiver Therapie im Stadium des Primärtumors und lokoregionärer Metastasen zu einem beachtlichen Prozentsatz kurabel, bei Fernmetastasen jedoch meist nur im Sinne einer Palliation beeinflussbar ist. Operative Strategien haben ihren Platz vor allem in den Erkrankungsstadien I und II. Die Kombination aus operativer Behandlung und adjuvanter Strahlentherapie ist im Vergleich zur alleinigen Operation mit signifikant niedrigeren Rezidivraten assoziiert [24]. Systemische Therapieformen sind in erster Linie dem Stadium III vorbehalten. MZK sind ausgesprochen strahlensensibel [2,27]. Der Trend geht deshalb zur Kombinationsbehandlung unter Einbeziehung von Strahlentherapie in allen Erkrankungsstadien [4].

Primärtumor und Lokalrezidiv (Stadium I)

Operation: Ein empirisch ermittelter großzügiger Sicherheitsabstand von ca. 3 cm wird bei der Exzision des Primärtumors oder bei Lokalrezidiven empfohlen. Dabei sollten funktionelle und kosmetische Gesichtspunkte zur Berücksichtigung kommen. Muskeln und Nerven können geschont werden, wenn sie nicht durch das MZK infiltriert oder Tumorrand-bildend sind. Falls eine ausgedehnte Exzision nicht durchgeführt werden kann, ist die mikrografische Chirurgie indiziert und wahrscheinlich bei nachfolgender Strahlentherapie der ausgedehnten Exzision ebenbürtig. Allerdings fehlen dazu aussagekräftige Studien. Bei Inoperabilität ist eine primäre Radiotherapie indiziert [4]. Wichtig ist, schon bei der Operationsplanung die Option auf eine Strahlentherapie mit einzubeziehen. Auf freie Vollhaut-Transplantate sollte deshalb verzichtet werden [16]. Die elektive Lymphadenektomie wird heute wegen der Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. Ob sie einen therapeutischen Vorteil bringt, bleibt unklar [26].

Strahlentherapie: In einer Studie mit 86 Fällen konnte gezeigt werden, dass weder die weite noch die mikrografisch kontrollierte Exzision allein ausreichend vor Metastasierung schützen [34]. Die Kombination von Operation mit Strahlentherapie war in dieser wie auch in anderen Studien der alleinigen Operation

deutlich überlegen [27]. Für primäre Merkelzellkarzinome oder Lokalrezidive wird heute die adjuvante Strahlentherapie in der Regel empfohlen [13]. Dabei sollten sowohl das Operationsfeld des Primärtumors (mit großzügigem Sicherheitssaum) als auch das Lymphabstromgebiet und die lokalen Lymphknotenstation(en) einer Strahlentherapie unterzogen werden [2, 43]. Geeignet sind Photonen und schnelle Elektronen. Empfohlen werden folgende Dosierungen [14]: 50 Gy (adjuvant), 60–66 Gy (bei Tumornachweis am Schnittrand des Exzidats) oder bis 70 Gy (bei inoperablen Tumoren) bei einer Fraktionierung von 5×2 Gy pro Woche.

Lymphknotenmetastasen und Metastasen der Lymphabstrombahn (Stadium II)

Bei Lymphknotenmetastasen hat sich die Kombination von radikaler Lymphadenektomie und adjuvante Strahlentherapie bewährt. Auch hier sind jedoch die bisher in Studien erfassten Fallzahlen klein. Wenig hilfreich ist die Teilresektion von Metastasen, die beim MZK eine beschleunigte Progression nach sich ziehen kann [17]. Eine zusätzliche systemische Therapie ist vor allem bei jüngeren Patienten und Patienten in gutem Allgemeinzustand zu erwägen. Lokale Metastasen vor der ersten Lymphknotenstation (In-Transit-Metastasen) sollten ebenfalls kombiniert operativ-strahlentherapeutisch behandelt werden. Eine Alternative stellt die für das MZK noch nicht abschließend beurteilbare hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan und/oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) dar [23].

Fernmetastasen (Stadium III)

Da die Diagnose einer Fernmetastase beim MZK immer das kurzfristige Auftreten weiterer Metastasen erwarten lässt, kann die Indikation zur operativen Therapie im Stadium III zurückhaltend gestellt werden. Einer palliativen Strahlentherapie in Kombination mit systemischer Therapie ist meistens der Vorzug zu geben.

Chemotherapie: In der Literatur dominieren kasuistische Berichte über eindrucksvolle, jedoch kurz anhaltende Remissionen, die von starker Tumorprogression gefolgt sind. Das MZK ist chemosensitiv, aber kaum chemokurabel. Eine einheitliche Auffassung zur Chemotherapie von MZK ist noch nicht in Sicht. Die Mehrzahl der adjuvanten Chemotherapie-Schemata lehnt sich an dem Vorgehen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom an und sollten beim metastasierten Tumorleiden bereits initial mit zum Einsatz kommen [36]. Interessant ist ein älterer Beitrag von Voog und Team, der alle publizierten Chemotherapieversuche bei MZK bis 1998 darstellt [48]. Favorisiert wurden das CMF-Schema (Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil), platinhaltige Therapeutika, Etoposid und Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin. Eine Fallkontrollstudie an 120 Patienten der Stadien I (high risk) und II legt nahe, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur alleinigen Kombination von Chirurgie und Radiotherapie keinen größeren Einfluss auf die Prognose hat. Prospektive randomisierte Studien fehlen allerdings [38]. Auffällig ist die Häufung chemotherapiebedingter Todesfälle, die dem Lebensalter und Allgemeinzustand der Patienten geschuldet sind. Eine Alternative zu aggressiven Chemotherapie-Schemata könnte sich in einer oralen Niedrigdosistherapie mit Etoposid (100 mg/d) abzeichnen [7], die auch nach eigenen Erfahrungen zur Kontrolle der Erkrankung führt und für ältere Patienten geeignet ist.

Therapie mit Octreotid: Die systemische Therapie mit dem Somatostatinanalogon Octreotid kann über eine Stimulation der

Somatostatinrezeptoren der MZK-Zellen zum Wachstumsstillstand und zur Tumorremission führen [19]. Sie ist eine weitere nebenwirkungsarme Therapiealternative und kann unter der Voraussetzung des szintigrafischen Nachweises von Somatostatinrezeptoren in den Metastasen angewendet werden. Ein Dosierungsvorschlag ist: 3×500 bis 3×1000 μ g/d Octreotid (Sandostatin), kontinuierlich bis zur Tumorprogression [5].

Weitere Therapien: Über erfolgreiche Behandlungsversuche mit subkutanem Interferon- α wurde berichtet. Die Therapie ist jedoch insgesamt beim MZK als unbefriedigend anzusehen [35]. Unter Therapie mit Rituximab wurde eine rasche Tumorprogression beobachtet [50].

kurzgefasst

Neben der vollständigen Exzision des Primärtumors und etwaiger Lymphknotenmetastasen sollte in den Stadien I und II eine adjuvante Radiotherapie des Operationsfeldes und des Lymphabstromgebietes erfolgen. Bei Risikotumoren kann ergänzend systemisch behandelt werden. Bei Fernmetastasen haben radioonkologische und systemische Therapien einen palliativen Charakter.

Nachsorge – Posttherapeutische Kontrolluntersuchungen

Da Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen oft in kürzester Zeit „aufschließen“, sind engmaschige Nachsorgeuntersuchungen unerlässlich. Innerhalb des ersten Jahres nach der chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlung von Primärtumor oder Lymphknotenmetastasen sind klinische Untersuchungen (Inspektion und Palpation der Operationsgebiete, der Lymphabstromgebiete und aller Lymphknotenstationen sowie eine Inspektion des gesamten Körpers) und die Lymphknoten-sonografie in 4- bis 6-wöchigen Abständen zu empfehlen. Zusätzlich bewährt sich dabei die Bestimmung von neuronenspezifischer Enolase und Chromogranin A (in Serum bzw. Plasma). Danach kann auf vierteljährliche, nach einigen Jahren auf halbjährliche Untersuchungsabstände übergegangen werden. Der Nachsorgezeitraum sollte mindestens fünf Jahre betragen [15]. Aufgrund der schlechten Therapiemöglichkeiten von Fernmetastasen sind ausgeprägte gerätetechnische Untersuchungen innerer Organe in kurzen Abständen von zweifelhaftem Wert. Man kann sich durchaus auf regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax (einmal jährlich) und die Oberbauchsonografie beschränken, sofern keine auf Fernmetastasen hindeutenden klinischen Symptome vorliegen [17].

kurzgefasst

Bei der Nachsorge stehen engmaschige klinische Kontrollen des Hautorgans, der lokalen Lymphknotenstationen und Laborparameter (neuronenspezifische Enolase, ggf. Chromogranin A) im Vordergrund.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Das MKZ ist aufgrund seines extrem aggressiven Wachstumsmusters mit der Neigung zur frühen Metastasierung ein hochgradig bedrohlicher maligner Hauttumor.
- ▶ Durch seine Seltenheit und sein relativ uncharakteristisches klinisches Bild wird das MKZ präoperativ meist nicht diagnostiziert.
- ▶ Trotz des oft höheren Alters der betroffenen Patienten sollten nach einer erfolgreichen Exzision weiterführende Therapien (Strahlentherapie) eingeleitet werden.
- ▶ Die Einbindung eines mit der Diagnose erfahrenen Zentrums ist zu empfehlen.
- ▶ Wichtig ist eine gründliche Ausbreitungsdiagnostik mit Ausschluss von differenzialdiagnostisch wichtigen anderen neuroendokrinen Karzinomen (insbesondere eines Bronchialkarzinoms).
- ▶ Ein aggressives und gleichwohl individuell abgestimmtes interdisziplinäres und multimodales therapeutisches Vorgehen kann die Prognose für die betroffenen Patienten vor allem in den Erkrankungsstadien I und II wesentlich verbessern. Die Kombination operativer Verfahren mit der Strahlentherapie ist dabei einer alleinigen Operation überlegen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen zu Firmen haben, deren Produkte in dieser Publikation erwähnt werden (oder zu Firmen, die ein Konkurrenzprodukt vertreiben).

Abstract

Merkel Cell Carcinoma

Merkel cell carcinoma is a rare, rapidly growing, highly malignant dermal tumor which occurs preferentially on light-exposed skin in advanced age. The course of the disease is frequently characterized by the occurrence of lymph node metastases and local recurrences, even in the first year after removal of the primary tumour. The five-year overall survival rate is only about 65%, despite rigorous therapy. The histological pattern is characterized by trabecular strands of small, uniform cells with large basophilic nuclei and typical neuroendocrine granules. The diagnosis is confirmed immunohistochemically by neuroendocrine and epithelial markers. The excision of the primary tumor is regarded as first-line therapy. Adjuvant radiotherapy is almost always indicated and should also include lymph node drainage. In the stage of nodal disease, a combination of excision and radiotherapy is recommended. Adjuvant chemotherapy can be applied in this stage, as in small-cell bronchial carcinoma. The prognostic advantage has, however, not been proven. Despite good response to radiotherapy and chemotherapy, with at least prolonged recurrence-free intervals, Merkel cell carcinoma is rarely curable at the distant metastasizing stage.

Individually defined, aggressive treatment, including radiotherapy, may in future considerably improve the prognosis, especially in the early stages of the disease.

Literatur

- 1 Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229: 97–105
- 2 Bischof M, van Kampen M, Huber P, Wannemacher M. Merkel cell carcinoma: the role of radiation therapy in general management. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 611–615
- 3 Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical distinction between merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 99–104
- 4 Decker RH, Wilson LD. Role of radiotherapy in the management of merkel cell carcinoma of the skin. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 713–718
- 5 di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996; 77: 402–408
- 6 Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol* 1996; 69: 226–233
- 7 Fenig E, Brenner B, Njuguna E, Katz A, Schachter J, Sulkes A. Oral etoposide for Merkel cell carcinoma in patients previously treated with intravenous etoposide. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 65–67
- 8 Fernandez-Figueras MT, Puig L, Musulen E et al. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007; 20: 90–101
- 9 Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1985; 52: 334–353
- 10 Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142: 685–690
- 11 Hackethal M, Ulrich C, Stockfleth E. Hauttumore nach Organtransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1609–1613
- 12 Haneke E, Schulze HJ, Mahrle G. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic demonstration of chromogranin A in formalin-fixed tissue of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 222–226
- 13 Hauschild A, Garbe C. Kurzleitlinie – Kutanes neuroendokrines Karzinom (Merkelzell-Karzinom). *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 508–510
- 14 Hauschild A, Garbe C. „Leitlinie – Merkelzellkarzinom“ der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. http://www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_merkel_ado_2005.pdf Stand: 14.12.2006, 2006
- 15 Hauschild A, Garbe C, Rademacher D, Christophers E. Der Merkel-Zell-Tumor der Haut. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 753–756
- 16 Helmbold P, Schröter S, Holzhausen HJ, Dunst J, Marsch W. Das Merkelzellkarzinom. *Hautarzt* 2002; 53: 652–658
- 17 Helmbold P, Schröter S, Holzhausen HJ, Hartschuh W, Marsch WC. Das Merkelzellkarzinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Chirurg* 2001; 72: 396–401
- 18 Howard RA, Dore GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1545–1549
- 19 Kau RJ, Wagner-Manslau C, Saumweber DM, Arnold W. Nachweis von Somatostatinrezeptoren in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches und ihre klinische Bedeutung. *Laryngorhinootologie* 1994; 73: 21–26
- 20 Koljonen V, Bohling T, Tukiainen E, Haglund C, Jahkola T. Tenascin-C expression in Merkel cell carcinoma lymph node metastasis. *Apmis* 2006; 114: 39–42
- 21 Koljonen VS. Merkel cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 7
- 22 Kwekkeboom DJ, Hoff AM, Lamberts SW, Oei HY, Krenning EP. Somatostatin analogue scintigraphy. A simple and sensitive method for the in vivo visualization of Merkel cell tumors and their metastases. *Arch Dermatol* 1992; 128: 818–821
- 23 Lampreave JL, Benard F, Alavi A, Jimenez-Hoyuela J, Fraker D. PET evaluation of therapeutic limb perfusion in Merkel's cell carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 2087–2090
- 24 Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 693–700
- 25 Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 641–643

- 26 Maza S, Trefzer U, Hofmann M *et al.* Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 433–440
- 27 Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 325–331
- 28 Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 153–158
- 29 Moll I. Merkel cell carcinoma – clinical presentation and treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 2006; 39: 68–74
- 30 Moll I, Gillardon F, Waltering S, Schmelz M, Moll R. Differences of bcl-2 protein expression between Merkel cells and Merkel cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 109–117
- 31 Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eispert AC, Houdek P, Moll R. Human Merkel cells – aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 259–271
- 32 Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427–447
- 33 Moll R, Osborn M, Hartschuh W, Moll I, Mahrle G, Weber 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: 473–495
- 34 O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg* 1997; 23: 929–933
- 35 Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM *et al.* Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999; 134: 303–307
- 36 Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006; 17: 1489–1495
- 37 Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999; 68: 1717–1721
- 38 Poulsen MG, Rischin D, Porter I *et al.* Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 114–119
- 39 Sandel HD, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope* 2006; 116: 791–795
- 40 Shaw M, Warren S, Groben P, Gulley ML. No evidence of Epstein-Barr virus association with Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 624–628
- 41 Sidhu GS, Chandra P, Cassai ND. Merkel cells, normal and neoplastic: an update. *Ultrastruct Pathol* 2005; 29: 287–294
- 42 Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 734–739
- 43 Suntharalingam M, Rudoltz MS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Million RR. Radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Head Neck* 1995; 17: 96–101
- 44 Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107–110
- 45 Tucci M, Lucarini G, Giangiacomi M *et al.* Immunohistochemical study of apoptosis markers and involvement of chemokine CXCR4 in skin Merkel cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1220–1225
- 46 Veness MJ, Morgan CJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2005; 27: 208–216
- 47 Veness MJ, Perera L, McCourt J *et al.* Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005; 75: 275–281
- 48 Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589–2595
- 49 Wätzig V, Katenkamp D. Disseminierte neuroendokrine Karzinome der Haut – eine kutane Merckeliomatose. *Z Hautkr* 1987; 62: 1105–1112
- 50 Wirges ML, Saporito F, Smith J. Rapid growth of Merkel cell carcinoma after treatment with rituximab. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 180–181
- 51 Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma *Science* 2008; 319: 1096–1100