

Inzidenz nimmt stetig zu

Das Merkelzell-Karzinom

Das Merkelzell-Karzinom tritt meist an lichtexponierten Stellen auf. Es sind vor allem ältere Menschen davon betroffen, wobei beide Geschlechter gleich häufig erkranken. Nicht selten gibt es eine Koinzidenz mit anderen malignen epithelialen Geschwülsten, die bei chronischer UV-Exposition auftreten.

+ Le carcinome à cellules de Merkel apparaît généralement sur les zones exposées à la lumière. Principalement des gens âgés sont touchés. Les deux sexes souffrent aussi souvent. Une coïncidence avec d'autres tumeurs épithéliales malignes qui se produisent avec une exposition chronique à l'UV n'est pas rare.

Das Merkelzell-Karzinom ist ein hochmaligner, aggressiver, neuroendokriner Tumor der Haut. Klinisch manifestiert es sich als ein meist solitärer, innerhalb von Wochen bis Monaten schnell wachsender, halbkugeliger, derber, mehrere Zentimeter grosser Knoten von rötlich bis violetter Farbe. Der Tumor verursacht keine subjektive Beschwerdesymptomatik. Die Oberfläche des Knotens ist glatt, selten auch krustig oder ulzeriert. In der Tiefe findet sich häufig eine eisbergartige Verbreiterung des Knotens. Seltener sind plaqueförmige Varianten im Bereich des Kopfes oder der Extremitäten. Das Merkelzell-Karzinom tritt meist an lichtexponierten Stellen wie Kopf oder Extremitäten auf; nur etwa ein Viertel der Merkelzell-Karzinome ist am Stamm lokalisiert. Typischerweise sind vor allem ältere Menschen betroffen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 75 Jahren. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Bei Kindern treten Merkelzell-Karzinome praktisch nicht auf. Nicht selten besteht eine Koinzidenz mit anderen malignen epithelialen Geschwülsten, die auch bei chronischer UV-Exposition auftreten (kutanes Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom), aber auch mit Malignomen der Speicheldrüsen und Gallengänge (1).



Dr. med. Nina Lahner
Bochum



Prof. Dr. med. Peter Altmeyer
Bochum

Risiko: UV-Exposition und Immunsuppression

Die Inzidenz nimmt in den letzten Jahren stetig zu. Insgesamt zählt das Merkelzell-Karzinom immer noch zu den seltenen kutanen Malignomen mit einer Inzidenz von 0,3–0,4/100 000 Einwohner/Jahr (zum Vergleich: Inzidenz des Basalzellkarzinoms 100/100 000 Einwohner/Jahr) (1). Risikofaktoren sind chronische UV-Exposition und Immunsuppression, welche das Risiko um das 11-fache erhöhen (1). Feng et al. konnten im Jahr 2008 ein bis dahin unbekanntes Polyomavirus aus Merkelzell-Karzinomen isolieren (Merkelzell-Polyomavirus, MCPyV), dem eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Merkelzell-Karzinoms attribuiert wird (2). Die MCPyV-DNA ist in das Genom der Tumorzelle integriert, wodurch die Expression des Onkoproteins large T(umor)-Antigen ermöglicht wird. Dieses ist ein Schlüsselprotein, dessen Expression für die virale Replikation essenziell ist und das mit der malignen Transformation der Wirtszelle assoziiert wird. Die Proteinexpression des IT-Antigens kann immunhistochemisch nachgewiesen werden. Das MCPyV wird auch in anderen kutanen Malignomen wie Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom gefunden, wenngleich mit deutlich geringerer Viruslast und ohne IT-Antigen-Expression, so dass man

TAB. 1 Staging-System für das Merkelzellkarzinom des American Joint Committee on Cancer (AJCC)									
T		N		M		Stadieneinteilung			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	Lymphknoten nicht untersucht	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.	O	T0	N0	M0
T0	Kein Primärtumor	cN0	Klinisch keine Lymphknoten-Metastasen	M0	Keine Fernmetastasen	IA	T1	pN0	M0
Tis	In situ-Primarius	pN0	Histopathologisch keine Lymphknoten-Metastasen	M1a	Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder entfernten Lymphknoten	IB	T1	cN0	M0
T1	Primarius ≤2cm Durchmesser	N1a	Mikrometastasen (= histologisch)	M1b	Fernmetastasen in der Lunge	IIA	T2 o. T3	pN0	M0
T2	Primarius >2cm, ≤ 5cm Durchmesser	N1b	Makrometastasen (= klinisch)	M1c	Alle anderen Fernmetastasen	IIIB	T2 o. T3	cN0	M0
T3	Primarius > 5 cm Durchmesser	N2	In-Transit-Metastasen			IIC	T4	N0	M0
T4	Primarius infiltriert Knochen, Muskel, Faszie oder Knorpel						IIIA	Jedes T	N1a
						IIIB	Jedes T	N1b/N2	M0
						V	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle modifiziert nach (5) und (6)

in diesen Fällen nicht von einer pathogenetischen Bedeutung ausgehen kann (3). Auch wenn der Name es nahelegt, werden nicht (mehr) die kutanen Merkelzellen, sondern epidermale Stammzellen als Ursprungsort des Merkelzell-Karzinoms angenommen (4).

Differenzialdiagnostisch kommen verschiedene kutane Neoplasien wie B-Zell-Lymphome und die langsamer wachsenden Basalzellkarzinome, Angiome und Hidradenome in Betracht. Auch an kutane Metastasen viszeraler Tumoren muss gedacht werden. Histologisch können Metastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms sehr ähnlich aussehen.

Therapie der ersten Wahl: Exzision

Beim Merkelzell-Karzinom werden histologisch der intermediäre, der trabekuläre und der kleinzellige Zelltyp unterschieden. Häufig infiltriert der Tumor die tiefe retikuläre Dermis und die Subkutis, während die darüber liegende papilläre Dermis und Epidermis unbeteiligt bleiben. Es finden sich viele Mitosen. Der Immunhistologie kommt in der Diagnostik eine entscheidende Rolle zu; insbesondere der Nachweis der Expression von Cytokeratin 20 ist wegweisend. Auch die neuroendokrinen Marker Neuronenspezifische Enalase, Chromogranin A, Synaptophysin und andere können positiv sein. Hilfreich zur Abgrenzung von Metastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist die Expressionsanalyse des Thyroidea-Transkriptionsfaktors (TTF-1), die bei Merkelzell-Karzinomen stets negativ ausfällt.

Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch hohe Rezidivraten und grosse lymphogene Metastasierungstendenz. Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat mit der aktuellen 7. Auflage von 2010 dem Merkelzellkarzinom ein eigenes Staging-System zugewiesen. Dies ist in der Tabelle dargestellt (modifiziert nach 5, 6).

In erster Linie wird die kurative Exzision mit ausreichendem seitlichem Sicherheitsabstand angestrebt. Sofern möglich, sollte dieser 2 Zentimeter betragen. Im Gesichts- und Halsbereich sind manchmal nur kleinere Sicherheitsabstände möglich. Es wird aufgrund der Metastasierungshäufigkeit eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen, auch bei kleineren Merkelzell-Karzinomen. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten wird eine therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt, wenngleich hierfür die Studienlage noch nicht ausreichend ist (5). Obligat ist eine adjuvante Radiatio mit mindestens 50 Gy im Bereich des Tumorbettes. Es wird auch die adjuvante Radiatio der regionären Lymphabflussregion mit einer 50-Gy-Gesamtdosis empfohlen, jedoch ist die Datenlage hierzu im Fall einer tatsächlich negativen Sentinel-Lymphknotenbiopsie noch nicht ausreichend. R1-Resektionen werden mit höherer Dosis nachbestrahlt. Lokalrezidive und solitäre Metastasen sollten immer, sofern möglich, mit kurativer Intention exzidiert werden. Bei inoperabler Fernmetastasierung werden palliative Chemotherapien als Mono- oder Polychemotherapie eingesetzt, wenngleich sich bisher aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kein Therapieschema einheitlich durchgesetzt hat. Ist eine rasche palliative Wirkung erwünscht, ist die Kombination Cisplatin-Vepesid gebräuchlich (etwa bei eher jüngeren Patienten). Angewendet wird auch radioaktiv markiertes DOTATOC (Somatostatin-Analogen). Als Monotherapie kommen Etoposid, Anthracycline oder liposomales Doxorubicin in Betracht (7). Einzelfallberichte über den Einsatz von VEGFR-Inhibitoren und PDGFR-Inhibitoren existieren, und aufgrund der oft vorhandenen cKit-Mutation in Exon 11 wurde der Einsatz von Imatinib versucht, jedoch war dies nur selten erfolgreich (7).



Abb. 1: Innerhalb von 2 Monaten gewachsener, erythematöser, schmerzloser Knoten mit spiegelnder Oberfläche



Abb. 2: Solitärer, glänzender Knoten mit atropher Oberfläche auf UV-exponierter Haut

Bildautor: Prof. Peter Altmeyer

Engmaschige Nachsorge im ersten Jahr

Das Risiko für Lokalrezidive ist im ersten Jahr erhöht, daher sollten dermatologische klinische Nachsorgeuntersuchungen im ersten Jahr in sechswöchigen Abständen durchgeführt werden. Im zweiten Jahr kann die Nachsorge vierteljährlich, danach halbjährlich durchgeführt werden. Die Nachsorgedauer beträgt insgesamt 5 Jahre. Bei jeder 2. Vorstellung sollte eine Sonographie der Lymphknotenstationen erfolgen, einmal jährlich ergänzt um Röntgen des Thorax und Sonographie des Abdomens.

Dr. med. Nina Lahner

Koordinatorin (konservativ) des Hauttumorzentrums der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie im St. Josef Hospital, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
n.lahner@klinikum-bochum.de

Prof. Dr. med. Peter Altmeyer

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Merkelzell-Karzinom ist ein hochmaligner, aggressiver, schnell wachsender Tumor der Haut
- ◆ Es neigt zur frühzeitigen Metastasierung
- ◆ Therapie der ersten Wahl ist die Exzision mit seitlichem Sicherheitsabstand von 2 Zentimetern und die adjuvante Radiatio
- ◆ Wenn möglich, sollte eine Sentinel-Lymphknoten-Exzision durchgeführt werden
- ◆ Es besteht keine einheitliche Empfehlung für ein einheitliches Chemotherapieregime bei inoperabler Fernmetastasierung.
- ◆ Nachsorgeuntersuchungen sollten im ersten Jahr alle 6 Wochen, danach in grösseren Abständen durchgeführt werden

Message à retenir

- ◆ Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur de la peau très maligne agressive, à croissance rapide
- ◆ Il tend à des métastases précoces
- ◆ Le traitement de choix est l'excision avec une distance latérale de sécurité de 2 cm et la radiothérapie adjuvante
- ◆ Si possible, une excision du ganglion lymphatique sentinelle doit être effectuée
- ◆ Il n'y a aucune recommandation unique pour une chimiothérapie uniforme dans les métastases inopérables
- ◆ Des examens de suivi doivent être effectués dans la première année toutes les 6 semaines, après à intervalles plus longs

Literatur:

1. Altmeyer, P. Online-Enzyklopädie Dermatologie, Merkelzell-Karzinom. <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/07/2013>
2. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319:1096–100
3. Scola N, Wieland U, Silling S, Altmeyer P, Stücker M, Kreuter A. Prevalence of human polyomaviruses in common and rare types of non-Merkel cell carcinoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 Dec;167(6):1315–20
4. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer.* 2012;2012:680410
5. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, Seitz O, Grabbe S. Brief S2k guidelines--Merkel cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Jun;11 Suppl 3:29-36, 31-8. doi: 10.1111/ddg.12015_6
6. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/merkelcell/healthprofessional/page3>
7. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer.* 2013;2013:327150