

Kutanes neuroendokrines Karzinom (Merkelzellkarzinom) (ICD10 C44)

Jürgen Becker¹, Cornelia Mauch², Rolf-Dieter Kortmann³, Ulrich Keilholz⁴, Friedrich Bootz⁵,
Claus Garbe⁶, Axel Hauschild⁷, Ingrid Moll⁸

- (1) Universitäts-Hautklinik Würzburg
- (2) Universitäts-Hautklinik Köln
- (3) Universitäts-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Leipzig
- (4) Medizinische Universitäts-Klinik III, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin
- (5) Universitäts-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Bonn
- (6) Universitäts-Hautklinik Tübingen
- (7) Universitäts-Hautklinik Kiel
- (8) Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Tübingen

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürgen Becker
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Telephon: 0931 20126396
Fax: 0931 20126700
e-mail: becker_jc.@klinik.uni-wuerzburg.de

Das sehr aggressive kutane neuroendokrine Karzinom wird im allgemeinen Sprachgebrauch als Merkelzellkarzinom (MCC) bezeichnet. Es wurde erstmalig von Toker 1972 als trabekuläres Karzinom der Haut beschrieben. Merkelzellkarzinome imponieren in der Regel als rötliche oder livide, solide, indolente, intrakutane Tumoren. Neben den häufigen halbkugeligen oder knotigen Formen kommen aber auch plaqueartige Varianten vor. Letztere insbesondere am Stamm. Ulzerationen sind sehr selten und werden erst im Spätstadium beobachtet.

Es ist ein Karzinom des höheren Alters (mittleres Lebensalter ca. 70 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf/Halsbereich und Extremitäten (je ca. 40 %) und seltener am Körperstamm. Die Tumorzinzidenz ist stark zunehmend, derzeit ca. 0.4/100.000/Jahr und gleich häufig bei beiden Geschlechtern. Die UV-Karzinogenese spielt eine wichtige Rolle, aber auch eine Immunsuppression ist ein Risikofaktor. MCC kommen z. B. bei organtransplantierten oder HIV-Patienten viel häufiger (12/100.000/Jahr) und in deutlich jüngerem Alter (ca. 50 % < 50 Jahre) vor. Übereinstimmend damit besteht eine hohe Assoziation des Merkelzellkarzinoms mit Spinaliomen, Basaliomen, Morbus Bowen und Malignomen innerer Organe sowie Leukämien.

Diagnostik

Die Klinik des Merkelzellkarzinom ist klinisch nicht sehr charakteristisch, die Diagnose wird daher in den meisten Fällen erst anhand des feingeweblichen Befundes gestellt. Histologisch breitet sich der Tumor in der retikulären Dermis und Subkutis aus, die papilläre Dermis, Epidermis und Adnexen bleiben ausgespart. Bei der Routine HE-Färbung sind die Zellen ausgesprochen monomorph. Es existieren 3 histologische Typen. Der intermediäre Typ ist am häufigsten (ca. 80 %). Die Tumorzellen sind mittelgroß, zeigen große, gelappte Zellkerne und wenig schwach gefärbtes Zytoplasma. Die Mitoserate ist meist hoch, Nekrosen sind selten. Der klassische, ursprünglich trabekuläre Typ ist selten (ca. 10 %). Die großen monomorphen Zellen wachsen trabekulär in der Dermis. Der kleinzellige Typ mit kleinen Zellen und stark hyperchromatischen Zellkernen, gelegentlich Nekrosen, macht ebenfalls ca. 10 % aus. Misch- und Übergangsformen zwischen den 3 Typen sind sehr häufig.

Die Diagnose muss immer immunhistologisch bestätigt werden. Wie auch normale, nicht maligne veränderte Merkelzellen exprimieren Merkelzell-Karzinome sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Antigene. Die Expression von Zytokeratin 20 und Neurofilamenten dient der eindeutigen Identifizierung von Merkelzellkarzinomen. An neuroendokrinen Markern ist Chromogranin A ein typischer und spezifischer Marker, der jedoch stark variiert. Negativ ist der Transkriptionsfaktor (TTF-1), der in kleinzelligen Lungenkarzinomen positiv ist; ebenso sind HMB 45, S 100, LCA, Vimentin, saures Gliafaser-Protein und Desmin negativ.

Nach Diagnose des Primärtumors sollte eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Lymphknotenonographie der drainierenden Lymphknotenstation erfolgen. Auch eine Abdomen-Sonographie ist ebenso wie eine Röntgen-Thorax-Untersuchung zu fordern. Bei klinischem Verdacht auf Fernmetastasierung sind die entsprechenden bildgebenden Verfahren verschiedener Organe durchzuführen (z.B. Magnetresonanztomographie des Hirns, Computertomographie des Thorax bzw. des Abdomens, Positronenemissionstomographie mit ¹⁸FDG)

Prognose und Stadieneinteilung

Die Fünfjahresüberlebensrate von Merkelzellkarzinomen beträgt 75 %, 59 % bzw. 25 % für Primärtumoren, Lymphknotenmetastasen (und/oder Lokalrezidive) bzw. Fernmetastasen. Die meisten Rezidive treten während der ersten 2 Jahre auf. Retrospektive Studien an mehr als 400 in der Literatur publizierten Patienten zeigten folgende ungünstige prognostische Faktoren auf: fortgeschrittenes Tumorstadium (lokoregionäre Metastasen oder Fernmetastasen), männliches Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors in der Kopf-Hals-Region oder am Rumpf, sowie eine Immunsuppression. Eine prognostische Bedeutung wird auch dem histologischen Typ zugemessen: Der trabekuläre Typ ist der bestdifferenzierte, während der kleinzellige Typ am wenigsten differenziert ist; auch die Bestimmung der Tumordicke scheint eine prognostische Abgrenzung zu ermöglichen.

Eine allgemein eingeführte Stadieneinteilung für Merkelzell-Karzinome existiert nicht. Meist werden die Einteilungen nach Yiegpruksawan et al. (1991) und Boyle et al. (1995) verwendet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung von Merkelzell-Karzinomen

Stadium Ia	Primärtumor allein, Durchmesser kleiner 2 cm
Stadium Ib	Primärtumor allein, Durchmesser größer 2 cm
Stadium II	lokoregionäre Metastasen
Stadium III	Fernmetastasen

Therapie

Operative Therapie

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen ist die vollständige chirurgische Exzision als Basistherapie anzusehen (Evidenzlevel IV). Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven, die in der Regel auf subklinische Satellitenmetastasen zurückzuführen sind, sollte möglichst ein Sicherheitsabstand von 3 cm angestrebt werden; in besonderen Lokalisation, wo in Abwägung der Gesamtsituation nur ein geringerer Sicherheitsabstand möglich ist, sollte diesem Umstand durch eine entsprechende lückenlose histologische Darstellung der Exzidatschnittränder z.B. mittels dreidimensionaler Histologie, einschließlich einer Immunhistologie zur Darstellung von Zytokeratin 20 und ggf. einer strahlentherapeutischen Intervention Rechnung getragen werden.

Wegen des hohen Frequenz einer lymphogenen Metastasierung erfolgt in der Regel die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie. Daten systematischer Auswertungen zur Wächterlymphknotenbiopsie liegen aber bisher nicht vor. Fallberichte und Studien mit kleinen Fallzahlen deuten aber darauf hin, dass die Präsenz von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten prognostisch ungünstig ist (Evidenzlevel IV). Beim Nachweis einer Mikrometastasierung sollte eine komplette Lymphadenektomie erfolgen (Evidenzlevel IV).

Bei Lokalrezidiven oder Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Sanierung nach wie vor die Therapie der Wahl. Diese sollte mit kurativer Intention vorgenommen werden. Bei Lymphknotenbefall ist eine radikale Lymphadenektomie vorzunehmen (Evidenzlevel IV).

Strahlentherapie

Merkelzellkarzinome sind in aller Regel radiosensitiv. Retrospektive Analysen zeigen, dass die lokale Rezidivrate nach alleiniger R0-Operation des Primärtumors durch eine kombinierte lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung (3 cm Umgebung der Exzisionsnarbe + regionäre Lymphknotenstation) deutlich gesenkt wird. Ebenso ergaben sich Hinweise, dass diese Vorgehen zu einer relevanten Verlängerung des rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit führt. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor.

Für Primärtumoren und lokoregionäre Rezidive, einschließlich von Lymphknotenmetastasen wird daher die adjuvante Strahlentherapie der Tumorregion und der regionären Lymphknotenstationen empfohlen (Evidenzlevel III). Als erforderliche Gesamtdosis werden in der adjuvanten Situation 50 Gray mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünf Mal wöchentlich betrachtet.

Bei metastasierendem Merkelzellkarzinom wird die Bestrahlung häufig im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben chirurgischen Exzisionen und/oder einer systemischen Chemotherapie eingesetzt.

Chemotherapie

Das Merkelzellkarzinom ist ein chemosensitiver Tumor. Es gibt keine Standard-Chemotherapie-Schemata. Wegen der morphologischen Ähnlichkeiten wurden oft Schemata gewählt, die bei den kleinzelligen Lungenkarzinomen etabliert sind (u.a. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Platinderivate allein oder in Kombination). Bei Einsatz dieser z.T. hochtoxischen Schemata wurden zwar relativ hoher Remissionsraten von bis zu 70% erzielt, wegen der im allgemeinen kurzen Remissionsdauer führt dies aber zu keiner wesentlichen Verlängerung des Überlebens; Heilungen scheinen in diesem Tumorstadium nicht aufzutreten. Eine offensichtliche Korrelation zwischen Therapieintensität und –ansprechen findet sich nicht. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor.

Daher ist eine systemische Chemotherapie als Palliativmaßnahme bei Vorliegen von Fernmetastasen zwar indiziert, sollte aber insbesondere wegen der hohen Toxizität der meisten Chemotherapeutika für alte Patienten (eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowie Hämatopoese) auf den individuellen Fall angepasst werden (Evidenzlevel IV). Als gut verträgliche Monotherapeutika stehen Etoposid oder Anthrazykline, z. B. liposomal verkapseltes Doxorubicin, zur Verfügung.

Experimentelle Therapien

Der genaue Stellenwert der Immuntherapeutika, Signaltransduktionsinhibitoren oder epigenetischen Modulatoren kann aufgrund der geringen Fallzahlen derzeit noch nicht beurteilt werden.

Nachsorge

Bis heute existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge des Merkelzell-Karzinoms. An den meisten deutschen dermatologischen Kliniken erfolgt wegen der bekannten

Gefahr von Lokalrezidiven oder regionären Lymphknotenmetastasen innerhalb des ersten Jahres nach Entfernung des Primärtumors eine engmaschige Nachsorge in sechswöchigen Abständen. Danach wird auf eine Nachsorge in vierteljährlichen Abständen und später in halbjährlichen Abständen übergegangen. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchung erfolgt neben der klinischen Untersuchung mit Lymphknotenpalpation eine Lymphknotenultraschalluntersuchung vor allem der regionären Lymphknotenstationen. Einmal jährlich werden eine Oberbauchsonographie und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung vorgenommen. Der Nachsorgezeitraum umfasst mindestens 5 Jahre.

Literatur

Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*, 2007 1;110:1-12

Weller K, Vetter-Kauczok C, Kähler K, Hauschild A, Eigentler T, Pföhler C, Neuber K, Moll I, Krause M, Kneisel L, Nashan D, Thoenke A, Letsch B, Näher H; Becker JC. Diagnostik und Therapie des Merkelzellkarzinoms – Leitlinien und Realität. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006. 42: A-2791-2796

Verfahren zur Konsensbildung

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Juli bis September 2007 in interdisziplinärer Kooperation im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C.Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie: Merkelzellkarzinom (Kutanes neuroendokrines Karzinom)“ mit den Autoren Axel Hauschild, Kiel, und Claus Garbe, Tübingen.

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. C. Garbe

Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 25, D-72076 Tübingen

Nächste Aktualisierung geplant: 04/2010

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter www.krebsgesellschaft.de, www.ado-homepage.de und unter www.awmf.org veröffentlicht.