

G 4 Kutanes neuroendokrines Karzinom (Merkelzellkarzinom)

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 (mittlere Lebensalter zirka 70 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich und an den Extremitäten (je zirka 40 %) und seltener am Körperstamm. Die Tumorinzidenz ist stark zunehmend, derzeit zirka 0,4/100 000 pro 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 pro Jahr) und in deutlich jüngerem Alter (zirka 50 % unter 50 Jahre) vor. Übereinstimmend damit besteht eine hohe Assoziation des Merkelzellkarzinoms mit Spinaliomen, Basaliomen, Morbus Bowen und Malignomen innerer Organe sowie Leukämien.

G4.1 Diagnostik

Die Klinik des Merkelzellkarzinoms ist 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 drei histologische Typen. Der intermediäre Typ ist am häufigsten (zirka 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 (zirka 10 %). Die großen monomorphen Zellen wachsen trabekulär in der Dermis. Der kleinzellige Typ mit kleinen Zellen und stark hyperchromatischen Zellkernen, gelegentlich Nekrosen, macht ebenfalls zirka 10 % aus. Misch- und Übergangsformen zwischen den drei Typen sind sehr häufig.

Die Diagnose muss immer immunhistologisch bestätigt werden. Wie auch normale, nicht maligne veränderte Merkelzellen exprimieren Merkelzellkarzinome 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 Lymphknoten-sonographie 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 Gehirns,

Computertomographie des Thorax bzw. des Abdomens, Positronenemissionstomographie mit ^{18}F FDG).

Prognose und Stadieneinteilung

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Merkelzellkarzinomen beträgt 75 %, 59 % bzw. 25 % für Primärtumoren, Lymphknotenmetastasen (und/oder Lokalrezidive) bzw. Fernmetastasen. Die meisten Rezidive treten während der ersten zwei 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 Merkelzellkarzinome existiert nicht. Meist werden die Einteilungen nach *Yiepruksawan* et al. (1991) und *Boyle* et al. (1995) verwendet (Tabelle 1).

G4.2 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 Lokalisationen, wo in Abwägung der Gesamtsituation nur ein geringerer Sicherheitsabstand möglich ist, sollte diesem Umstand durch eine entsprechende lückenlose histologische Darstellung der Exzidatschnitt-ränder, z. B. mittels dreidimensionaler Histologie, einschließlich einer Immunhistologie zur Darstellung von Zytokeratin 20 und gegebenenfalls einer strahlentherapeutischen Intervention Rechnung getragen werden.

Wegen der 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 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 kombi-

Tabelle 1. Stadieneinteilung von Merkelzellkarzinomen.

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

nierte lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung (3 cm Umgebung der Exzisionsnarbe + regionäre Lymphknotenstation) deutlich gesenkt wird. Ebenso ergaben sich Hinweise, dass dieses Vorgehen zu einer relevanten Verlängerung der rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit führt. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor.

Für Primärtumoren und lokoregionäre Rezidive, einschließlich Lymphknotenmetastasen, wird daher die adjuvante Strahlentherapie der Tumorregion und der regionären Lymphknotenstationen empfohlen (Evidenzlevel III). Als erforderliche Gesamtdosis werden in der adjuvanten Situation 50 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünfmal 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-Chemotherapieschemata. 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 zum Teil hochtoxischen Schemata wurden zwar relativ hohe 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.

G4.3 Nachsorge

Bis heute existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge des Merkelzellkarzinoms. 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 sechs-wöchigen 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 fünf Jahre.

Literatur

- 1 Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL (2007) Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 1;110: 1–12
- 2 Weller K, Vetter-Kauczok C, Kähler K, Hauschild A, Eigentler T, Pföhler C, Neuber K, Moll I, Krause M, Kneisel L, Nashan D, Thoelke A, Letsch B, Näher H, Becker JC (2006) Diagnostik und Therapie des Merkelzellkarzinoms – Leitlinien und Realität. *Dtsch Arztebl* 42:A-2791–2796

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DDG.

Autoren: Jürgen Becker, Würzburg; Cornelia Mauch, Köln; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Ulrich Keilholz, Berlin; Friedrich Bootz, Bonn; Claus Garbe, Tübingen; Axel Hauschild, Kiel; Ingrid Moll, Hamburg

Leitlinienkoordinator: Claus Garbe, Tübingen

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGHNO, DGHO, DRG, DGU, GPOH, DDG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGVS, DEGRO
- AHMO, ASORS, PSO, KOK, AIO, AOP, ADO, CAO, NOA, ARO