

[Ein geröteter Knoten ist nicht immer eine banale Epidermoidzyste](#)

Merkelzellkarzinom: ein unerwarteter Befund

Sofia Teixeira da Cunha^{a,e,*}, Katharina Supp^{b,e,*}, Dr. med. Michaela Ramser^{c,e}, Manuel Schlageter^{a,g},
Lukas Eisner^{a,e}, Ulrich A. Dietz^{d,e}, Catrina Uhlmann Nussbaum^{a,f}

^a Dr. med.; ^b Dr. med. univ. (A); ^c Dr. med., MBA; ^d Prof. Dr. med.; ^e Chirurgie, Kantonsspital Olten, Solothurner Spitäler AG (soH), Olten; ^f Onkologie, Kantonsspital Olten, Solothurner Spitäler AG (soH), Olten; ^g Viollier AG, Allschwil; * Die Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Hintergrund

Das Merkelzellkarzinom (MZK) ist ein aggressiver neuroendokriner Hauttumor mit doppelt so hoher Sterblichkeitsrate wie das Maligne Melanom. Der dermale Entstehungsort des MZK wurde bisher auf die Merkelzellen, welche als Mechanorezeptoren für die Tast- und Druckempfindung verantwortlich sind, zurückgeführt. Alternativ hierzu stehen totipotente Stammzellen zur Diskussion, welche während ihrer malignen Entartung neuroendokrine Merkmale entwickeln können. Chronische UV-Exposition, Immunsuppression (hämatologische Malignome, AIDS, Autoimmunerkrankungen, Zustand nach Transplantation) und Alter sind bekannte Risikofaktoren. Etwa 80% der MZK in den USA und Europa sind mit dem Merkelzell-Polyomavirus assoziiert, wobei die Virus-DNA in das Genom der Tumorzellen inkorporiert wird [1].

Mit zunehmend alternder Bevölkerung steigt die Inzidenz des MZK. Zwischen 1998 und 2008 hat sich in Europa die Inzidenz von 0,1/100 000 auf 0,2/100 000 verdoppelt [2].

Das MZK kommt vor allem bei hellhäutigen Männern nach dem 50. Lebensjahr vor und stellt sich klinisch als schnell wachsender, schmerzloser, solitärer kutaner oder subkutaner Tumor dar, welcher meistens an licht-exponierten Stellen (z.B. Kopf, Hals und Rumpf) auftritt. Bei klinisch fehlenden typischen Malignitätszeichen kommt es oft verzögert zur Diagnose. Die Mnemonik für AEIOU, also «asymptomatic», «expanding rapidly», «immune suppression», «older than 50 years» und «UV-exposed location», ist hilfreich bei der klinischen Diagnostik. 89% der an einem MZK erkrankten Personen erfüllen drei dieser Kriterien [1]. Auf Grund der frühen lymphogenen Streuung haben bereits 30% der Erkrankten bei der Diagnosestellung lokoregionäre Metastasen. Das Fünfjahresüberleben beträgt 27–40% [3].



Sofia Teixeira da Cunha



Katharina Supp

Fallbericht

Anamnese und Befunde

Ein 56-jähriger männlicher Patient in gutem Allgemeinzustand stellte sich beim Hausarzt mit einem rötlichen Knoten mit zentralem Porus am Rücken vor. Der Befund wurde als infizierte Epidermoidzyste interpretiert. Eine eingeleitete antibiotische Therapie zeigte keine Verbesserung. Der Patient wurde zur Exzision des Befundes der chirurgischen Tagesklinik zugewiesen. Eine histologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Nach Exzision der Läsion kam es zu einer protrahierten Wundheilungsstörung mit Grössenprogredienz des Befundes, Ulzeration und schwer stillbaren Blutungen. Drei Wochen später zeigte sich im Bereich der ehemaligen Exzision eine 6 cm grosse ulzerierte Raumforderung (Abb. 1A), welche zwecks Histologiegewinnung biopsiert wurde.

Diagnose

Histologisch zeigte sich der Befund eines MZK, mit typischer Reaktivität der Zellpopulation auf Cytokeratin-20 (CK-20), Ber-EP4-Antikörper gegen EpCAM («epithelial cell adhesion molecule»), Chromogranin A und EMA («epithelial membran antigen») in der Immunhistochemie (Abb. 1 C und D).

Die «staging»-Computertomographie («staging»-CT) zeigte lymphogene Metastasen in der linken Axilla. In der ergänzend durchgeführten Positronen-Emissionstomographie-(PET-)/CT-Untersuchung zeigten sich die axillären Lymphknoten auf der linken Seite stark 18F-Fluorodeoxyglukose-(FDG)-anreichernd, Fernmetastasen wurden keine diagnostiziert (Abb. 2 A, B und C).

Therapie und Verlauf

Auf Grund der Wachstumsdynamik des Tumors und der bereits bestehenden axillären Metastasierung

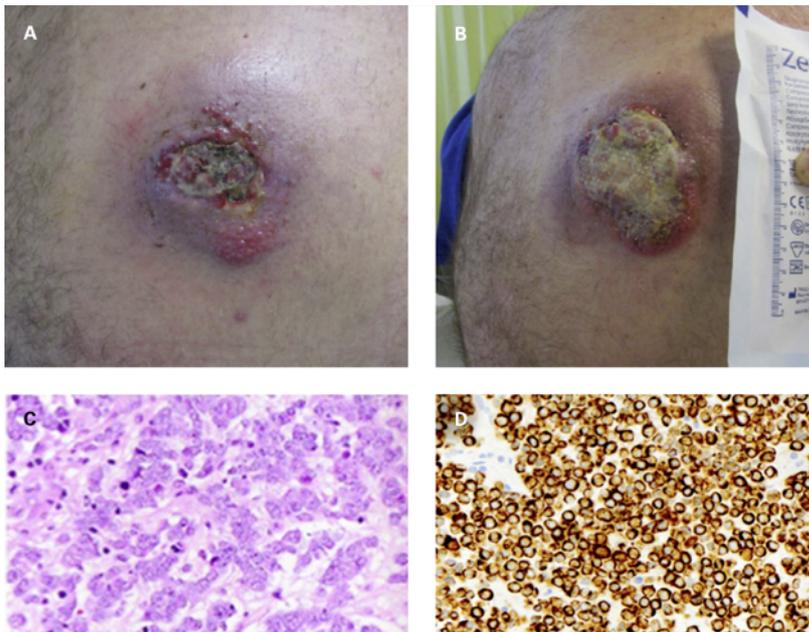


Abbildung 1: A) Ulzerierte Hautläsion 3 Wochen nach primärer Exzision (2cm Durchmesser). B) Tumorprogression nach drei Zyklen neoadjuvanten Avelumab (9 cm Durchmesser). C) Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Hautexzissats (Vergrößerung: 400x). D) In der Immunhistochemie Positivität der Tumorzellen für dot-like CK20 (Vergrößerung: 400x).

wurde zunächst eine Immuntherapie mit Avelumab in neoadjuvanter Absicht gemäss Beschluss des interdisziplinären Tumorboards initiiert. Nach drei Zyklen zeigten sich allerdings eine weitere Grössenprogression des Primärtumors (Abb. 1B) sowie neu aufgetretene bilaterale axilläre und links infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen (Abb. 2D).

Bei fehlendem Ansprechen auf die Immuntherapie wurde die Indikation zur Resektion des Primarius mit weitem Sicherheitsrand (zirkumferentiell und bis zur prävertebralen Faszie) sowie zur linksseitigen Axilla-dissektion gestellt. Histopathologisch zeigte sich der Befund pT3 pN1b (9/12) L1 V1 Pn0 RO, entsprechend einem klinischen Stadium IIIB. Postoperativ wurde eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid durchgeführt. Nach drei Zyklen wurde eine Grössenprogression eines axillären Lymphknotens rechtsseitig festgestellt, woraufhin dieser isoliert entfernt wurde. Als Nächstes wurde eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab 1 mg/kg plus Nivolumab 3 mg/kg alle drei Wochen eingeleitet. Nach vier Zyklen zeigte sich in der «staging»-CT-Untersuchung eine komplette Remission (Abb. 2E). Die Erhaltungstherapie mit Nivolumab wird bis zum heutigen Tag fortgeführt. Es besteht jetzt, nach 24 Monaten, weiterhin eine komplette Remission. Als immutherapeutische Nebenwirkung ist es zu einem substituitionsbedürftigen Panhypopituitarismus gekommen.

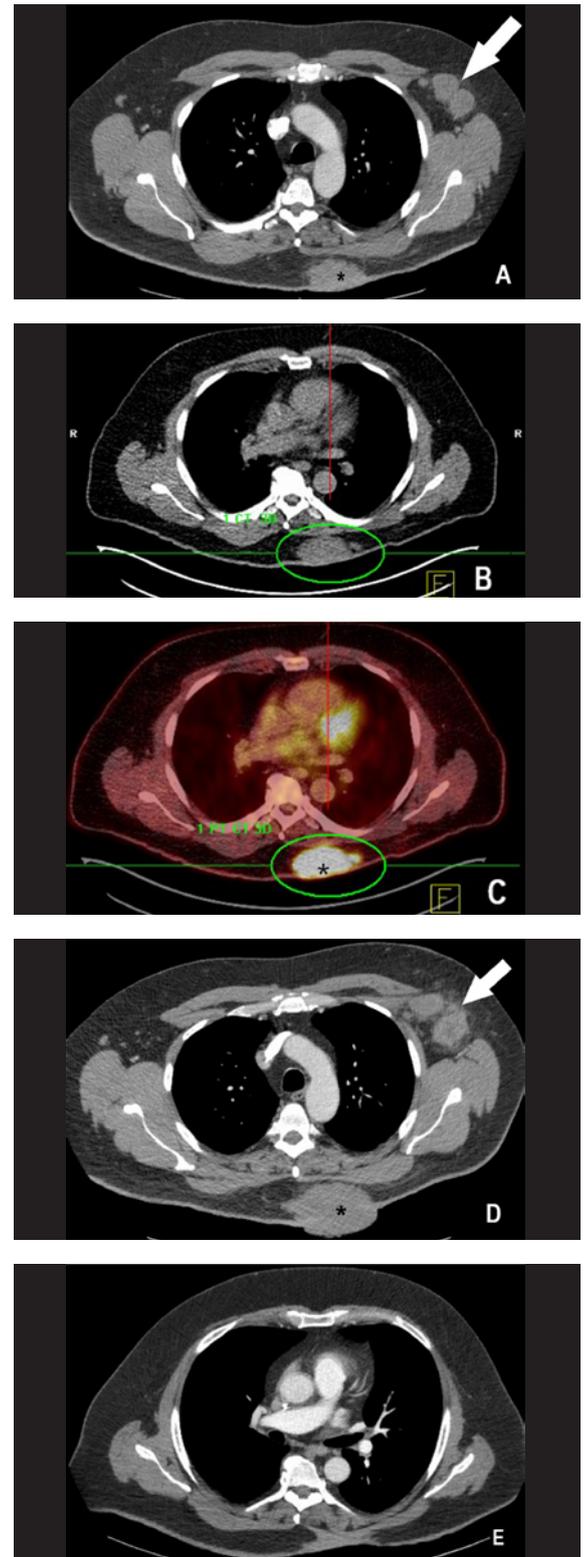


Abbildung 2: A) Staging CT nach der Biopsie: * = Tumor; Pfeile = Lymphknotenmetastasen der linken Axilla. B), C) Staging PET-CT: * = FDG-Avidierender Tumor. D) Re-Staging CT nach 3 Zyklen Avelumab: * = Grössenprogression des Primarius; Pfeile = Lymphknotenmetastasen mit Grössenprogression. E) Verlaufs-CT mit aktuell kompletter Remission nach R0-Resektion, kombinierter Immuntherapie und 6 Monate Erhaltungstherapie mit Nivolumab.

Diskussion

Die Diagnose MZK wird klinisch selten vermutet. Oft sind die Befunde schmerzlos und in etwa 40% der Fälle werden diese initial als gutartige Läsion, zum Beispiel als Epidermoidzyste, interpretiert. Die Diagnose eines MZK wird bei gemäss AEIOU suspekten Läsionen histologisch gestellt [3].

Die histologische Diagnostik hinsichtlich MZK kann insbesondere bei kleinen Biopsien herausfordernd sein. Mehrere Tumore stellen sich histologisch als kleinzellige Karzinome («small round blue»-Tumore [Neuroblastom, Basalzellkarzinome, Lymphome, Rhabdomyosarkom, amelanozytisches Melanom, kleinzelliges Lungenkarzinom]) dar, wobei die Unterscheidung zwischen einem MZK und einem kleinzelligen Lungenkarzinom am schwierigsten ist. Die Immunhistochemie ist daher entscheidend: 75–100% der MZK sind positiv auf CK-20 und negativ auf TTF-1 («thyroid transcription factor 1»). Differentialdiagnostisch ist das kleinzellige Lungenkarzinom selten CK-20-positiv, jedoch meist TTF-1-positiv (>80% der Tumoren) [3, 4].

Wegen der Seltenheit des Tumors sind evidenzbasierte Richtlinien für das Management und die Therapie begrenzt. Zudem befindet sich das Karzinom bei Erstdiagnose bei 30% der Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium mit lokoregionären Metastasen, weshalb ein multidisziplinäres und individualisiertes Therapiekonzept notwendig ist [3]. Grundlage der Therapie ist die frühzeitige RO-Resektion, gegebenenfalls auch die Sentinellymphknotenbiopsie (bei cN0) oder die regionale Lymphadenektomie (bei cN+). Häufig wird postoperativ eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Aktuelle Daten zum Nutzen

der adjuvanten Radiotherapie sind bezüglich Rezidivrisiko und Überlebensrate allerdings nicht konklusiv.

Bei Fernmetastasierung zeigt die Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid ein Ansprechen bei 40–60% der Patienten, jedoch nur für zwei bis neun Monate, danach kommt es üblicherweise zu einem erneuten Progress [5, 6]. Cisplatin wirkt als Alkylans durch Querverknüpfungen von DNA-Strängen und besitzt kumulativ eine ototoxische, nephrotoxische und neurotoxische Wirkung [7]. Etoposid ist ein Topoisomerase-II-Hemmer, welcher zur Apoptose der Zellen führt. Von Etoposid verursachte Brüche der DNA-Stränge verstärken die Zytotoxizität. Die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung dieses Wirkstoffs ist die dosislimitierende Knochenmarkstoxizität [8].

Neuere Phase-II-Studien zeigten, dass die Immuntherapie mit «checkpoint»-Inhibitoren der Gruppe der Anti-PD-1 («programmed cell death protein 1»)-Antikörper (Pembrolizumab und Nivolumab), Anti-PD-L1 (PD «ligand 1»)-Antikörper (Avelumab) und Anti-CTLA4 («cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4»)-Antikörper (Ipilimumab) ähnliche Ansprechraten mit weniger Toxizität als die Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid aufweisen. Avelumab ist für die Behandlung des metastasierten MZK in der Schweiz zugelassen [6, 9, 10].

Immunbedingte Nebenwirkungen können alle Organe oder Gewebe betreffen, am häufigsten die Haut und endokrine Organe sowie das Kolon, die Lunge und die Leber. Weniger als 1% der Betroffenen entwickeln eine Hypophysitis, welche mit der entsprechenden Hormonersatztherapie (abhängig vom Schweregrad und den betroffenen Hormonen) behandelt werden muss. Die Immuntherapie kann meistens fortgesetzt werden [11].

Bei dem hier beschriebenen Patienten kam es sowohl bei der Immuntherapie mit Avelumab als auch bei der späteren Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid zum weiteren Progress der Erkrankung. Angeregt durch eine Fallbeschreibung der Arbeitsgruppe um Glutsch [12], wurde erfolgreich die kombinierte Immuntherapie aus Ipilimumab plus Nivolumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab nach Avelumab-Versagen durchgeführt.

Zusammenfassend gibt es bei dieser seltenen Krankheit keine klaren Empfehlungen und die Therapieauswahl sollte individuell und multidisziplinär erfolgen.

Verdankung

Gern möchten wir uns bei Frau Dr. med. Franziska Stenzel, Oberärztin im Institut für Medizinische Radiologie (IMR) des Kantonsspitals Olten, für das uns zur Verfügung gestellte Bildmaterial und die Beurteilung des Falls bedanken.

Dr. med. Catrina Uhlmann
Nussbaum
Kantonsspital Olten
Onkologiezentrum
Baslerstrasse 150
CH-4600 Olten
catrina.uhlmann[at]
spital.so.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Es sollte nach Exzision von Hautbefunden stets eine Histologie erfolgen.
- Das Merkelzellkarzinom (MZK) ist ein seltener und aggressiver neuroendokriner Hauttumor mit schlechter Prognose. Für das rasche Erkennen eines MZK ist das Akronym AEIOU (asymptomatisch, «expanding rapidly»-Wachstum, Immunsuppression, «older than» 50 Jahre, UV-Licht-exponierte helle Hautfarbe) hilfreich.
- Die definitive Diagnose wird durch die histologische Untersuchung und die typische Immunhistochemie gestellt. Ein Nachweis von CK-20 und eine fehlende Expression von TTF-1 («thyroid transcription factor 1») sind die wichtigsten immunhistochemischen Merkmale des MZK.
- Es gibt keine klare evidenzbasierte Empfehlung zum Management dieses Karzinoms. Die Therapie sollte multidisziplinär diskutiert und individualisiert durchgeführt werden.
- «checkpoint»-Inhibitoren haben ein anderes Nebenwirkungsprofil und eine längere Remissionszeit als die Chemotherapie.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Referenzen

1. Drusio C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S. Merkelzellkarzinom. *Hautarzt*. 2019 Mar;70(3):215–27. 10.1007/s00105-019-4360-530701288
2. Steven N, Lawton P, Poulsen M. Merkel cell carcinoma – current controversies and future directions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Nov;31(11):789–96. 10.1016/j.clon.2019.08.01231594644
3. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al.; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel cell carcinoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jun;16(6):742–74. 10.6004/jncn.2018.005529891526
4. Emge DA, Cardones AR. Updates on Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2019 Oct;37(4):489–503. 10.1016/j.det.2019.06.00231466589
5. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, Bønnelykke-Behrntz ML, Hölmich LR, Langer SW, et al. Management recommendations for Merkel cell carcinoma – a danish perspective. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb;12(3):1–13. 10.3390/cancers1203055432121063
6. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1374–85. 10.1016/S1470-2045(16)30364-327592805
7. Lippert B, editor. *Cisplatin – chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*. Weinheim: Wiley-VCH; 1999. p 84–5.
8. von Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Stoffe E–O*. 5th ed. Volume 8. Basel: Birkhäuser; 1991. p 152–4.
9. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000674. 10.1136/jitc-2020-00067432414862
10. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun;374(26):2542–52. 10.1056/NEJMoa160370227093365
11. Haanen JB, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28 suppl_4:iv119–42. 10.1093/annonc/mdx22528881921
12. Glutsch V, Kneitz H, Goebeler M, Gesierich A, Schilling B. Breaking avelumab resistance with combined ipilimumab and nivolumab in metastatic Merkel cell carcinoma? *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(10):1667–8. 10.1093/annonc/mdz23031350554