

Leitlinie „Merkelzell-Karzinom“ (Kutanes neuroendokrines Karzinom)

Definition

Das kutane neuroendokrine Karzinom wurde zuerst unter dem Begriff des „trabekulären Karzinoms“ beschrieben. Es wird angenommen, dass der Tumor aus der Merkelzelle der Haut, welche die Tastempfindung an dermale Nervenendigungen weiterleitet, hervorgeht. Die Merkelzelle wird dem APUD-System (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-System) zugeordnet. Die Inzidenz des seltenen Tumors beträgt ca. 0,1 bis 0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Diagnostik

Klinische Untersuchung

Das klinische Erscheinungsbild des Tumors ist uncharakteristisch und es kann lediglich eine Vermutungsdiagnose gestellt werden. Der meist solide, rötlich-violette, selten ulzerierte Tumor sitzt typischerweise in lichtexponierter Haut des Gesichtes oder der Extremitäten. Gelegentlich tritt der Tumor am Rumpf auf.

Histologie

Histologisch werden der trabekuläre Typ, der intermediäre Zell-Typ und der kleinzellige Typ unterschieden. Die Prognose korreliert mit den histologischen Subtypen

Subtyp	Prognose
Trabekulärer Typ	Günstig
Intermediärer Zelltyp	Mittel
Kleinzelliger Typ	Schlecht

Die Diagnose muss immer immunhistologisch gesichert werden. Die Tumorzellen exprimieren sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Antigene. Sinnvoll in der Anwendung sind die Antikörper gegen Zytokeratin 8, 18, 19 und 20 sowie Antikörper gegen die neuronenspezifische Enolase. Die Antigenexpression kann allerdings bei dem kleinzelligen undifferenzierteren Typ des Merkelzell-Karzinoms weitgehend verlorengehen. Die histologisch und immunhistologisch oft schwierige Abgrenzung gegen Metastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms gelingt durch den Marker „Thyroidaler Transkriptionsfaktor (TTF-1)“, der nur vom Bronchialkarzinom exprimiert wird.

Apparative Diagnostik

Nach Diagnose des Primärtumors sollte zur Ausbreitungsdiagnostik eine Lymphknoten-Sonographie der drainierenden Lymphknotenstation erfolgen. Eine Sentinel-Node-Diagnostik wird empfohlen. Ergänzend sind eine Abdomen-Sonographie und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung zu empfehlen. Bei klinischem Verdacht auf Fernmetastasierung werden die üblichen organspezifischen Untersuchungen (MRT des Hirns, CT des Thorax oder des Abdomens) zur weiterführenden Diagnostik durchgeführt.

Prognose und Stadieneinteilung

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von primären Merkelzell-Karzinomen beträgt etwa 65%. Etwa 50% aller Patienten erkranken während des ersten Jahres an einem Lokalrezidiv oder einer Lymphknotenmetastasierung. Prognostisch ungünstige Faktoren sind fortgeschrittenes Tumorstadium (positive Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, lokoregionäre Metastasen oder Fernmetastasen), männliches Geschlecht, Lokalisation in der Kopf-Hals-Region oder am Rumpf, Lebensalter < 60 Jahre).

Prognostische Unterschiede zeigen auch die histologischen Subtypen (siehe Tabelle).

Eine allgemein akzeptierte Stadieneinteilung existiert nicht. Meist wird die Einteilung der nachfolgenden Tabelle verwendet.

Stadium	Definition
Stadium I	Primärtumor allein
Stadium II	Lokoregionale Metastasen
Stadium III	Fernmetastasen

Therapie

Operative Therapie

Als Basistherapie ist die vollständige chirurgische Exzision anzusehen. Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven sollte möglichst ein Sicherheitsabstand von 3 cm angestrebt werden. Ausnahmen hiervon sind wegen der eingeschränkten Durchführbarkeit einer nachfolgend geplanten SLNB unter bestimmten Umständen zu rechtfertigen. Die SLNB sollte vor der Nachexzision erfolgen. Funktionellen und kosmetischen Gegebenheiten im Bereich des Gesichtes sind mit einem geringeren Sicherheitsabstand Rechnung zu tragen. In diesen Fällen ist eine mikroskopische Schnitt-randkontrolle unbedingt erforderlich. Eine Wächter-Lymphknotenbiopsie (SLNB) scheint ein verlässlicher prognostischer Parameter zu sein. Ihr Einfluss auf die gesamte Überlebenszeit ist allerdings derzeit unklar. Bei Nachweis von Mikrometastasen im Schildwächter-Lymphknoten sollte eine therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bei fehlendem Nachweis von Mikrometastasen wird in aller Regel eine adjuvante Strahlentherapie (siehe unten) empfohlen.

Lokalrezidive oder Lymphknotenmetastasen sollten einer chirurgischen Behandlung mit kurativer Intention zugeführt werden. Bei Lymphknotenbefall wird eine radikale Lymphadenektomie empfohlen.

Strahlentherapie

Merkelzell-Karzinome sind in aller Regel radiosensitiv. Die hohe lokale Rezidivrate nach alleiniger R0-Operation des Primärtumors kann durch eine kombinierte lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung (Umgebung der Exzisionsnarbe mit ca. 3 cm Sicherheitsabstand und zusätzlich die regionäre Lymphknotenstation) deutlich gesenkt werden. Es wird daher für primäre Merkelzell-Karzinome oder Lokalrezidive diese adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Als erforderliche Gesamtdosis werden in dieser Situation 50 Gy mit der Einzeldosis von 2 Gy fünfmal wöchentlich betrachtet.

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

Chemotherapie

Die verwendeten Therapieschemata lehnen sich im Allgemeinen an Behandlungskonzepte des kleinzelligen Bronchialkarzinoms an. Empfohlen wurden Cyclophosphamid (600 mg/m², i. v. Tag 1 + 8), Methotrexat (40 mg/m² i. v. Tag 1 + 8) und 5-Fluorouracil (600 mg/m², i. v. Tag 1 + 8) oder die Kombination aus VP-16 (150 mg/m², i. v. als Bolus, Tag 1 + 2), Cisplatin (80 mg/m², i. v. 1–2 h, Tag 1), Doxorubicin (50 mg/m², i. v. als Bolus, Tag 1) und Bleomycin (30 mg, i. v. als Bolus, Tag 1).

Die erwähnten Therapiemodalitäten wiesen bei einer Reihe von Patienten im Stadium der lokoregionären Metastasierung Erfolge auf. Im Stadium der Fernmetastasierung hat die Chemotherapie bei einer ohnehin nur sehr kurzen Überlebenszeit von wenigen Monaten nur einen palliativen Charakter.

Immuntherapie

Hierzu existieren nur sporadische Fallberichte. Es wird über erfolgreiche Behandlungen mit intraläsionärer Applikation von Tumornekrosefaktor- α und einer Behandlung mit Interferon- α berichtet.

Nachsorge

Es existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge. Empfohlen wird innerhalb des ersten Jahres nach Entfernung des Primärtumors eine engmaschige Nachsorge in vierteljährlichen Abständen und später in halbjährlichen Abständen. Dabei erfolgt neben der klinischen Untersuchung mit Lymphknotenpalpation eine Lymphknotenultraschalluntersuchung, vor allem der regionären Lymphknotenstationen. Einmal jährlich kann eine Oberbauchsonographie und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung vorgenommen werden. Der Nachsorgezeitraum sollte mindestens fünf Jahre umfassen.

Literatur:

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
www.awmf.de

Autoren:

Die Leitlinie wurde von den Hautärzten im Regionalen Tumorzentrum Weser Ems erstellt und konsentiert.

Zielgruppe:

Mitglieder des Regionalen Tumorzentrums Weser Ems.