

MKG-Chirurgie 2022 · 15:223–226
<https://doi.org/10.1007/s12285-022-00362-5>
 Angenommen: 21. April 2022
 Online publiziert: 10. Juni 2022
 © Der/die Autor(en) 2022

Redaktion
 T. E. Reichert, Regensburg



Unklare Rückenschmerzen bei einer Patientin mit malignem Hauttumor

Daniel Kärcher¹ · Karl Khatib-Chahidi² · Joachim Woenckhaus³ · Lei Li¹ · Mike Ruettermann⁴

¹Klinik für Zahn-, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie/Plastische Operationen, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

²Universitätsklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

³Institut für Pathologie Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

⁴University Medical Center Groningen – UMCG, University of Groningen, Groningen, Niederlande

Anamnese und Befunde

Eine 72-jährige Patientin wurde in unsere Klinik überwiesen. Bei ihr war im Vormonat eine Probeexzision einer seit 3 Monaten bestehenden Hautläsion an der linken Augenbraue durch einen auswärtigen Chirurgen durchgeführt worden. Der histologische Befund ergab Anteile eines Merkel-Zell-Karzinoms (MCC).

Die Patientin war internistisch und ophthalmologisch vorerkrankt. Sie hatte einen Myokardinfarkt mit resultierender Herzinsuffizienz erlitten. Außerdem bestanden eine arterielle Hypertonie und eine linksseitige Karotisstenose von 60%. Ophthalmologisch war beidseitig ein Ersatz der Hinterkammerlinse durchgeführt worden, es lagen weiterhin eine Glaskörpertrübung, ein Fundus hypertonicus und eine Blepharochalasis vor. Aufgrund einer Optikusatrophie bestand bereits zum

Zeitpunkt der Diagnose eine Amblyopie des linken Auges.

Wir führten ein Staging mittels Magnetresonanztomographie der Kopf-Hals-Region und Computertomographie des Thorax/Abdomens durch. Dabei zeigte sich linksseitig frontal eine kutane Raumforderung mit v. a. Infiltration des M. levator palpebrae. Es bestand kein Hinweis auf eine zervikale, thorakale oder abdominelle Metastasierung.

Gemäß der Behandlungsempfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgte eine radikale Exzision und nach Erhalt des histologischen Ergebnisses die Defektdeckung durch eine lokale Lappenplastik.

Der histologische Befund bestätigte eine vollständige Tumorentfernung mit knappen Sicherheitsabständen nach kaudal (1,6 mm) und zur Tumorbasis (2 mm). Die Begutachtung ergab ein MCC mit ei-

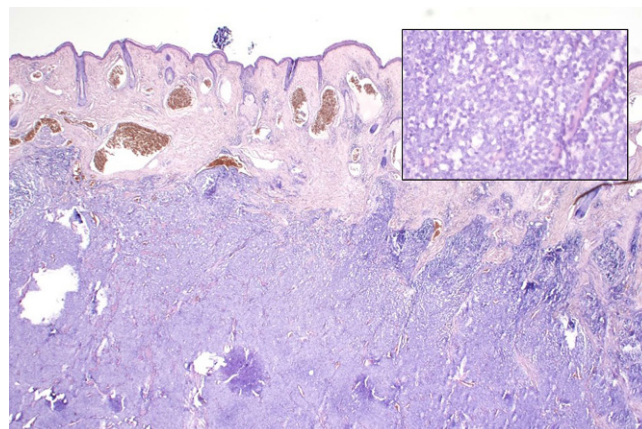


Abb. 1 ◀ Histologisches Bild des Primärtumors von der Stirn links und Ausschnittvergrößerung. HE-Färbung, Vergr. 40:1; Ausschnitt: Vergr. 400:1



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

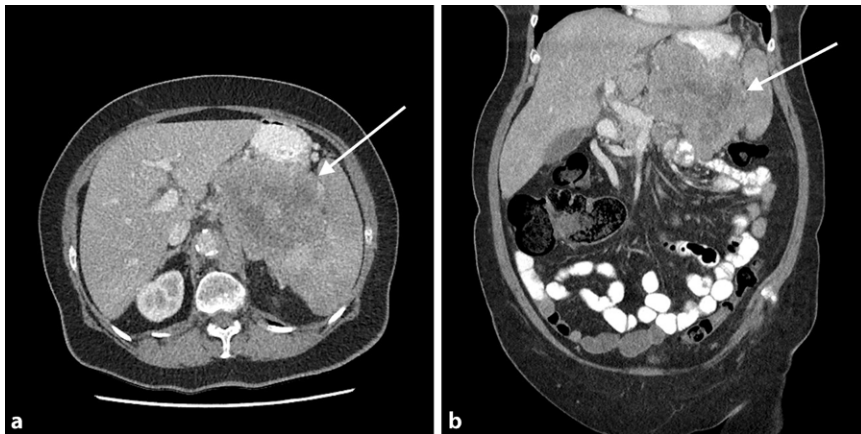


Abb. 2 ▲ Computertomographie des Abdomens. Ausgedehnte abdominelle Raumforderung (weißer Pfeil) mit Infiltration von Magen, Pankreas und Milz (a transversal, b coronar)

nem Tumordurchmesser von 38 mm und einer Tumordicke von 15 mm, Tumorklassifikation pT2 Pn1 L1 V0 (Abb. 1).

Mit der Patientin wurde die Nachresektion mit eigentlich notwendiger Enukleation des Bulbus oculi und eine Sentinel-Lymphknoten(SLN)-Biopsie besprochen. Beides lehnte diese jedoch ab. Im Tumorboard wurde daher eine Strahlentherapie des Tumorbettes und der abfließenden Lymphbahnen empfohlen, die mit insgesamt 50,4 Gy erfolgte. Ebenso wurde eine engmaschige Nachsorge vereinbart.

In der klinischen Nachsorge 6 Monate später zeigte sich eine ca. 5 mm durchmessende derbe subkutane Raumforderung hochparietal links. Weiterhin beklagte die Patientin seit 3 Wochen bestehende stechend-bohrende, zirkulär um den Körper verlaufende starke Rückenschmerzen im Bereich der unteren Brustwirbelsäule. Sie habe versucht, die Schmerzen durch Einnahme von Ibuprofen zu reduzieren; die Schmerzen zeigten sich jedoch refraktär.

Wegen des Verdachts auf eine kutane Metastase oder differenzialdiagnostisch

ein Zweitkarzinom erfolgte die Exzision der Läsion. Der immunhistochemische Befund bestätigte erneut ein MCC, wobei histologisch nicht zwischen einer Metastase und einem Zweitkarzinom unterschieden werden konnte.

Eine Sonographie der Lymphabflussbahnen zeigte keinen Hinweis auf eine weitere Metastasierung, eine stationäre Aufnahme zum erneuten Staging wurde vereinbart. Bei der Aufnahme klagte die Patientin über die bereits bekannten Rückenschmerzen, die inzwischen so stark waren, dass sie kaum noch durch Analgetika zu beherrschen waren. Wir führten bei der Patientin eine CT von Hals, Thorax und Abdomen durch (Abb. 2).

Hier zeigte sich eine ausgedehnte intraabdominelle Raumforderung (10,3 × 10,5 × 9,0 cm) mit Infiltration des Pankreas, der Milz inkl. A. splenica, des Magens, der linken Niere und Nebenniere sowie des linken Leberlappens. Außerdem waren multiple metastasensuspekte retroperitoneale und paraaortale Lymphknoten sowie multiple Milzinfarkte zu erkennen. Im Lungenfenster ließen sich keine pulmonalen Beherdungen entdecken, ebenso zervikal keine auffälligen Lymphknoten.

Wie lautet Ihre Diagnose?

Aufgrund unklarer Dignität und Verdacht auf eine primäre Pankreasneoplasie führten die Kollegen der Gastroenterologie eine endosonographische Punktion der Raumforderung durch.

Der histopathologische Befund der Punktion ergab eine kleinzellige Neoplasie mit einem perinukleären positiven Signal für Zytokeratin AE1/AE3 und einer Koexpression für Zytokeratin 20 (CK 20). Ebenso zeigten die Tumorzellen eine positive Reaktion für Chromogranin A, der Ki-67-Index betrug 80% (Abb. 3). In der Gesamtschau zeigte sich eine Metastase des MCC.

» **Diagnose: ausgedehnte intraabdominelle Metastasierung eines Merkel-Zell-Karzinoms**

Therapie und Verlauf

Das interdisziplinäre Tumorboard empfahl eine systemische Therapie mit Avelumab.

Aufgrund der Schmerzsymptomatik und der palliativen Therapiesituation wurde die Patientin auf die Palliativstation unserer Klinik verlegt. Nach Beratung durch die Kollegen der Onkologie entschied sie sich gegen eine Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor.

Eine analgetische und supportiv-palliative Therapie wurde begonnen, hierunter konnte eine Schmerzlinderung und Stabilisierung des Allgemeinzustands erzielt werden. Vorübergehend wurde die Patientin wieder nach Hause entlassen.

Infolge ausgeprägter abdomineller Schmerzen, Ruhedyspnoe sowie des klinischen Bilds eines Subileus erfolgte 14 Tage später die erneute Aufnahme der Patientin auf der Palliativstation, wo insbesondere

die analgetische Therapie weiter intensiviert wurde. Sechs Tage nach der erneuten Aufnahme verstarb die Patientin.

Diskussion

Das MCC ist ein seltener aggressiver und maligner primärer Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung [1–3]. Es ist ein Karzinom des höheren Lebensalters und in 50% der Fälle im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert [4]. Die Inzidenz in Europa beträgt ungefähr 0,13/100.000/Jahr [5] und ist stark von der geographischen Lage und der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten abhängig. So zeigt das MCC eine deutliche Prädisposition für hellhäutige kaukasische Patienten, die in einer Gegend mit einer hohen Exposition an UVB-Strahlung leben [6]. Neben der UV-Strahlen-Exposition und einem Alter > 50 Jahre gelten auch eine

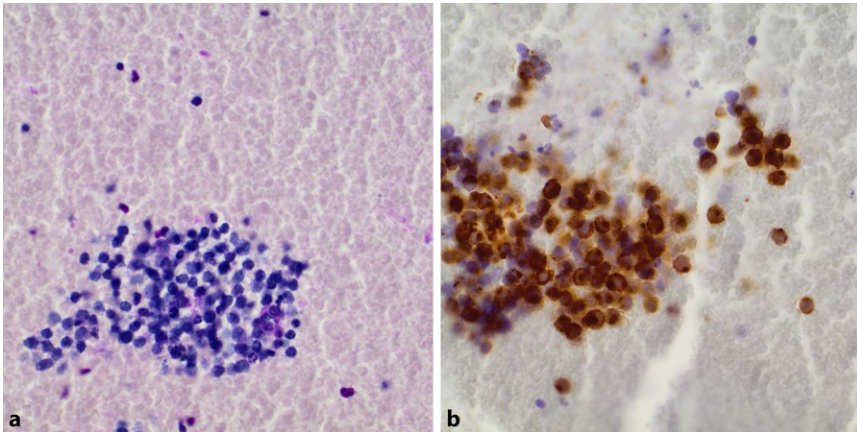


Abb. 3 ▲ Nachweis von Zellen eines Merkel-Zell-Karzinoms. a HE-Färbung, Vergr. 100:1, b Chromogranin-A-Färbung, Vergr. 200:1

Immunsuppression und die Infektion mit dem Merkel-Zell-Polyomavirus (MCPyV) als gesicherte Risikofaktoren [1, 6]. Die generelle Durchseuchung der Bevölkerung mit dem MCPyV beträgt 60–80%, jedoch entwickelt nur ein Bruchteil der infizierten Personen auch tatsächlich ein MCC [4, 7]. Feng et al. [8] konnten in einer richtungsweisenden Studie aus dem Jahre 2008 das MCPyV als pathogene Ursache einer Vielzahl der MCC nachweisen. Dies wurde in der Folgezeit durch weitere Studien bestätigt [9, 10].

Obwohl die Tumorzellen viele Eigenschaften der Merkel-Zellen der Haut aufweisen, ist die Ursprungszelle nach wie vor unbekannt [1].

Klinisch imponiert das MCC als solider violett-rötlicher Tumor mit glatter Oberfläche und weicher Konsistenz. Ulzerationen treten meist erst in einem späten Stadium auf [1]. Häufig ist er an den sog. Sonnenterrassen des Gesichts lokalisiert [4].

Die beweisende Diagnose eines MCC kann nur durch Immunhistochemie (IHC) gestellt werden, wobei das MCC sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Antigene präsentiert. Als etablierte IHC-Marker gelten CK 20, Synaptophysin, Chromogranin A, Melan A, S-100B, neuronenspezifische Enolase (NSE) sowie „leukocyte common antigen“ (LCA) und „thyroid transcription factor 1“ (TTF-1) [1].

Das MCC metastasiert frühzeitig lymphogen und hämatogen. In einem Drittel der Fälle besteht bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung [6].

Die Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose umfasst deshalb eine Sonographie

oder Schnittbildgebung der abfließenden Lymphbahnen, eine Schnittbildgebung von Thorax und Abdomen sowie eine SLN-Biopsie [1]. Gupta et al. [11] zeigten, dass durch die SLN-Biopsie das rezidivfreie Überleben in 3 Jahren von 0% auf 51% gesteigert werden konnte.

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit einem MCC entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Fernmetastasierung [12–14]. Song et al. [14] wiesen nach, dass bei 13% der Patienten eine Fernmetastase das erste Anzeichen eines MCC war. Am häufigsten traten Fernmetastasen, wie im vorliegenden Fall, im Abdomen (51%) und entfernten Lymphknoten (46%) auf, wohingegen sich Metastasen in der Lunge und im Gehirn erst später und selten zeigten. Diese Verteilung wurde auch in weiteren Studien beschrieben [12, 13, 15].

Für das lokoregionär begrenzte MCC ist die chirurgische Resektion mit Sicherheitsabständen von 2–3 cm, die SLN-Biopsie sowie die (adjuvante) Strahlentherapie der Tumorregion und der abfließenden Lymphbahnen mit mindestens 50 Gy die primäre Therapieoption der Wahl [3, 16, 17].

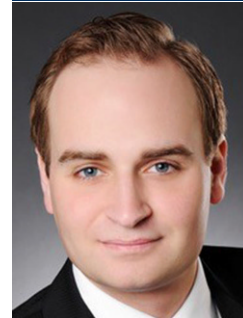
Das Vorliegen von Fernmetastasen verschlechtert die Prognose erheblich; in diesen Fällen ist eine systemische Chemotherapie indiziert [3]. Als First-Line-Therapie kommen cisplatin- oder zyklolphosphamidbasierte Therapieregime zum Einsatz, in der Second-Line-Therapie dann kombinierte Schemata mit Vincristin + Zyklophosphamid + Doxorubicin oder Topotecan oder Carboplatin [3, 18].

Im März 2017 wurde mit Avelumab der erste Checkpoint-Inhibitor, ein PD-L1-Antikörper, für die Behandlung des metastasierten MCC zugelassen [19]. In einer Studie aus dem Jahre 2018 zeigte eine Erstlinientherapie mit Avelumab eine Ansprechrate von 62% (95%-Konfidenzintervall 42–79) nach Restaging innerhalb von 6 Wochen [20]. Weitere Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, Ipilimumab und Nivolumab werden aktuell in klinischen Studien getestet [3].

Fazit für die Praxis

- Das Merkel-Zell-Karzinom ist ein hochmaligner Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung und einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung.
- Etwa 30% der Patienten mit MCC entwickeln Fernmetastasen, bei 13% ist eine Fernmetastase die erste entdeckte metastatische Läsion.
- Ein konsequentes Staging mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Schnittbildgebung von Hals, Thorax und Abdomen ist vor Therapiebeginn essenziell.
- Eine engmaschige vierteljährliche Nachsorge mit Schnittbildgebung sollte bei jedem Patienten mit MCC erfolgen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. dent. Daniel Kärcher

Klinik für Zahn-, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie/Plastische Operationen, Klinikum Oldenburg
 Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, Deutschland
 kaercher.daniel@klinikum-oldenburg.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Kärcher, K. Khatib-Chahidi, J. Woenckhaus, L. Li und M. Ruettermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Artikel wurde im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuell überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Becker JC, Eigentler T, Frerich B et al (2019) S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:562–577
2. Elder DE, Massi D, Scolyer RA et al (2018) WHO classification of skin tumours: WHO classification of tumours Bd. 11. World Health Organization
3. Wollina U, Koch A, Cardoso JC (2020) Advanced Merkel cell carcinoma—A focus on medical drug therapy. *Dermatol Ther* 33:e13675
4. Becker JC, Stang A, Decaprio JA et al (2017) Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3:17077
5. Stang A, Becker JC, Nghiem P et al (2018) The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer* 94:47–60
6. Coggshall K, Tello TL, North JP et al (2018) Merkel cell carcinoma: an update and review: pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 78:433–442
7. Pastrana DV, Tolstov YL, Becker JC et al (2009) Quantitation of human seroresponsiveness to Merkel cell polyomavirus. *PLoS Pathog* 5:e1000578
8. Feng H, Shuda M, Chang Y et al (2008) Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 319:1096–1100
9. Becker JC, Houben R, Ugurel S et al (2009) MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 129:248–250

10. Kassem A, Schöpflin A, Diaz C et al (2008) Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res* 68:5009–5013
11. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF et al (2006) Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 142:685–690
12. Hawryluk EB, O’regan KN, Sheehy N et al (2013) Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women’s Cancer Center. *J Am Acad Dermatol* 68:592–599
13. Lewis CW, Qazi J, Hippe DS et al (2020) Patterns of distant metastases in 215 Merkel cell carcinoma patients: implications for prognosis and surveillance. *Cancer Med* 9:1374–1382
14. Song Y, Azari FS, Tang R et al (2021) Patterns of metastasis in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 28:519–529
15. Kouzmina M, Koljonen V, Leikola J et al (2017) Frequency and locations of systemic metastases in Merkel cell carcinoma by imaging. *Acta Radiol Open* 6:2058460117700449
16. Foote M, Harvey J, Porceddu S et al (2010) Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:677–684
17. Pellitteri PK, Takes RP, Lewis JS Jr. et al (2012) Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 34:1346–1354
18. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J et al (2017) Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol* 13:1699–1710
19. Chin K, Chand VK, Nuyten DSA (2017) Avelumab: clinical trial innovation and collaboration to advance anti-PD-L1 immunotherapy. *Ann Oncol* 28:1658–1666
20. D’angelo SP, Russell J, Lebbé C et al (2018) Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 4:e180077

Reichen Sie Ihre Forschungsergebnisse bei einer vertrauenswürdigen Zeitschrift ein?

Der Austausch von Forschungsergebnissen mit der ganzen Welt ist der Schlüssel zum weiteren Fortschritt Ihrer Disziplin und Ihrer Karriere. Aber wie können Sie angesichts sehr vieler Publikationen und wöchentlich neuen Zeitschriften sicher sein, dass Sie einer bestimmten Zeitschrift vertrauen können?



Die Kampagne „Think. Check. Submit.“ hilft Ihnen genau hier weiter:

Eine übersichtliche Checkliste hilft Ihnen zu überprüfen, ob Ihre gewählte Zeitschrift vertrauenswürdig ist.

Dabei beantworten Sie Fragen zu Themen wie

- Können Sie den Verlag einfach identifizieren und kontaktieren?
- Ist klar, welche Kosten anfallen werden?
- Kennen Sie das Editorial Board?

Die Checkliste steht Ihnen aktuell in 44 verschiedenen Sprachen zur Verfügung und ist hier zu finden:

<https://thinkchecksubmit.org/journals/>



Folgende Organisationen sind neben anderen an der Kampagne beteiligt:

- Committee on Publication Ethics (COPE),
- Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- ISSN International Centre,
- Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA)
- und International Association of STM Publishers (STM)