

Alexandra Klein
Dr. med.

Klinische und histologisch-immunhistologische Untersuchungen an Patienten mit primären Merkelzellkarzinomen, Rezidiven in loco und Metastasen: Korrelation von klinischen Verlauf und Expression tumorspezifischer Antigene

Geboren am 13.05.1973 in Potsdam
Reifeprüfung am 28.06.1991 in Potsdam
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998/99
Physikum am 07.09.1994 an der Freien Universität Berlin
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 26.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Hartschuh

Das Merkelzellkarzinom zählt zu den aggressivsten Hauttumoren. Aufgrund des seltenen Vorkommens sind nur wenige statistisch auswertbare Studien vorhanden. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, Variablen zu finden, um den Verlauf der Erkrankung besser einschätzen zu können.

Hierzu führten wir eine retrospektive Datenauswertung (1981-1997) einer nicht selektierten Gruppe mit MZK (21 Frauen, 6 Männer) aus der Universitätshautklinik Heidelberg durch und untersuchten diese hinsichtlich verschiedener Prognosefaktoren. Der 'Median Follow-up' unserer Untersuchung betrug 43,2 Monate.

Bezüglich der Klinik stimmten wir im Wesentlichen mit bisher veröffentlichten Angaben überein. So ist das Merkelzellkarzinom ein Tumor des höheren Lebensalters (Median 72 Jahre) mit vorwiegendem Befall stark lichtexponierter Areale wie Kopf-Hals-Region (11/27) und der oberen Extremitäten (12/27). Lediglich 4/27 (15%) der Primärtumoren zeigten sich im Bereich des Körperstammes. Frauen erkrankten 3,5x häufiger als Männer, hatten jedoch hinsichtlich des Krankheitsverlaufes eine bessere Prognose (TDT 3/21(14%) der Frauen, 4/6 (67%) der Männer). Das Erkrankungsalter lag bei Frauen mit 77 Jahren gegenüber Männern mit 63 Jahren deutlich höher. Kontrovers zu bisherigen Literaturangaben hatten jüngere Patienten (< 70 J.) in unserer Untersuchung eine günstigere Prognose. In der Gruppe der Patienten < 70 Jahre blieben 75% (9/12) der Patienten erscheinungsfrei im Gegensatz zu 40% (6/15) in den höheren Altersgruppen (> 70 Jahre). Wir fanden weiterhin eine Abhängigkeit von Tumorlokalisation und klinischem Verlauf. Merkelzellkarzinome im Bereich von oberen

Extremitäten und Gesicht hatten einen günstigeren Verlauf (obere Extremitäten > Gesicht/Kopf > untere Extremitäten > Stamm). Bezüglich der Tumorgöße hatten Primärtumoren <1cm eine bessere Prognose als größere Tumoren.

In unserer Untersuchung entwickelten insgesamt 10/27 (37%) der Patienten ein Lokalrezidiv und 4/27 (15%) ein zweites Rezidiv in loco. Regionale Lymphknoten-metastasen traten bei 7/27 (26%) der Patienten auf. Die 2-Jahresüberlebensrate unseres Patientenkollektivs von 85% und die 5-Jahresüberlebensrate von 74% lagen weit über den Angaben der Literatur.

Die Somatostatinrezeptorszintigraphie mit dem durch 111-Indium markierbaren somatostatinanalogen Octreoid, welche bei 3 unserer Patienten durchgeführt wurde, zeigte sich in unseren Untersuchungen als eher unzuverlässiges Verfahren zur Visualisierung von Merkelzellkarzinomen oder ihrer Metastasen.

Beim operativen Vorgehen wurden Sicherheitsabstände von mindestens 2 cm streng eingehalten, sofern dies aus anatomischen Gründen möglich war. Häufig (14/27) erfolgte die Exzision der Primärtumoren auswärtig unter anderen Verdachtsdiagnosen, so daß eine Nachexzision notwendig wurde. Nachexzidierte Patienten hatten eine bessere Prognose (Lokalrezidivrate 21%). Bei operativ unzureichend zugänglichen Lokalisationen (z.B. Gesicht) insbesondere aber bei Vorliegen von high-risk Tumoren war eine Bestrahlungstherapie der Tumorregion (Strahlendosen 40-60 Gy) sowie angrenzender Lymphabflußwege (Strahlendosen 30-55 Gy) angezeigt um das Rezidivrisiko zu reduzieren. Sentinel-lymph-node-Biopsien kamen zum Zeitpunkt der Untersuchung bei unseren Patienten noch nicht zum Einsatz, sind aber nach neuesten Ergebnissen der Literatur zu empfehlen, nicht zuletzt um die Zahl elektiver Lymphadenektomien und die damit verbundenen Komplikationen herabzusetzen. Chemotherapien wurden bei unseren Patienten nur im Stadium III der Erkrankung durchgeführt und zeigten lediglich einen palliativen Effekt.

Das MZK kann histologisch in drei Gruppen eingeteilt werden. Am häufigsten fanden wir den trabekulären Typ (10/22 Tumoren), gefolgt vom intermediären Typ (8/22). Die kleinzellige Variante kam nur selten vor (4/23). Nach unseren Untersuchungen bestand keine Korrelation zwischen histologischem Typ der Merkelzellkarzinome und ihrem Wachstumsverhalten oder Malignitätspotential. In unserer Arbeit wiesen 6/22 Tumoren Lymphgefäßeinbrüche auf. 3/6 (50%) dieser Patienten verstarben an den Tumorfolgen. Das Auftreten einer Lymphangiosis carcinomatosa war demnach erwartungsgemäß mit einer schlechteren Prognose verbunden.

Unsere insgesamt starken Markierungen mit den Antikörpern gegen bcl 2, p53 und CD44 lassen sich nur zum Teil durch die Anwendung von Antigen Retrieval erklären.

Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich zum Teil im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersucher die Hypothese aufstellen, daß eine starke Expression des Apoptosemarkers bcl-2 sowie eine schwache Expression des Metastasenmarkers CD44 aggressivere Verläufe des Merkelzellkarzinoms zur Folge hat. Ebenfalls konnten wir eine schlechtere Prognose bei stärkerer Expression von anti-p53 nachweisen. Allgemeingültige Aussagen über die Prognose dieser Marker sind aufgrund zu kleiner Fallzahlen und daraus folgender mangelnder Signifikanz (hohe p-Werte) nur eingeschränkt möglich. Auch die Angaben in der Literatur sind hierzu widersprüchlich. Die Relevanz unserer Untersuchungsergebnisse muß in Zukunft noch an größeren Kollektiven geprüft werden. Derzeit scheint es sinnvoller, aufgrund klinischer Parameter Aussagen über die Prognose des Merkelzellkarzinoms zu treffen und die therapeutischen Entscheidungen entsprechend auszurichten.