

# Das Merkelzellkarzinom – neue Ideen zur Histogenese

## Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma – New Insights

### Autoren

I. Moll, T. Tilling

### Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1359181>  
 Online-Publikation: 10.1.2014  
 Akt Dermatol 2014; 40: 88–91  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Ingrid Moll**  
 Universitätsklinikum  
 Hamburg-Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für  
 Dermatologie und Venerologie  
 Martinistraße 52  
 20246 Hamburg  
 moll@uke.de

### Zusammenfassung

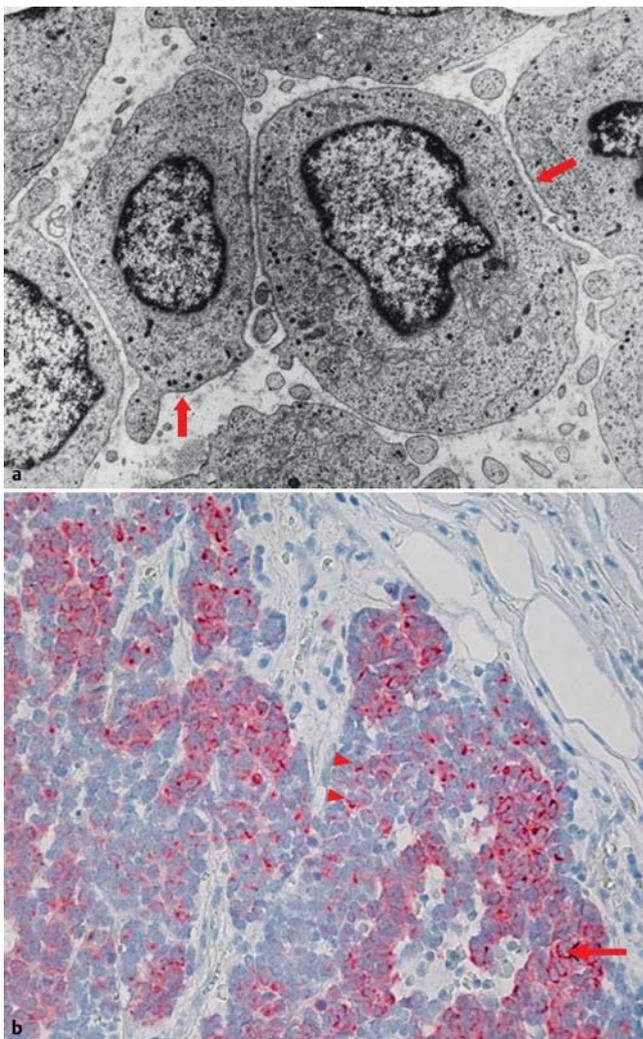
Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms, eines aggressiven neuroendokrinen Karzinoms der Haut, nahm in den letzten 20 Jahren deutlich zu. Dies ist einerseits auf eine verbesserte Diagnostik, andererseits auf die Alterung der Bevölkerung und vor allem auf das längere Überleben immunsupprimierter Patienten zurückzuführen. Deshalb wurde eine virale Genese postuliert und schließlich das Merkelzellpolyomavirus in 80% der Merkelzellkarzinome entdeckt. Aufgrund der monoklonalen Integration dieses Virus ist seine Beteiligung an der Tumorentstehung sehr wahrscheinlich. Trotzdem bleiben noch Fragen offen, wie die Genese der Virus-negativen Karzinome und auch die Frage nach den Ursprungszellen des Karzinoms. Meist wird die Merkelzelle als Ursprungszelle postuliert. Jedoch stellen Merkelzellen postmitotische Zellen dar, die in der fetalen Entstehung und bei der Regeneration in adulter Haut aus epidermalen Progenitorzellen entstehen. Zwischen den Mer-

kelzellen und den Zellen des Merkelzellkarzinoms bestehen eine Reihe von Konkordanzanzen, vor allem die typischen neuroendokrinen Granula und das sehr spezielle Keratin 20. Auf diese phänotypischen Parallelen geht auch die Benennung „Merkelzellkarzinom“ zurück. Aber es bestehen auch eine Reihe von Diskordanzanzen, vor allem die unterschiedliche Lokalisation in der Epidermis bzw. in der Dermis und das unterschiedliche Zytoskelett aus diffusen Filamenten bzw. paranukleären Plaques. Eine Entstehung des Merkelzellkarzinoms aus Merkelzellen ist daher unwahrscheinlich. Daneben werden epidermale Progenitor-/Stammzellen, skin-derived precursors, dermal stem cells und neuerdings auch pro-/prä-B-Zellen diskutiert. Für keine der Theorien gibt es einen Beweis. Ein starkes Argument gibt es allerdings für die epidermale Progenitor-/Stammzelle. Die Merkelzellkarzinomzellen würden daraus, ähnlich den Merkelzellen, ohne Änderung der Differenzierungslinie entstehen. Die einzelnen Argumente werden in der vorliegenden Arbeit diskutiert.

### Einleitung

Das Merkelzellkarzinom wurde ursprünglich von Toker [1] als ekkrines Schweißdrüsenkarzinom beschrieben und erst später ultrastrukturell als neuroendokrines Karzinom charakterisiert [2]. Bis in die Mitte der 80er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts war die eindeutige Diagnose nur elektronenmikroskopisch durch den Nachweis der typischen neuroendokrinen Granula (Durchmesser ca. 100 nm) im Zytoplasma möglich. Erst durch die Charakterisierung des Zytoskeletts vieler Normalgewebe und Tumoren [3,4] wurde immunhistochemisch und damit lichtmikroskopisch die Diagnose durch den Nachweis des speziellen Keratins 20 (K20), das in der Haut auf Merkelzellen und Merkelzellkarzinome beschränkt bleibt, möglich (Abb. 1) [5]. Aufgrund dieser verbesserten Diagnostik, aber auch der Alterung der Be-

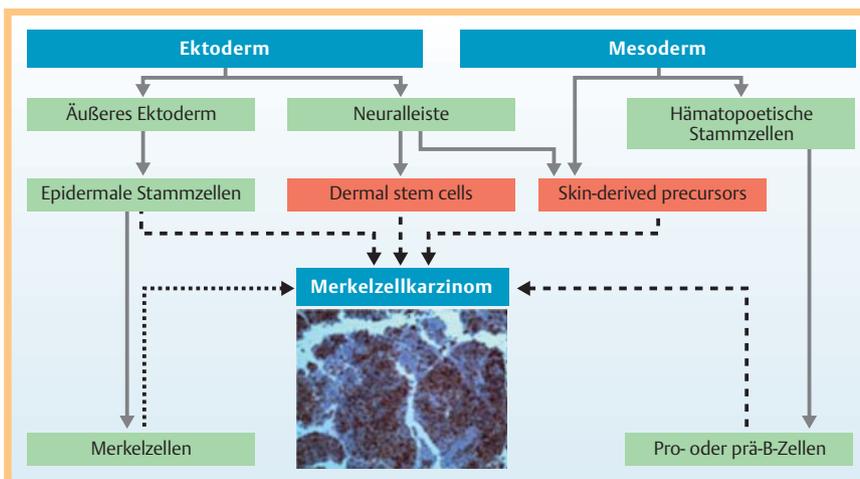
völkerung und des längeren Überlebens immunsupprimierter Patienten wird das Merkelzellkarzinom seither immer häufiger diagnostiziert. Obwohl das Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) in ca. 80% der Merkelzellkarzinome nachgewiesen wurde [6], was für seine Beteiligung an der Entstehung dieses Tumors spricht, bleiben noch viele Aspekte der Histogenese umstritten. Dazu zählen die Genese der Virus-negativen Tumoren und die Ursprungszellen des Merkelzellkarzinoms. Ursprungszellen eines Karzinoms können im Allgemeinen Stammzellen sein, wie z.B. die Haarfollikelstammzellen, aus denen sich Plattenepithelkarzinome entwickeln [7,8]. Auch Progenitorzellen und sogar differenzierte Zellen kommen in Betracht [9], z.B. entstehen die endokrinen Pankreastumoren höchstwahrscheinlich aus den endokrinen Zellen des Pankreas [10].



**Abb. 1** a Elektronenmikroskopische Darstellung von Zellen eines Merkelzellkarzinoms (in vitro) mit den typischen neuroendokrinen Granula (Pfeile). b Merkelzellkarzinom in der Dermis angefärbt mit K20-Antikörper (ITKs 20.10, Progen, Heidelberg). Die Tumorzellen weisen teils paranukleäre Knödel aus Keratinen (Pfeilspitzen) und teils ein filamentöses Zytoskelett auf (Pfeil).

Meist galt und gilt bis heute die Merkelzelle als Ursprungszelle des Merkelzellkarzinoms. Diese Annahme beruht auf einer Reihe von Konkordanzen zwischen der Merkelzelle und dem Merkelzellkarzinom, vor allem den typischen neuroendokrinen Granula und dem Zytoskelett aus locker angeordneten, K20 enthaltenden Keratinfilamenten ohne Tonofilamente. Gemeinsam sind weiterhin eine Reihe von neuronalen Markern, wie Synaptophysin und NCAM, aber auch neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, VIP, Somatostatin, Substanz P u. a. Es bestehen jedoch auch eine Reihe Diskordanzen zwischen Merkelzellen und Merkelzellkarzinomen (zur Übersicht siehe [11]). Die Merkelzellen sind in der gesamten Körperhaut verteilt, besonders zahlreich aber an Palmae und Plantae. Die Merkelzellkarzinome jedoch entstehen meist im Kopf-Halsbereich (Abb. 2) und an den proximalen Extremitäten, jedoch nicht an Palmae und Plantae. Die Merkelzellen finden sich nur in der Basalschicht der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels, die Merkelzellkarzinome entstehen jedoch in der Dermis. Das Zytoskelett der Merkelzellen aus niedermolekularen Keratinen (inklusive K20) ist immer diffus im Zytoplasma ausgebreitet und enthält nur teils und wenig Neurofilamente [12], während die Merkelzellkarzinome ein kondensiertes Zytoskelett in Form paranukleärer Wirbel aus Keratin- und regelhaft Neurofilamenten aufweisen. Unregelmäßig kommt noch Peripherin hinzu. Das Zelladhäsionsmolekül L1 sowie die Rezeptor-Tyrosinkinase c-Kit sind in Merkelzellkarzinomen nachweisbar, jedoch nicht in Merkelzellen [13 – 15].

Um der Histogenese des Merkelzellkarzinoms näherzukommen, soll zunächst die Entwicklung der normalen humanen Merkelzellen in der Embryogenese und während der Regeneration beim Adulten betrachtet werden. Seit Jahrzehnten wird diskutiert, ob diese Zellen gegen Ende des 1. Trimenons von der Neuralleiste einwandern oder ob sie sich innerhalb der fetalen Epidermis entwickeln und differenzieren. Anfangs wurde die Einwanderungstheorie favorisiert, vor allem aufgrund von ultrastrukturellen Beobachtungen, die zahlreiche Merkelzellen in diesem Entwicklungszeitraum in der Dermis zeigten [16]. Durch spätere Arbeiten wie Lokalisation der Merkelzellen in der früh-fetalen menschlichen Haut und Transplantationsexperimente im Mensch-Maus-Xenograftmodell wurde jedoch die epidermale Entstehung mehr und mehr favorisiert [17,18]. Schließlich konnte gezeigt werden, dass die fetale Entwicklung und auch



**Abb. 2** Schema der Entstehung des Merkelzellkarzinoms aus möglichen Ursprungszellen. Zellen im MCC wurden mit K20-Antikörpern markiert.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

die Regeneration im Laufe des Lebens aus epidermalen Progenitorzellen erfolgt [19]. Aufgrund dieser Erkenntnis und des postmitotischen Charakters der fetalen und adulten Merkelzellen [20] ist diese Zelle wahrscheinlich nicht die Ursprungszelle der Merkelzellkarzinome (☉ **Abb. 2**).

Als Ursprungszelle der Merkelzellkarzinome wird auch eine epidermale Progenitor-/Stammzelle – immer noch nicht gut definiert – diskutiert. Als ihre verlässlichen Marker gelten heute die Keratine K14, K15, K17, K19 und zusätzlich Bcl2, Survivin u.a. [21]. Von diesen Markern kommen K19, Bcl2, und Survivin in Merkelzellkarzinomen vor [22,23,24]. Auch einzelne K14-positive Zellen wurden in MCCs beobachtet [25]. K14 findet sich in Stratum basale einschließlich der dortigen epidermalen Stammzellen. Es gibt also eine Reihe gemeinsamer Marker zwischen den epidermalen Progenitor-/Stammzellen und den Zellen des Merkelzellkarzinoms. Somit könnte die Entstehung analog der der Merkelzellen verlaufen (s.o.). Ein weiteres sehr wichtiges Argument für diese Theorie ist, dass kein Wechsel der Differenzierungslinie erfolgen müsste, aus epithelialen Stammzellen würden Karzinomzellen entstehen. Daher scheint die epidermale Progenitor-/Stammzelle eine mögliche Ausgangszelle darzustellen (☉ **Abb. 2**). Weiterhin stehen aber noch die skin-derived precursors [26] zur Diskussion. Dies sind Zellen mesodermalen Ursprungs in der Dermis, die durch Vimentin, Nestin, Fibronectin und PAX3 charakterisiert sind. Sie differenzieren in verschiedene neurale und mesenchymale Zellen (u.a. Neuronen, Schwannzellen, Muskelzellen), jedoch sind epitheliale Derivate bisher nicht bekannt. Die skin-derived precursors sind deshalb wahrscheinlich nicht die Ursprungszellen der Merkelzellen (☉ **Abb. 2**)

Weitere mögliche andere Ursprungszellen sind die dermal stem cells, Zellen in der Dermis, die aus der Neuralleiste stammen. Sie tragen die Marker Vimentin, Nestin, Fibronectin, SOX10 und NGFR p75 und sind daher den skin-derived precursors ähnlich, auch ihr Differenzierungspotenzial ist ähnlich, umfasst aber zusätzlich Melanozyten [27,28] (☉ **Abb. 2**). Aber auch von dieser Zelle sind bisher keine epithelialen Derivate bekannt. Eine neuere Studie kommt zu dem auf den ersten Blick erstaunlichen Schluss, dass das Merkelzellkarzinom aus lymphatischen Vorläuferzellen, nämlich den pro-/prä-B-Zellen, hervorgehen könnte [29]. Für diese Theorie sprechen die Expression von TdT, PAX5, Immunglobulin-Subklassen sowie der Leichtketten  $\kappa$  und  $\lambda$  in den meisten untersuchten Merkelzellkarzinomen. Darüber hinaus glückte in einem Fall sogar der Nachweis von monoklonalen Immunglobulin-Ketten-Umlagerungen. Dabei würde in dem Modell das MCPyV bei seiner Integration die Transformation von lymphatischen Vorläuferzellen in Karzinomzellen induzieren. Allerdings wäre dabei eine Neoexpression von sehr spezifischen Keratinen, wie K20, und anderen neuronalen und neuroendokrinen Markern, z.B. Neurofilamenten, zu postulieren, was im lymphatischen System so bisher nicht beobachtet wurde. Gegen die Theorie spricht außerdem, dass die Merkelzellkarzinome nicht primär im Knochenmark oder in den Lymphknoten innerer Organe vorkommen. Daher erscheint es aus unserer Sicht zweifelhaft, ob die pro-/prä-B-Zellen tatsächlich Ursprungszellen des Merkelzellkarzinoms sind.

Die bisher vorliegenden Daten sprechen somit am stärksten für epidermale Progenitor-/Stammzellen als Ursprungszellen des Merkelzellkarzinoms. Jedoch stehen direkte Beweise hierfür immer noch aus. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Merkelzellkarzinome aus verschiedenen Ursprungszellen entstehen können. Die Histogenese des Merkelzellkarzinoms bedarf also weiterer experimenteller Untersuchungen.

In Anlehnung an einen Vortrag: I. Moll, Histogenesis of Merkel cell carcinoma – novel insights into the origin of MCC (8th World Congress of Melanoma, Hamburg 17.–21.Juli 2013).

### Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Abstract

#### Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma – New Insights



The incidence of Merkel cell carcinoma, an aggressive neuroendocrine carcinoma of skin, has increased during the last two decades due to the improved immunohistochemical diagnosis, but also due to increase of elderly and the much longer survival of immunocompromised patients. Mostly because of the increased incidence among the latter patients, a viral pathogenesis has been assumed, and a new virus called Merkel cell polyomavirus has been detected in roughly 80% of Merkel cell carcinomas. The monoclonal integration of the virus strongly argues for its importance for tumorigenesis. But there are still some open questions. For instance, the pathogenesis of virus-negative carcinomas and the cells of origin of Merkel cell carcinoma have to be addressed. Usually, the Merkel cell is postulated to be the cell of origin. The Merkel cell develops during fetal development and regeneration in adult skin from epidermal progenitor cells and represents a postmitotic cell. The concordances between Merkel cells and cells of Merkel cell carcinoma, especially the typical neuroendocrine granules and the very specific keratin 20 are obvious, and have led to the designation „Merkel cell carcinoma“. But there are various discordances, especially the localization. The Merkel cell is localized in the basal layer of epidermis, and the carcinoma develops within the dermis. Also the cytoskeleton is different, made up by diffuse filaments within the Merkel cell, but paranuclear plaques in the carcinoma. Thus, the Merkel cell is most probably not the cell of origin. Further putative cells of origin are discussed, mostly the epidermal progenitor/stem cells, skin derived precursors, dermal stem cells and the pro/pre-B-cells. None of these cells has been definitely identified as a cell of origin of Merkel cell carcinoma yet. However, there are strong arguments for the epidermal progenitor/stem cells, because carcinoma cells are very similar to Merkel cells, which originate from these epidermal precursors. Importantly, such a mechanism of Merkel cell carcinoma development would not include any change in the lineage of differentiation. These arguments concerning the different potential cell types of origin are discussed in the present paper.

### Literatur

- 1 Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107–110
- 2 Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. Cancer 1978; 42: 2311–2321
- 3 Moll R, Löwe A, Laufer J et al. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. Am J Pathol 1992; 140: 427–447
- 4 Moll R, Franke WW, Schiller DL et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 1982; 31: 11–24

- 5 Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 910–915
- 6 Feng H, Shuda M, Chang Y et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1.096–1.100
- 7 White AC, Tran K, Khuu J et al. Defining the origins of Ras/p53-mediated squamous cell carcinoma. *PNAS* 2011; 108: 7425–7430
- 8 Lapouge G, Youssef KK, Vokaer B et al. Identifying the cellular origin of squamous skin tumors. *PNAS* 2011; 108: 7431–7436
- 9 Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature* 2011; 469: 314–322
- 10 Friedlander SYG, Chu GC, Snyder EL et al. Context-dependent transformation of adult pancreatic cells by oncogenic K-Ras. *Cancer Cell* 2009; 16: 379–389
- 11 Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in Merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer* 2012; 680410
- 12 Eispert AC, Fuchs F, Brandner JM et al. Evidence for distinct populations of human Merkel cells. *Histochem Cell Biol* 2009; 132: 83–93
- 13 Deichmann M, Kurzen H, Egner U et al. Adhesion molecules CD171 (11CAM) and CD24 are expressed by primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinomas). *J Cutan Pathol* 2003; 30: 363–368
- 14 Su LD, Fullen DR, Lowe L et al. CD117 (KIT receptor) expression in Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 289–293
- 15 Moll I, Roessler M, Brandner JM et al. Human Merkel cells – aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 259–271
- 16 Hashimoto K. The ultrastructure of human embryos. X. Merkel tactile cells in the finger and nail. *J Anat* 1972; 111: 99–120
- 17 Moll I, Moll R, Franke WW. Formation of Epidermal and Dermal Merkel Cells During Human Fetal Skin Development. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 779–787
- 18 Moll I, Lane AT, Franke WW et al. Intraepidermal Formation of Merkel Cells in Xenografts of Human Fetal Skin. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 359–364
- 19 Van Keymeulen A, Mascré G, Youssef KK et al. Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol* 2009; 187: 91–100
- 20 Moll I, Zieger W, Schmelz M. Proliferative Merkel cells were not detected in human skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 4: 184–187
- 21 Pincelli C, Marconi A. Keratinocyte stem cells: friends and foes. *J Cell Physiol* 2010; 225: 310–315
- 22 Kim J, McNiff JM. Nuclear expression of survivin portends a poor prognosis in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21: 764–769
- 23 Moll I, Gillardon F, Waltering S et al. Differences of bcl-2 protein expression between Merkel cells and Merkel cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 109–117
- 24 McCardle TW, Sondak VK, Zager J et al. Merkel cell carcinoma: pathologic findings and prognostic factors. *Curr Probl Canc* 2010; 34: 47–64
- 25 Lemasson G, Coquart N, Lebonvallet N et al. Presence of putative stem cells in Merkel cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 6: 789–795
- 26 Toma JG, McKenzie IA, Bagli D et al. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin. *Stem Cells* 2005; 23: 727–737
- 27 Zabierowski SE, Fukunaga-Kalabis M, Li L et al. Dermis-derived stem cells: a source of epidermal melanocytes and melanoma? *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 422–429
- 28 Shakhova O, Sommer L. Neural crest-derived stem cells. *StemBook* (Internet) (May 4, 2010) Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008; [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44752/pdf/Neural\\_crest-derived\\_stem\\_cells.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44752/pdf/Neural_crest-derived_stem_cells.pdf)
- 29 Zur Hausen A, Rennspiess D, Winnepeninckx V et al. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* 2013; 73: 4982–4987