

Hintergrund kutane Metastasen

Im Vergleich zu anderen Organen ist die Haut von Metastasen mit 0,7-10% bei soliden Tumoren nur selten betroffen.^{1,2} In der Regel treten sie auf nachdem der Primarius gesichert wurde. Generell können Hautmetastasen von klinisch unauffälligen Erscheinungsbild sein und dermatologische Erkrankungen imitieren wie z.B. epidermale Zysten, Dermatofibrome, Granuloma pyogenicum, Herpes zoster, Alopezie, Cellulites oder Erysipela.² Tumore mit einer Neigung zu kutane Metastasen sind z.B. das Melanom, hämatopoetische Tumore oder Sarkome.¹ Es gibt Unterschiede in den primären Tumoren zwischen Männern und Frauen die kutane Metastasen bilden können. Bei Personen mit kutanen Metastasen (n=724) zeigte sich als häufigster Primarius bei Männern das Lungenkarzinom (24%) kolorektales Karzinom (19%), Melanom (13%) und orales Plattenepithelkarzinom (12%), bei Frauen das Mammakarzinom (24%), kolorektales Karzinom (9%), Melanom (5%) und Ovarialkarzinom (4%). Respektive der häufigsten Tumore, Lungenkarzinom bei Männern und Mammakarzinom bei Frauen sind diese auch die Tumore mit den häufigsten kutanen Metastasen.¹ Kutane Metastasen waren in einer kleinen Studie in 22,3% (n=18) der Fälle das erste Indiz für ein malignes Grundgeschehen.³ Als häufigster Metastasierungsorte wird der Rumpf (40%) gefolgt vom Kopf Hals Bereich (28%) und der Extremitäten (18%), oder multipler Lokalisationen (14%) angegeben. Das Vorhandensein von kutanen Metastasen kann für ein schlechteres Outcome sprechen. Eine Latenz von >5 Jahren wird in 7-11.7% der Fälle und eine Latenz von >10 Jahren in 5% der Fälle beschrieben.^{3,4}

Bezüglich der Diagnosestellung können verschiedene immunhistochemische Marker verwendet werden. Z.B. können CK7 und CK20 zur Unterscheidung von kolorektalen (CK7-/CK20+) und pulmonalen (CK7+/CK20-) Adenokarzinom zur Anwendung kommen. Die Unterscheidung zwischen primären Adnexkarzinom und Metastasen kann schwierig sein.⁵

Fallbericht:

Eine 79 Jahre alte Patientin stellte sich mit einem histologischen sowie immunphänotypisch Befund passend zu einem ekkrinen Karzinom des Unterlids im Sinne eines mikrozystischen Adnexkarzinoms vor. Aufgrund eines verdickten und verhärteten Unterlids ohne wegweisende Pathologie des Hautbefundes war hier die histologische Sicherung erfolgt (siehe Abb.1). Abgesehen von einer Hysterektomie und pAVK bestanden keine wesentlichen Vorerkrankungen. Aufgrund der ungewöhnlichen Hormonrezeptor-Positivität sowie Positivität für GATA3 (siehe Abb. 4) war eine Manifestation eines mikrozystischen Karzinoms anderer Herkunft (insbesondere der Mamma) auszuschließen. Es erfolgte die Exzision des suspekten Tastbefundes (siehe Abb.2). Anhand der morphologischen Kriterien und Immunhistochemie wurde die Diagnose einer kutanen Metastasierung eines invasiven lobulären Mammakarzinoms favorisiert.

Die Mammografie sowie CT-Hals/Thorax/Abdomen bei nicht sicher auszuschließendem Mammakarzinom ergab linksbetonte suspekt kutane Verdichtung der Mamma sowie multiple metastasensuspekte Rundherde rechts pulmonal. Die Mammografie ergab links BI-RADS V mit einer Architekturstörung und strangartigen Anteilen sowie Region verminderter Dichte links oben mittig außen. Die MRT der Mamma bestätigte den V. a. ein Mammakarzinom im linken oberen äußeren Quadranten. Zur weiteren OP-Planung erfolgte die MRT des Gesichtsschädels welche eine Ausbreitung bis nach perinasal, suborbital sowie supraorbital offenbarte. Die histologische Sicherung des Befundes der Mamma zeigte ein mäßig differenziertes invasiv lobuläres Adenokarzinoms.

- Bei nun palliativen Ansatz erfolgte die plastische Defektdeckung mit Rotationsverschiebung nach Imre in palliativer Intention (siehe Abb.3)

- Bei Mammakarzinom im Stadium IV für wurde gemäß Tumorkonferenz eine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitor empfohlen. Eine genetische Beratung bei Her2 negativem Mammakarzinom wurde empfohlen.

Abbildungen



Abb. 1: Z.n. Probeexzision

Abb.2. Z.n. Exzision des palpablen Hautbefundes

Abb. 3 Z.n. Rotationsverschiebung nach Imre in palliativer Intention.

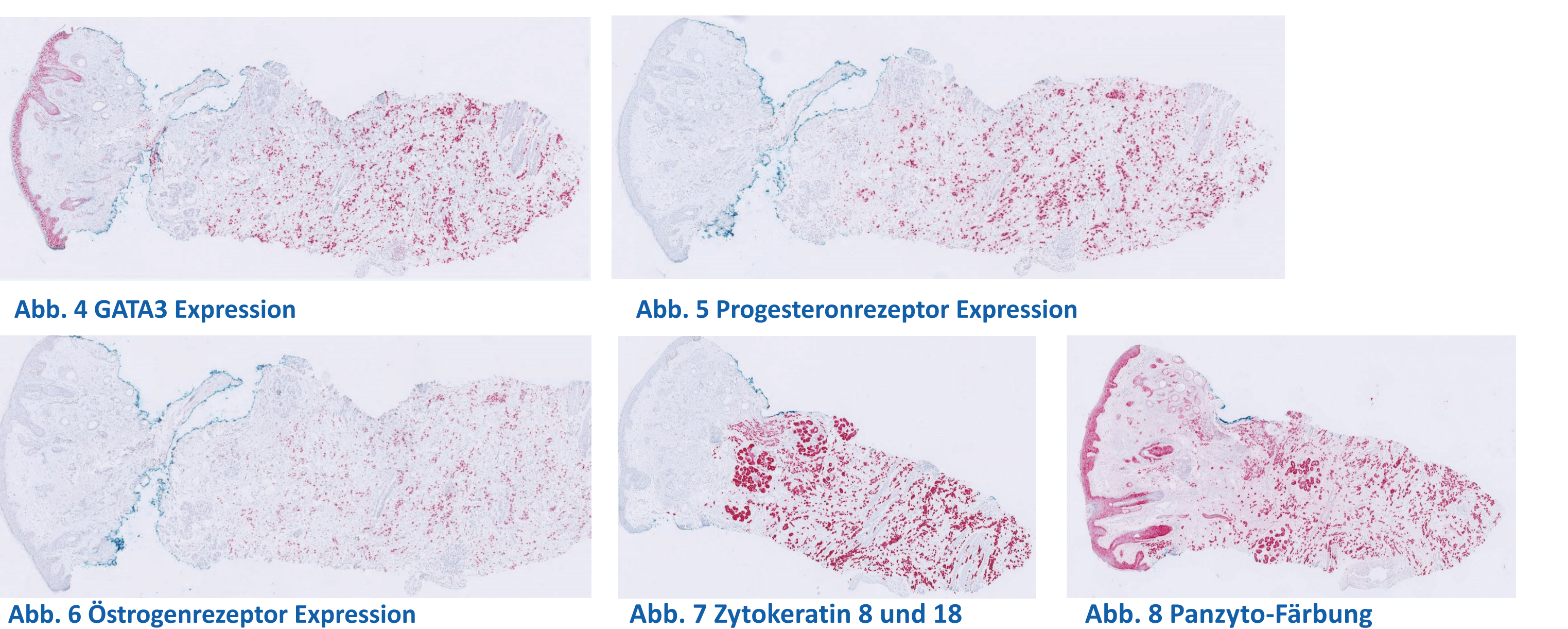


Abb. 4 GATA3 Expression

Abb. 5 Progesteronrezeptor Expression

Abb. 6 Östrogenrezeptor Expression

Abb. 7 Zytokeratin 8 und 18

Abb. 8 Panzyto-Färbung

Histologische Befunde

Metastase:

-Reguläres Oberflächenepithel. Im oberen Korium finden sich Schweißdrüsenausführungsgänge mit einem Eosinophilenmaterial in den Drüsenlumina. Bereits hier hat es kaulquappenartig relativ hellzellige Zellverbände, die sich dann in der Tiefe fortsetzen und hier pfeilartig in einem fibrotischen Corium liegen. Deutliche Kernpolymorphie mit Polychromasie. Die Tumorzellen befinden sich auch perineural. In der Tiefe keine Drüsenlumina Bildung mehr in einem größeren Ausmaß.

-In den oberen Sinusoiden Schweißdrüsenausführungsgänge teils wie auch in der Tiefe deutlich mit dem Pan Cytokeratin Marker am NF 116, CD88 negativ, mit Melan A und HMB-45. CD138 in den unteren Teilen schwach und fokale Reaktion.

-Tiefe Anteile positiv für Cytokeratin 7, 19, 8 und 18 (siehe Abb.7 und 9) ebenfalls CEA und EMA

-Auffällig eine erhebliche Reaktion grade der tiefen Anteile mit GATA3 (siehe Abb.4)

-Immunphänotypisierung:

-100 % nukleäre Expression Progesteronrezeptoren (siehe Abb. 5), 100 % nukleäre Expression Östrogenrezeptor (siehe Abb. 6), Her2/neu: negativ

Nachexzidat:

- ausgedehnte feinsträngige infiltrativ und disseminiert wachsenden Karzinoms mit Infiltration von Dermis, subkutanem Fettgewebe und mimische Muskulatur inkomplett extirpiert. Partielle schwache bis mäßiggradige zytoplasmatische Expression von Mammoglobin

Primarius:

- mäßig differenziertes invasiv lobuläres Adenokarzinoms mit lymphangischer Tumorausbreitung. Elston und Ellis Malignitätsgrad G2 (keine Tubulusformation, intermediärer Kernmalignitätsgrad, 2 Mitosen pro 10HPF entspricht einem Score 3+2+1=6). Ki 67 < 1 % in Hotspots. >80% mäßig stark Östrogenrezeptor positiv (IRS: 8; Alred Score 7). ca. 70 % mäßig stark Progesteronrezeptor positiv (IRS:6; Alred Score 6). Her2/neu vollständig negativ (Dako-Score 0)

Mammakarzinom

- Altersstandardisierte Inzidenzrate 90.7/100.000 und die Mortalitätsrate 12,1/100.000.⁶

- Platz 1. der Krebserkrankungen der Frau in Westeuropa⁶

- hämatogene, lymphogene und direkt infiltrative Metastasierung⁷

- häufigste Metastasierungsorte sind Gehirn, Knochen, Leber und Lunge⁸

- In 25% der Fälle findet sich eine Hautmetastasierung der nahegelegenen Haut, häufig jedoch erst nach Diagnosestellung. Sie können ein Anzeichen für eine viszerale Metastasierung sein.^{8,9}

- Acht typische klinische Muster sind mit Metastasen eines Mammakarzinoms assoziiert:^{10, 11}

- Alopecia neoplastica, „cancer en cuirasse“ und „erysipelas carcinomatosum“ (beide häufig lymphatische Metastasierung), „carcinoma teleangiectaticum“, Paget-Karzinom, Mammakarzinom der unteren Brustfalte, knotige Metastasen (auch zosteriform, häufig hämatogene Metastasierung), muzinöses Adenokarzinom mit Metastasen der Haut

- Bei Befund passend zu einem Talgdrüsenkarzinom muss unbedingt auch an eine Metastase eines Mammakarzinoms mit der Unterform eines sebazeösen Karzinoms (Talgdrüsenkarzinom), gedacht werden

- Die Komplett Extirpation der Metastase sollte zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.^{10,12}

- Eine Vielzahl an histologischen Subtypen (>20) des Mammakarzinoms sind bekannt^{13,14}

- 50-80% d.F. invasives Karzinom ohne speziellen Typ (ehemals Invasiv-duktales Karzinom, nicht anders spezifiziert)^{13,14}

- Prognose ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv gleich bzw. etwas schlechter und hängt unter anderem vom TNM Status, Hormonrezeptorstatus und Grading ab

- 5-15% d.F. invasives Karzinom mit speziellem Typ^{13,14}

- verschiedene morphologische Subtypen mit unterschiedlicher Prognose bekannt

Ein Grading nach Elston und Ellis sollte bei allen Mammakarzinomen durchgeführt werden.¹⁵

Ebenso sollten „human epidermal growth factor receptor“ HER2/neu Status, Östrogen und Progesteron-Rezeptorstatus (ÖR, PR) bestimmt werden.

Immunhistochemie:

Ein einzelner spezifischer immunhistochemischer Marker existiert nicht und der Östrogen-Rezeptorstatus beeinflusst die Expression anderer Marker maßgeblich „gross cystic disease fluid protein“ (GCDFF) und Mammoglobin können hilfreich sein.¹⁶

- Beide färben HER2+ oder ER+ Mammakarzinome, limitiert bei triple negativen Mammakarzinomen, zytoplasmatisches Verteilungsmuster

Differentialdiagnostisch färben sie Adnextumore wie appokrine Karzinome¹⁶

GATA 3 ist ein Transkriptionsfaktor und ist neben ER+ Mammakarzinomen mit einer Vielzahl anderer assoziiert^{17, 18, 19}

- GATA 3 ist sensibler gegenüber triple negativen Mammakarzinomen, eher nukleäres Verteilungsmuster, jedoch relativ unspezifisch und sollte in Kombinationen mit anderen verwendet werden

SOX 10; selten bei ÖR+ Mammakarzinom, positiv bei triple negativen^{13, 14}

S100; positiv in ÖR+ und ÖR- Mammakarzinom^{14, 14}

Mammakarzinome sind negativ für CK20, positiv für CK7 wobei dies auch fehlen kann²⁰

Schlussfolgerung

Auch wenn Metastasen der Haut bei unbekanntem Primarius relativ selten sind, sollten sie insbesondere bei histologisch schwierigen Befunden, in Erwägung gezogen werden. Dieses Fallbeispiel unterstreicht die Wichtigkeit einer gründlichen klinischen Untersuchung mit allen Sinnen auf dem Weg zur korrekten Diagnosestellung.

Kontaktinformation: markus.werner@klinikumdo.de ; sonja.dengler@klinikumdo.de

References: 1. Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective. J Cutan Pathol. 2010 Sep;37(9):1-20. doi: 10.1111/j.1522-0248.2009.01469.x. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19922483. 2. Collier DA, Kusan K, Sakai S. Cutaneous metastasis of osteosarcoma. J Am Acad Dermatol. 2003 Oct;49(4):757-60. doi: 10.1007/s10227-003-0040-2. PMID: 14512937. 3. Savel S, Kevlin CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. J Cutan Pathol. 2004 Jul;31(5):419-30. doi: 10.1111/j.0022-0248.2004.02027.x. PMID: 15186430. 4. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. Arch Dermatol. 1972 Jun;105(6):862-8. PMID: 5030236. 5. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur J Cancer. 2002 Apr;38(6):758-63. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00098-4. PMID: 11937306. 6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs205/en/>. 7. Moore S. Cutaneous metastatic breast cancer. Clin J Oncol Nurs. 2002 Sep-Oct;6(5):255-66. doi: 10.1188/02-CJON.255-260. PMID: 12240484. 8. Prabhu S, Pal SB, Handatu S, Kudar MH, Vasanth V. Cutaneous metastases from carcinoma breast: the common and the rare. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009 Sep-Oct;75(5):499-502. doi: 10.4103/0378-4323.55395. PMID: 19726431. 9. Schwartz RA, Rotherberg J. Metastatic adenocarcinoma of breast with a benign melanocytic nevus in the context of cutaneous breast metastatic disease. J Cutan Pathol. 2010 Dec;37(12):1251-4. doi: 10.1111/j.1522-0248.2009.01480.x. PMID: 20002237. 10. Zlotnik nach Müller CS, Kömer R, Takacs FZ, Solomayer EF, Vogt T, Pfeleher C. Metastatic breast carcinoma mimicking a sebaceous gland neoplasm: a case report. J Med Case Rep. 2011 Sep 25:428. doi: 10.1186/1752-1947-6-428. PMID: 21888625; PMCID: PMC3180416. 11. Corner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. South Med J. 2009;102(4):385-389. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181960268. 12. Hsiao K, Takamatsu Y, Hirano Y, Maeda H, Hamada T. Sebaceous carcinoma of the breast: case report and review of the literature. Virchows Arch. 2006;44(4):484-488. doi: 10.1007/s00428-006-0264-8. 13. Lakshmi S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4. ed. 2012. Lyon: IARC Press. 14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. AWMF Registernummer: 032-045OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 20.06.2023). 15. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991 Nov;19(5):403-10. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x. PMID: 1757079. 16. Cimino-Mattews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. Mod Pathol. 2021 Jan;34(Suppl 1):62-77. doi: 10.1038/s41379-020-0697-3. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33110232. 17. Koushi-Mori H, Sasaki EM, Steinfort MD, Wertz Z. GATA3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. Cell. 2006 Dec 14;127(6):1041-55. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.048. PMID: 17129787; PMCID: PMC2646406. 18. Achakandir R, Cimino-Mattews A. The role of GATA3 in breast carcinoma: a review. Hum Pathol. 2016 Feb;47:37-47. doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.035. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26772397. 19. Hashimoto K, Saegusa Y, Arino M, Yokemori K, Hirakawa A, Furuta K, et al. Immunohistochemical profile for unknown primary adenocarcinoma. PLoS ONE. 2012;7(1):e31181. doi: 10.1371/journal.pone.0031181. 20. Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: an immunohistochemical approach. Arch Pathol Lab Med. 2010 Feb;134(2):207-15. doi: 10.5858/134.2.207. PMID: 20121608.