



AWMF-Register Nr.	032/023	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012

Jürgen C. Becker¹, Chalid Assaf², Dirk Vordermark³, Sven N. Reske⁴, Jörg Hense⁵, Therese Dettenborn⁶, Oliver Seitz⁷, Stephan Grabbe⁸

- 1 Allgemeine Dermatologie, Medizinische Universität Graz
- 2 Dermatologische Klinik, HELIOS Klinikum, Krefeld
- 3 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
- 4 Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm
- 5 Innere Klinik, Universitätsklinikum Essen
- 6 Plastische Chirurgie, Fachklinik Hornheide, Münster
- 7 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt
- 8 Hautklinik der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

ADO-Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

Korrespondenzanschrift:

Univ.-Prof. Dr. Dr. Jürgen C. Becker
Leiter der Abteilung f. Allgemeine Dermatologie
Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie
LKH-Universitätsklinikum Graz
Auenbruggerplatz 8
A-8036 Graz
Österreich
Tel.: +43 316 385 12538
FAX: +43 316 385 13424
e-mail: juergen.becker@medunigraz.at

1. Allgemeines

Das Merkelzellkarzinom (MCC, ICD-O M8247/3) ist ein seltener, primärer, maligner Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung. Die Tumorzellen teilen viele morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften mit den Merkelzellen. Eine direkte histogenetische Verbindung ist nicht bewiesen. Merkelzellkarzinome imponieren in der Regel als rötliche oder livide, solide, indolente, intrakutane Tumoren.

1.1 Epidemiologie, Klinik, Histologie und Immunhistologie

Statements

Die Inzidenz und die Mortalität des MCC beträgt ca. 0.4/100.000/Jahr und hat innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich zugenommen.

Das MCC ist ein Karzinom des höheren Alters (mittleres Lebensalter ca. 70 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf/Halsbereich und Extremitäten (je ca. 50 bzw. 30%) und seltener am Körperstamm (Albores-Saavedra et al., 2010; Schrama and Becker, 2011). Die Inzidenz des MCC ist stark zunehmend, derzeit ca. 0.4/100.000/Jahr und gleich häufig bei beiden Geschlechtern (Agelli et al., 2010; Reichgelt and Visser, 2011). Neben der UV-Exposition stellt auch eine Immunsuppression einen wesentlichen Risikofaktor dar. MCC kommen z. B. bei organtransplantierten oder HIV-Patienten viel häufiger (12/100.000/Jahr) und in deutlich jüngerem Alter (ca. 50 % < 50 Jahre) vor (Zwald and Brown, 2011). In Einklang mit diesen Beobachtungen konnte aktuell eine virale Onkogenese (Merkelzellpolyomavirus - MCV) des MCC demonstriert werden.

Das MCC stellt einen violett-blau-roten kugeligen Tumor mit glatter glänzender Oberfläche und weicher Konsistenz dar, der rasch wächst. Ulzerationen sind sehr selten und werden erst im Spätstadium beobachtet. Neben den häufigen halbkugeligen oder knotigen Formen kommen aber auch plaqueartige Varianten vor; letztere insbesondere am Stamm. Die typischen klinischen Charakteristika des MCC bzw. der betroffenen Patienten können mit dem Akronym ‚AEIOU‘ zusammengefaßt werden: **a**symptomatisch, **r**asche **E**xpansion, **i**mmunsupprimierter, **ä**lterer (**o**lder) Patient, Lokalisation in **U**V-exponierter Haut (Heath et al., 2008).

Histologisch stellt sich das MCC in der Regel als dermales Proliferat kleiner bis mittelgroßer, monomorpher Zellen dar. Häufig infiltriert der Tumor die retikuläre Dermis und Subkutis. Die Epidermis, papilläre Dermis sowie die Adnexe bleiben meist ausgespart. (Andea et al.,

2008). Bei der Routine HE-Färbung sind die Zellen ausgesprochen monomorph. Die Tumorzellen sind mittelgroß, zeigen große, gelappte Zellkerne und wenig schwach gefärbtes Zytoplasma. Die Kern-Plasma Relation der Tumorzellen ist verschoben (wenig Zytoplasma bei prominentem, häufig hyperchromatischem Kern). Die Tumorzellen weisen häufig zytoplasmatische Fortsätze auf, aber wenig Zytoplasma. Die Mitose- und Apoptoserate ist meist hoch, Nekrosen sind aber selten. Ultrastrukturell charakteristisch sind die neuroendokrinen Granula (Durchmesser ca. 100 nm).

Wegen der uncharakteristischen Histomorphologie im Hematoxylin&Eosin gefärbten Schnitt des MCC sind zur definitiven Diagnostik immunhistochemische Färbungen unerlässlich (Andea et al., 2008). Merkelzellkarzinome exprimieren sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Antigene.

Die etablierten Marker für die Routinediagnostik umfassen Zytokeratin 20 (CK20), Melan-A, S100, Leucocyte common antigen (LCA), Thyroid-transcription factor 1 (TTF-1) sowie Chromogranin, Neuron-Spezifische Enolase (NSE) sowie Synaptophysin. Diese Marker sind notwendig, um ein Melanom, ein Lymphom bzw die kutane Meastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms sicher abzugrenzen (SCLC) (s. Tabelle 1) (Sidiropoulos et al., 2011). An neuroendokrinen Markern ist Chromogranin A ein typischer und spezifischer Marker des Merkelzellkarzinoms, jedoch stark variierend. Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist in den meisten Fällen positiv, aber wegen seiner weiten Gewebsverbreitung ein schlechter Marker. Manchmal kommt zusätzlich N-CAM (CD 56) zum Einsatz. Kürzlich wurde die Expression von Huntingtin-interagting Protein 1 (HIP1) als weiterer Hochspezifischer Marker für das MCC beschrieben (Ames et al., 2011).

Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweis des Merkelzellpolyomavirus für die Diagnostik ist bisher nicht etabliert.

Tabelle 1. Immunhistochemie

	MCC	Lymphom	Melanom	SCLC
CK 20	+	-	-	-
Neuron-Spezifische Enolase	+ [#]	-	-	+/-
Chromogranin A (CgA)	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/MART-1	-	-	+	-
Leukocyte common Antigen (LCA)	-	+	-	-
Thyroidea Transcription Factor-1 (TTF-1)	-	-	-	+

[#] in der Mehrzahl der Fälle

1.2 Prognose

Statements

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab.

Die pathologische Untersuchung des Wächterlymphknotens erlaubt eine genauere Stadieneinteilung.

Ein Großteil der Rezidive tritt während der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung auf.

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab; allerdings zeigen größere epidemiologische Studien auch starke regionale Unterschiede. Die Fünfjahresüberlebensraten für Primärtumore < als 2 cm liegt zwischen 66 und 75%, für Primärtumore > als 2 cm liegt zwischen 50 und 60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52 % sowie für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18% (Fields et al., 2011a; Girschik et al., 2011; Lemos et al., 2010; Reichgelt and Visser, 2011).

Die meisten Rezidive treten während der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose auf (Fields et al., 2011a; Zager et al., 2011). Größere retrospektive Studien zeigten folgende ungünstige prognostische Faktoren auf: fortgeschrittenes Tumorstadium, männliches Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors in der Kopf-Hals-Region oder am Rumpf, sowie eine Immunsuppression. Weitere histologische Charakteristika mit einer prognostischen Bedeutung ist die An- bzw. Abwesenheit von tumorinfiltrierenden Lymphozyten insbesondere CD8+ T-Zellen (Paulson et al., 2011). Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweises des Merkelzellpolyomavirus für die Abschätzung der Prognose wird aktuell noch kontrovers diskutiert (Bhatia et al., 2010; Handschel et al., 2010; Schrama et al., 2011; Sihto et al., 2009).

Als wesentlicher prognostischer Marker konnte sich der Tumorbefall des Schildwächterlymphknotens etablieren, der mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht; umgekehrt ist ein tumorfreier Schildwächterlymphknoten mit einer besseren Prognose assoziiert, so dass Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden müssen (Lemos et al., 2010).

2. Diagnostik

Empfehlung

In ihrer Dignität klinisch unklare kutane Neoplasien sollen grundsätzlich biopsiert oder exzidiert werden. Neben der Inspektion des Tumors selbst soll die Erstuntersuchung auch die Inspektion des gesamten Hautorgans sowie die Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen umfassen.

Empfehlung

Die histologische Diagnose des MCC soll durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigt werden und kann durch molekularbiologische Untersuchungen ergänzt werden.

Empfehlung

Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Wächterlymphknotenbiopsie erfolgen.

Empfehlung

Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik soll eine Bildgebung (Sonographie und/oder Schnittbildverfahren) der drainierenden Lymphknoten beinhalten.

Die Ausbreitungsdiagnostik sollte eine Bildgebung (Sonographie, Röntgen-Thorax und/oder Schnittbildverfahren) beinhalten.

Die Diagnose wird selten klinisch gestellt. Erst mikroskopisch wird der Verdacht auf ein MCC geäußert und durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigt. Daran sollten sich Sonographie der drainierenden Lymphknoten, des Abdomens und Röntgenthorax-Untersuchungen anschließen, ggf. sind Schnittbildverfahren in Betracht zu ziehen. Wegen der hohen Frequenz einer lymphogenen Metastasierung erfolgt zur besseren Einschätzung der Prognose in der Regel die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie (Lemos et al., 2010). Bei V. a. Fernmetastasen sind die entsprechenden bildgebenden Verfahren verschiedener Organe durchzuführen. Eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist wenig geeignet die Ausbreitung zu bestimmen (Bichakjian et al., 2007); die Wertigkeit eines DOTATOC-PETs oder eines FDG-PET/CTs ist bisher noch nicht endgültig abschätzbar, obwohl Organmetastasen mit dieser Technik sensitiv nachgewiesen werden können (Concannon et al., 2010; Golan et al., 2005; Peloschek et al., 2010; Rice et al., 2011).

3. Stadieneinteilung

Empfehlung

Die postoperative Stadieneinteilung soll nach der TNM Klassifikation erfolgen (<http://www.uicc.org/resources/tnm>)

Die Stadieneinteilung für das MCC wurde erst kürzlich definiert und wird in Tabelle 2 zusammengefasst (Assouline et al., 2011; Lemos et al., 2010).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Lemos (Lemos et al., 2010)

	T		N		M	
	Tx	PT kann nicht beurteilt werden	Nx	regionale LK können nicht beurteilt werden	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	T0	kein PT	N0	keine LK-Metastasen ¹	M0	keine Fernmetastasen
	Tis	in situ PT	cN0	LK klinisch nicht nachweisbar ¹	M1	Fernmetastasen
	T1	PT ≤ 2 cm	cN1	LK-Metastasen klinisch nachweisbar ¹	M1a	Haut, Weichteile, Lymphknoten
	T2	PT > 2 und ≤ 5 cm	pN0	LK histopathologisch tumorfrei	M1b	Lunge
	T3	PT > 5 cm	pNx	LK histopathologisch nicht untersucht	M1c	Alle anderen Organmetastasen
	T4	PT infiltriert Knochen, Muskel, Faszie oder Knorpel	N1a	Mikrometastasen ²		
			N1b	Makrometastasen ³		
			N2	In-Transit-Metastasen ⁴		
Stadieneinteilung						
0	Tis		N0		M0	
IA	T1		pN0		M0	
IB	T1		cN0		M0	
IIA	T2/T3		pN0		M0	
IIB	T2/T3		cN0		M0	
IIC	T4		N0		M0	
IIIA	jedes T		N1a		M0	
IIIB	jedes T		N1b/N2		M0	
IV	jedes T		jedes N		M1	

¹ „N0“ bezeichnet klinisch und/oder histologisch befundene Lymphknoten; klinische Untersuchung kann als Inspektion, Palpation und/oder Bildgebung durchgeführt werden; cN0 wird nur für Patienten verwendet, die keine histopathologische Befundung hatten

² Mikrometastasen werden nach Sentinel-Node-Biopsie oder elektiver Lymphadenektomie befundet

³ Makrometastasen sind definiert als klinisch detektierbare Lymphknotenmetastasen, die histopathologisch durch Biopsie oder Lymphadenektomie bestätigt werden.

⁴ In-Transit-Metastasen sind von ihrer Lokalisation definiert als: (1) zwischen Primärlokalisation und regionalem Lymphabflussgebiet; oder (2) distal des Primärtumors

4. Operative Therapie

Empfehlung

Für Primärtumore soll die vollständige chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm – unter Berücksichtigung von funktionellen Aspekten im Kopf-/Halsbereich - angestrebt werden.

Empfehlung

Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und zur besseren Einschätzung der Prognose soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Wächterlymphknotenbiopsie erfolgen.

Bei positivem Sentinel-Lymphknoten sollte eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Region durchgeführt werden.

Empfehlung

Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion erfolgen.

Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung, im Zweifel mit anschließender diagnostischer Lymphadenektomie erfolgen.

Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden.

Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann im Einzelfall dann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen ist die vollständige chirurgische Exzision als Basistherapie anzusehen. Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven, die in der Regel auf subklinische Satellitenmetastasen zurückzuführen sind, sollte möglichst ein Sicherheitsabstand von 2 cm angestrebt werden (Assouline et al., 2011; Gonzalez et al., 2010; Kukko et al., 2011; Poulsen et al., 2010). In besonderen Lokalisation, wo in Abwägung der Gesamtsituation nur ein geringerer Sicherheitsabstand möglich ist, sollte diesem Umstand durch eine entsprechende lückenlose histologische Darstellung der Schnittränder des Operationspräparates z.B. mittels dreidimensionaler Histologie, einschließlich einer Immunhistologie und ggf. einer strahlentherapeutischen Intervention Rechnung getragen werden (Levy and Hanke, 2010). Leider fehlen bis heute prospektive Studien, die diese Fragestellung adressieren.

Wegen der hohen Frequenz einer lymphogenen Metastasierung erfolgt zur besseren Einschätzung der Prognose in der Regel die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie

(Lemos et al., 2010). Ob die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie von der Tumorgröße oder anderen Charakteristika abhängig gemacht werden sollte wird kontrovers diskutiert; die Mehrzahl der publizierten Arbeiten finden aber auch bei kleinen Tumoren so häufig einen metastatischen Befall des Lymphknotens, daß für alle Patienten eine Empfehlung zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie ausgesprochen wurde (Assouline et al., 2011; Fields et al., 2011c; Howle et al., 2011; Lemos et al., 2010; Schwartz et al., 2011; Stokes et al., 2009). Wegen der sehr hohen lymphogenen Metastasierungsrate von MCC im Kopf-Hals-Bereich sollte, sofern keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wird, hier eine funktionelle Neckdissektion erwogen werden. Bei einer positiven Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Region durchgeführt werden, allerdings gibt es aktuell keine prospektiven Studien die diese Frage adressieren (Fields et al., 2011c).

Bei Manifestation des Tumors in der Mittellinie im Kopf-Hals-Bereich und unilateraler Lymphknotenmetastasierung besteht ein hohes Risiko einer kontralateralen lymphonodulären Progression, so dass eine prophylaktische funktionelle kontralaterale cervikale Lymphknotenbiopsie erwogen werden kann (Hoetzenecker et al., 2011; Pellitteri et al., 2011).

Bei Lokalrezidiven oder Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Sanierung die Therapie der Wahl. Diese sollte mit kurativer Intention vorgenommen werden. Bei Lymphknotenbefall ist eine funktionelle Lymphadenektomie vorzunehmen. Sofern keine entsprechende Operation möglich ist, kann eine Radiatio als Alternative erwogen werden (Fang et al., 2010; Koh and Veness, 2009; Pape et al., 2011; Rao, 2010; Veness et al., 2010).

Für Merkelzellkarzinome im Stadium der Fernmetastasierung wird eine chirurgische Intervention im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben strahlentherapeutischen Maßnahmen und/oder einer systemischen Chemotherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist aber im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt (Hennes and Vereecken, 2008).

5. Strahlentherapie

Empfehlung

Für primäre Merkelzellkarzinome oder Lokalrezidive soll eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes und der regionären Lymphabflußregion erfolgen.

Als erforderliche Gesamtdosis soll in der adjuvanten Situation ≥ 50 Gy (Primärtumorregion) bzw. 50 Gy (Lymphabflußregion) mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünf Mal wöchentlich eingesetzt werden.

Bei makroskopisch vorhandenem Tumor (Primärtumor, Lokalrezidiv, Metastase) soll eine Gesamtdosis von ≥ 55 Gy verabreicht werden.

Retrospektive Analysen zeigen, dass die hohe lokale Rezidivrate nach alleiniger R0-Operation des Primärtumors durch eine kombinierte lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung (Exzisionsnarbenumgebung mit 3 cm Sicherheitsabstand sowie der regionäre Lymphknotenstation) deutlich gesenkt wird (Clark et al., 2007; Ghadjar et al., 2011; Poulsen et al., 2010; Rao, 2010; Veness, 2005). Für primäre Merkelzellkarzinome oder Lokalrezidive wird daher die adjuvante Strahlentherapie der Tumorregion und der regionären Lymphabflußregion empfohlen (bei anatomischer Nähe beides zusammenhängend, bei größerer Entfernung auch diskontinuierlich).

In der einzigen randomisierten Studie zur zusätzlichen Radiotherapie der Lymphabflußregion konnte durch die Radiotherapie eine signifikante Reduktion von regionären Rezidiven demonstriert werden (Jouary et al., 2011). Ob bei histologisch negativem Sentinel-Lymphknoten auf die Mitbestrahlung der regionären Lymphabflußregion verzichtet werden kann, ist nicht abschließend geklärt. In vielen deutschsprachigen Kliniken wird in dieser Situation für die Axilla und Leiste eine abwartende Haltung, für den Kopf-Hals-Bereich ein aktives Vorgehen gewählt.

Sofern bei lokoregionären Tumormanifestationen keine entsprechende R0-Resektion möglich ist, kann eine Radiatio als Alternative erwogen werden (Fang et al., 2010; Koh and Veness, 2009; Pape et al., 2011; Rao, 2010; Veness et al., 2010).

Als erforderliche Gesamtdosis werden in der adjuvanten Situation ≥ 50 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünf Mal wöchentlich betrachtet. In der aktuellen Literatur wurde überwiegend die höhere Dosisstufe berichtet, ohne aber eine deutliche weitere Verbesserung der Lokalkontrolle zu belegen (Ghadjar et al., 2011; Jouary et al., 2011). Für das Stadium der Lymphknotenmetastasierung gibt es bisher keine Daten, die nach radikaler Lymphadenektomie einen Vorteil durch eine zusätzliche Radiotherapie der Lymphabflußregion zeigen. Bei klinisch vorhandenen Metastasen erzielt eine Gesamtdosis von ≥ 55 Gy eine bessere lokale Kontrolle (Foote et al., 2010).

Für Merkelzellkarzinome im Stadium der Fernmetastasierung wird die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben chirurgischen Exzisionen und/oder einer systemischen Chemotherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist aber im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt (Hennes and Vereecken, 2008).

6. Systemische Therapie

Statement

Für das MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.

Empfehlung

Eine systemische Chemotherapie kann als Palliativmaßnahme bei Vorliegen von Fernmetastasen indiziert sein. Die Therapie sollte aber insbesondere wegen der hohen Toxizität vieler Chemotherapeutika für geriatrische Patienten auf den individuellen Fall angepasst und sofern möglich im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.

6.1 Chemotherapie

Das MCC ist ein initial chemosensitiver Tumor der, wie andere neuroendokrine Tumore (z.B. SCLC), zur raschen Resistenzentwicklung neigt. Eine palliative systemische Chemotherapie ist bei Vorliegen von Fernmetastasen indiziert, sollte aber insbesondere wegen der Toxizität der meisten Chemotherapeutika für alte Patienten (eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowie Hämatopoese) auf den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der geriatrischen Onkologie sind unbedingt zu berücksichtigen. Eine Standard-Chemotherapie für das MCC konnte bisher nicht etabliert werden.

Es wurden in der Vergangenheit oft Schemata gewählt, die in der Behandlung des SCLC etabliert sind. So zählen u.a. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Zweifach- seltener Dreifachkombination zu den wirksamen systemischen Behandlungsmöglichkeiten. Bei Einsatz von Kombinationstherapien lassen sich zwar relativ hohe Remissionsraten von bis zu 70% erzielen, wegen der im allgemeinen kurzen Remissionsdauer führt dies aber zu keiner wesentlichen Verlängerung des Überlebens (Medianes Überleben 8 Monate); dauerhafte Heilungen lassen sich in diesem Tumorstadium nicht erreichen (Hennes and Vereecken, 2008). Eine offensichtliche Korrelation zwischen Therapieintensität und – ansprechen findet sich nicht. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor.

Eine Alternative zu Kombinationschemotherapien sind daher sequentielle Monochemotherapien. Als gut verträgliche Monotherapeutika stehen Etoposid oder

Anthrazykline, z. B. liposomal verkapseltes Doxorubicin, zur Verfügung (Wobser et al., 2009).

Der therapeutische Nutzen eines adjuvanten Einsatzes von Chemotherapeutika konnte bisher nicht demonstriert werden. Eine entsprechende Empfehlung außerhalb von kontrollierten Studien kann daher nicht abgegeben werden (Henness and Vereecken, 2008).

6.2 Experimentelle Therapie

Bisher sind nur sporadische Fallberichte bekannt, in denen Immuntherapeutika beim MCC eingesetzt wurden. Aufgrund der viralen Karzinogenese des MCCs und dem hohen Einfluß des Immunsystems auf den Verlauf der Erkrankung besitzen immunmodulierenden Ansätze aber eine hohe Attraktivität. In Kasuistiken wurde der erfolgreiche Einsatz von Tumornekrosefaktor- α , Interferonen, anti-CD56-Antikörpern oder Vakzinen berichtet (Schrama and Becker, 2011). Größere Fallserien oder prospektive Studien wurde aber bisher nicht berichtet. Über den Wert einer Behandlung mit Somatostatinanaloga (Octreotid, Pasireotide) wurde in kleinen Fallserien oder Kasuistiken widersprüchlich berichtet (Fakiha et al., 2010). Weitere experimentelle Therapien adressieren gezielt die aberrante Signaltransduktion im MCC sofern diese im individuellen Fall auch nachgewiesen wurde (Davids et al., 2009; Peuvrel et al., 2011). Der Stellenwert dieser Ansätze kann aufgrund der bisher nur als Kasuistiken berichteten Erfolge derzeit aber kaum beurteilt werden.

7. Nachsorge

Statement

Es gibt keine publizierten, wissenschaftlich gesicherten Studiendaten zur Nachsorge des Merkelzell-Karzinoms.

Empfehlung

Wegen der bekannten Gefahr von loko-regionären Rezidiven innerhalb des ersten Jahres nach Entfernung des Primärtumors kann eine engmaschige Nachsorge in sechswöchigen Abständen durchgeführt werden. Danach kann auf eine Nachsorge in vierteljährlichen Abständen für ein weiteres Jahr und danach in halbjährlichen Abständen für die Dauer von insgesamt 5 Jahren nach Auftreten des Primärtumors übergegangen werden.

Patienten sollen zur Eigenuntersuchung der lokoregionären Haut angeleitet werden.

Bis heute existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge des Merkelzell-Karzinoms (Fields et al., 2011b). An den meisten deutschsprachigen dermatologischen Kliniken erfolgt wegen der bekannten Gefahr von Lokalrezidiven oder regionären Lymphknotenmetastasen innerhalb des ersten Jahrs nach Entfernung des Primärtumors eine engmaschige Nachsorge in sechswöchigen Abständen. Danach wird auf eine Nachsorge in vierteljährlichen Abständen und später in halbjährlichen Abständen übergegangen. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchung erfolgt neben der klinischen Untersuchung mit Lymphknotenpalpation bei jeder 2. Vorstellung eine Bildgebung der regionären Lymphknotenstationen. Einmal jährlich werden eine Oberbauchsonographie und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung bzw. Schnittbildverfahren vorgenommen. Der Wert einer FDG- bzw. DOTATOC-PET Untersuchung in der Nachsorge ist bisher nicht etabliert. Der Nachsorgezeitraum umfaßt in der Regel 5 Jahre, da in diesem Zeitraum die überwiegende Zahl der Rezidive auftritt (Assouline et al., 2011; Fields et al., 2011a; Girschik et al., 2011; Reichgelt and Visser, 2011; Zager et al., 2011).

8. Psychoonkologische Aspekte

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation (Mehnert et al. 2003). Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen (Holland et al. 2010; Loscalzo et al. 2011). Darüber hinaus ist die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQL) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen heute Standard, welche körperliche, emotionale, kognitive, soziale, spirituelle und verhaltensbezogene Komponenten der Funktionsfähigkeit und des Wohlbefindens beinhaltet.

Die Auswirkungen von Merkelzellkarzinomen auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität sowie dem damit verbundenen Bedarf an entsprechender Unterstützung, sind bisher, trotz der sehr aggressiven Charakteristik des Tumors, nicht systematisch untersucht.

In Anlehnung an die S3 Leitlinie zum malignen Melanom und den Festlegungen der in Arbeit befindlichen, tumorübergreifenden S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten" entsprechend, könnte auch bei Merkelzellkarzinomen die Bestimmung der individuellen Belastungen und der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität sinnvoll sein. Dabei wird auf den Einsatz der in Kapitel 9 der psychoonkologischen Leitlinie aufgeführten Screeningverfahren und diagnostischen Instrumente verwiesen.

9. Literatur

Agelli, M., Clegg, L.X., Becker, J.C., and Rollison, D.E. (2010). The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 34, 14-37.

Albores-Saavedra, J., Batich, K., Chable-Montero, F., Sagy, N., Schwartz, A.M., and Henson, D.E. (2010). Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 37, 20-27.

Ames, H.M., Bichakjian, C.K., Liu, G.Y., Oravec-Wilson, K.I., Fullen, D.R., Verhaegen, M.E., Johnson, T.M., Dlugosz, A.A., and Ross, T.S. (2011). Huntingtin-interacting protein 1: a Merkel cell carcinoma marker that interacts with c-Kit. *J Invest Dermatol* 131, 2113-2120.

Andea, A.A., Coit, D.G., Amin, B., and Busam, K.J. (2008). Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 113, 2549-2558.

Assouline, A., Tai, P., Joseph, K., Lian, J.D., Krzisch, C., and Yu, E. (2011). Merkel cell carcinoma of skin-current controversies and recommendations. *Rare Tumors* 3, e23.

Bhatia, K., Goedert, J.J., Modali, R., Preiss, L., and Ayers, L.W. (2010). Merkel cell carcinoma subgroups by Merkel cell polyomavirus DNA relative abundance and oncogene expression. *Int J Cancer* 126, 2240-2246.

Bichakjian, C.K., Lowe, L., Lao, C.D., Sandler, H.M., Bradford, C.R., Johnson, T.M., and Wong, S.L. (2007). Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 110, 1-12.

Clark, J.R., Veness, M.J., Gilbert, R., O'Brien, C.J., and Gullane, P.J. (2007). Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 29, 249-257.

Concannon, R., Larcos, G.S., and Veness, M. (2010). The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol* 62, 76-84.

- Davids, M.S., Charlton, A., Ng, S.S., Chong, M.L., Laubscher, K., Dar, M., Hodge, J., Soong, R., and Goh, B.C. (2009). Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27, e97-100.
- Fakiha, M., Letertre, P., Vuillez, J.P., and Lebeau, J. (2010). Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther* 6, 382-384.
- Fang, L.C., Lemos, B., Douglas, J., Iyer, J., and Nghiem, P. (2010). Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 116, 1783-1790.
- Fields, R.C., Busam, K.J., Chou, J.F., Panageas, K.S., Pulitzer, M.P., Allen, P.J., Kraus, D.H., Brady, M.S., and Coit, D.G. (2011a). Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg* 254, 465-473; discussion 473-465.
- Fields, R.C., Busam, K.J., Chou, J.F., Panageas, K.S., Pulitzer, M.P., Allen, P.J., Kraus, D.H., Brady, M.S., and Coit, D.G. (2011b). Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer*.
- Fields, R.C., Busam, K.J., Chou, J.F., Panageas, K.S., Pulitzer, M.P., Kraus, D.H., Brady, M.S., and Coit, D.G. (2011c). Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol* 18, 2529-2537.
- Foote, M., Harvey, J., Porceddu, S., Dickie, G., Hewitt, S., Colquist, S., Zarate, D., and Poulsen, M. (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.
- Ghadjar, P., Kaanders, J.H., Poortmans, P., Zaucha, R., Krengli, M., Lagrange, J.L., Ozsoy, O., Nguyen, T.D., Miralbell, R., Baize, A., et al. (2011). The Essential Role of Radiotherapy in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma: A Study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Girschik, J., Thorn, K., Beer, T.W., Heenan, P.J., and Fritschi, L. (2011). Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol* 165, 1051-1057.
- Golan, H., Volkov, O., Linchinsky, O., and Melloul, M. (2005). FDG-PET imaging in Merkel cell carcinoma - value of head-to-toe scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 8, 135-136.
- Gonzalez, R.J., Padhya, T.A., Cherpelis, B.S., Prince, M.D., Aya-Ay, M.L., Sondak, V.K., Cruse, C.W., and Zager, J.S. (2010). The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 34, 77-96.

- Handschel, J., Muller, D., Depprich, R.A., Ommerborn, M.A., Kubler, N.R., Naujoks, C., Reifenberger, J., Schafer, K.L., and Braunstein, S. (2010). The new polyomavirus (MCPyV) does not affect the clinical course in MCCs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39, 1086-1090.
- Heath, M., Jaimes, N., Lemos, B., Mostaghimi, A., Wang, L.C., Penas, P.F., and Nghiem, P. (2008). Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 58, 375-381.
- Heness, S., and Vereecken, P. (2008). Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 20, 280-286.
- Hoetzenecker, W., Guenova, E., Bottinger, T.U., Hafner, H.M., and Breuninger, H. (2011). Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head. *Eur J Dermatol* 21, 354-358.
- Holland JC, Andersen B, Breitbart W. Distress Management. *J Natl Compr Canc Netw* 8:448-485, 2010
- Howle, J.R., Hughes, T.M., Gebiski, V., and Veness, M.J. (2011). Merkel cell carcinoma: An Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients. *J Am Acad Dermatol*.
- Jouary, T., Leyral, C., Dreno, B., Doussau, A., Sassolas, B., Beylot-Barry, M., Renaud-Vilmer, C., Guillot, B., Bernard, P., Lok, C., et al. (2011). Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol*.
- Koh, C.S., and Veness, M.J. (2009). Role of definitive radiotherapy in treating patients with inoperable Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience and a review of the literature. *Australas J Dermatol* 50, 249-256.
- Kukko, H., Bohling, T., Koljonen, V., Tukiainen, E., Haglund, C., Pokhrel, A., Sankila, R., and Pukkala, E. (2011). Merkel cell carcinoma - A population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer*.
- Lemos, B.D., Storer, B.E., Iyer, J.G., Phillips, J.L., Bichakjian, C.K., Fang, L.C., Johnson, T.M., Liegeois-Kwon, N.J., Otley, C.C., Paulson, K.G., et al. (2010). Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 63, 751-761.
- Levy, R.M., and Hanke, C.W. (2010). Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28, 269-274.

Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psycho-Oncology* 20: 455–462, 2011

Mehnert A, Petersen C, Koch U. Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 12: 77-84, 2003

Pape, E., Rezvoy, N., Penel, N., Salleron, J., Martinot, V., Guerreschi, P., Dziwniel, V., Darras, S., Mirabel, X., and Mortier, L. (2011). Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol* 65, 983-990.

Paulson, K.G., Iyer, J.G., Tegeder, A.R., Thibodeau, R., Schelter, J., Koba, S., Schrama, D., Simonson, W.T., Lemos, B.D., Byrd, D.R., et al. (2011). Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 29, 1539-1546.

Pellitteri, P.K., Takes, R.P., Lewis, J.S., Jr., Devaney, K.O., Harlor, E.J., Strojan, P., Rodrigo, J.P., Suarez, C., Rinaldo, A., Medina, J.E., et al. (2011). Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*.

Peloschek, P., Novotny, C., Mueller-Mang, C., Weber, M., Sailer, J., Dawid, M., Czerny, C., Dudczak, R., Kletter, K., and Becherer, A. (2010). Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *Eur J Radiol* 73, 317-323.

Peuvrel, L., Quereux, G., Brocard, A., Renaut, J.J., and Dreno, B. (2011). Treatment of a multicentric Merkel cell carcinoma using imatinib. *Eur J Dermatol*.

Poulsen, M., Round, C., Keller, J., Tripcony, L., and Veness, M. (2010). Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb--a review of 60 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, 393-397.

Rao, N.G. (2010). Review of the role of radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 34, 108-117.

Reichgelt, B.A., and Visser, O. (2011). Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer* 47, 579-585.

Rice, S.L., Roney, C.A., Daumar, P., and Lewis, J.S. (2011). The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals in oncology. *Semin Nucl Med* 41, 265-282.

Schrama, D., and Becker, J.C. (2011). Merkel cell carcinoma--pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25, 1121-1129.

Schrama, D., Peitsch, W.K., Zapatka, M., Kneitz, H., Houben, R., Eib, S., Haferkamp, S., Moore, P.S., Shuda, M., Thompson, J.F., et al. (2011). Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 131, 1631-1638.

Schwartz, J.L., A., G.K., Lowe, L., Wong, S.L., McLean, S.A., Fullen, D.R., Lao, C.D., Hayman, J.A., Bradford, C.R., S., R.R., et al. (2011). Features predicting sentinel lymph node positivity in Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 29, 1036-1041.

Sidiropoulos, M., Hanna, W., Raphael, S.J., and Ghorab, Z. (2011). Expression of TdT in Merkel cell carcinoma and small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol* 135, 831-838.

Sihto, H., Kukko, H., Koljonen, V., Sankila, R., Bohling, T., and Joensuu, H. (2009). Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 101, 938-945.

Stokes, J.B., Graw, K.S., Dengel, L.T., Swenson, B.R., Bauer, T.W., Slingluff, C.L., Jr., and Ledesma, E.J. (2009). Patients with Merkel cell carcinoma tumors ≤ 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 27, 3772-3777.

Strittmatter G: Psychosoziale Betreuung von Patienten mit Hauttumoren in Zeiten der Diagnosis Related Groups (DRG) *Hautarzt* 55: 735 – 745, 2004

Veness, M., Foote, M., Gebiski, V., and Poulsen, M. (2010). The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78, 703-709.

Veness, M.J. (2005). Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 23, 7235-7236; author reply 7237-7238.

Wobser, M., Kurzinger, N., Ugurel, S., Brocker, E.B., and Becker, J.C. (2009). Therapy of metastasized Merkel cell carcinoma with liposomal doxorubicin in combination with radiotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 7, 521-525.

Zager, J.S., Rollison, D.E., and Messina, J. (2011). Prognostication in Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 11, 665-667.

Zwald, F.O., and Brown, M. (2011). Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 65, 253-261; quiz 262.

31.05.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.03.2017

Erstellungsdatum:	12/1997
Überarbeitung von:	03/2012
Nächste Überprüfung geplant:	05/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Krebsgesellschaft / Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online