

**Merkelzellkarzinom**

# S2k Kurzleitlinie – Merkelzellkarzinom

 Jürgen C. Becker<sup>1</sup>, Chalid Assaf<sup>2</sup>, Dirk Vordermark<sup>3</sup>, Sven N. Reske<sup>4</sup>, Jörg Hense<sup>5</sup>, Therese Dettenborn<sup>6</sup>, Oliver Seitz<sup>7</sup>, Stephan Grabbe<sup>8</sup>

- (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  
 Version 03/2012

**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.

**Epidemiologie, Klinik, Histologie und Immunhistologie**
**Statements**

Die Inzidenz 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-Hals-Bereich und an den Extremitäten (je ca. 50 bzw. 30 %) und seltener am Körperstamm [1, 2]. Die Inzidenz des MCC ist stark zunehmend, derzeit ca. 0,4/100 000/Jahr und gleich häufig bei beiden Geschlechtern [3, 4]. 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 [5]. In Einklang mit diesen Beobachtungen konnte aktuell eine virale Onkogenese (Merkelzell-Polyomavirus; 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: asymptomatisch, rasche Expansion, immunsupprimierter, älterer (older) Patient, Lokalisation in UV-exponierter Haut [6].

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 [7]. Bei der 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 Hämatoxylin&Eosin gefärbten Schnitt des MCC sind zur definitiven Diagnostik immunhistochemische Färbungen unerlässlich [7]. 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

**Tabelle 1:** Immunhistochemie.

	MCC	Lymphom	Melanom	SCLC
CK 20	+	–	–	–
Neuronen-spezifische Enolase	+ <sup>#</sup>	–	–	+/-
Chromogranin A (CgA)	+/-	–	–	+/-
HIP1	+	+/-	–	–
Vimentin	–	+	+	–
Melan-A/MART-1	–	–	+	–
Leukocyte common Antigen (LCA)	–	+	–	–
Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)	–	–	–	+

<sup>#</sup>In der Mehrzahl der Fälle.

sind notwendig, um ein Melanom, ein Lymphom bzw. die kutane Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms sicher abzugrenzen (SCLC) (Tabelle 1) [8]. An neuroendokrinen Markern ist Chromogranin A ein typischer und spezifischer Marker des Merkelzellkarzinoms, jedoch stark variierend. Neuronspezifische Enolase (NSE) ist in den meisten Fällen positiv, aber wegen seiner weiten Gewebsverbreitung ein schlechter Marker. Manchmal kommt zusätzlich N-CAM (CD56) zum Einsatz. Kürzlich wurde die Expression von Huntingtin-interacting Protein 1 (HIP1) als weiterer hochspezifischer Marker für das MCC beschrieben [9].

Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweises des Merkelzell-Polyomavirus für die Diagnostik ist bisher nicht etabliert.

### 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 zwei 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 < 2 cm liegt zwischen 66 und 75 %, für Primärtumoren > 2 cm zwischen

50 und 60 %, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52 % sowie für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18 % [4, 10–12]. Die meisten Rezidive treten während der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose auf [10, 13]. 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 [14]. Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweises des Merkelzell-Polyomavirus für die Abschätzung der Prognose wird aktuell noch kontrovers diskutiert [15–18].

Als wesentlicher prognostischer Marker konnte sich der Tumorbefall des Schilddrüsenwächterlymphknotens etablieren, der mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht; umgekehrt ist ein tumorfreier Schilddrüsenwächterlymphknoten mit einer besseren Prognose assoziiert, so dass Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden müssen [12].

### Diagnostik

#### Empfehlungen

- 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.

- Die histologische Diagnose des MCC soll durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigt werden und kann durch molekularbiologische Untersuchungen ergänzt werden.
- Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung soll bei klinischer und bildgebender NO-Situation eine Wächterlymphknotenbiopsie erfolgen.
- 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 Röntgen-Thorax-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 [12]. Bei V. a. Fernmetastasen sind die entsprechenden bildgebenden Verfahren verschiedener Organe durchzuführen. Eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist wenig geeignet, um die Ausbreitung zu bestimmen [19]; 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 [20–23].

### 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 [12, 24].

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung nach Lemos [12].

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

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

<sup>2</sup>Mikrometastasen werden nach Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder elektiver Lymphadenektomie befundet.

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

<sup>4</sup>In-Transit-Metastasen sind von ihrer Lokalisation definiert als: (1) zwischen Primärlokalisation und regionalem Lymphflussgebiet; oder (2) distal des Primärtumors-.

**Operative Therapie**

**Empfehlungen**

- Für Primärtumoren soll die vollständige chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm – unter Berücksichtigung von funktionellen Aspekten im Kopf-Hals-Bereich – angestrebt werden.
- 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.

- 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 Hinweis 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 [24–27]. An 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 [28]. 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 [12]. Ob die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie von der Tumorgroße 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 [12, 24, 29–32]. Wegen der sehr hohen lymphogenen Metastasierungsrate des MCC im Kopf-Hals-Bereich sollte, sofern keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wird, hier eine funktionelle Neck-Dissection erwogen werden. Bei positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Region durchgeführt werden, allerdings gibt es aktuell keine prospektiven Studien, die diese Frage adressieren [29].

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 zervikale Lymphknotendissection erwogen werden kann [33, 34].

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 [35–39].

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 [40].

### 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  $\geq 50$  Gy (Primärtumorregion) bzw. 50 Gy (Lymphabflussregion) mit einer Einzeldosis von 2 Gy  $5 \times$  wöchentlich eingesetzt werden.

Bei makroskopisch vorhandenem Tumor (Primärtumor, Lokalrezidiv, Metastase) soll eine Gesamtdosis von  $\geq 55$  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 [27, 38, 41–43]. 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 [44]. 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 die 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 [35–39].

Als erforderliche Gesamtdosis werden in der adjuvanten Situation  $\geq 50$  Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy  $5 \times$  wöchentlich betrachtet. In der aktuellen Literatur wurde überwiegend die höhere Dosisstufe berichtet, ohne aber eine deutliche weitere Verbesserung der Lokalkontrolle zu belegen [42, 44]. 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  $\geq 55$  Gy eine bessere lokale Kontrolle [45].

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 [40].

### Systemische Therapie

#### Statement

Für das MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Rezidivfreien 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.

#### Chemotherapie

Das MCC ist ein initial chemosensitiver Tumor, der, wie andere neuroendokrine Tumoren (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 und 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 [40]. Eine offensichtliche Korrelation zwischen Therapieintensität und -ansprechen findet sich nicht. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor.

Eine Alternative zu Kombinationschemotherapien sind daher sequenzielle Monochemotherapien. Als gut verträgliche Monotherapeutika stehen Etoposid oder Anthrazykline, z. B. liposomal verkapseltes Doxorubicin, zur Verfügung [46].

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 [40].

### Experimentelle Therapie

Bisher sind nur sporadische Fallberichte bekannt, in denen Immuntherapeutika beim MCC eingesetzt wurden. Aufgrund der viralen Karzinogenese des MCC und dem hohen Einfluss des Immunsystems auf den Verlauf der Erkrankung besitzen immunmodulierende Ansätze aber eine hohe Attraktivität. In Kasuistiken wurde der erfolgreiche Einsatz von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  Interferonen, Anti-CD56-Antikörpern oder

Vakzinen berichtet [2]. Größere Fallserien oder prospektive Studien wurden aber bisher nicht berichtet. Über den Wert einer Behandlung mit Somatostatin-Analoga (Octreotid, Pasireotid) wurde in kleinen Fallserien oder Kasuistiken widersprüchlich berichtet [47]. Weitere experimentelle Therapien adressieren gezielt die aberrante Signaltransduktion im MCC, sofern diese im individuellen Fall auch nachgewiesen wurde [48, 49]. Der Stellenwert dieser Ansätze kann aufgrund der bisher nur als Kasuistiken berichteten Erfolge derzeit aber kaum beurteilt werden.

### Nachsorge

#### Statement

Es gibt keine publizierten, wissenschaftlich gesicherten Studiendaten zur Nachsorge des Merkelzellkarzinoms.

#### Empfehlung

Wegen der bekannten Gefahr von lokoregionären 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 fünf 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 Merkelzellkarzinoms [50]. An den meisten deutschsprachigen dermatologischen Kliniken erfolgt wegen der bekannten Gefahr von Lokalrezidiven oder regionären Lymphknotenmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre 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 fünf Jahre, da in diesem Zeitraum die überwiegende Zahl der Rezidive auftritt [4, 10, 11, 13, 24].

### 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 [51]. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen [52, 53]. 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 [54].

Die Auswirkungen von Merkelzellkarzinomen auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität sowie der damit verbundene Bedarf an entsprechender Unterstützung wurden 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.

**Interessenkonflikte**

<b>Angaben zu Interessenkonflikten</b>	<b>Prof. Dr. Jürgen Becker</b>	<b>PD Dr. Chalid Assaf</b>	<b>Prof. Dr. Dirk Vordermark</b>	<b>Prof. Dr. Sven Reske</b>	<b>Dr. Jörg Hense</b>	<b>Dr. Therese Dettenborn</b>	<b>Dr. Oliver Seitz</b>	<b>Prof. Dr. Stephan Grabbe</b>
Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Cephalon (Myocert), Immunogen (anti-CD56 Ak), Novartis	,a, TEVA, Cephalon, EISAI	nein	nein	keine Angaben	nein	nein	Wolff Pharma, MSD, Sanofi Aventis, BMS, Roche, Abbott
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Cephalon, MSD	TEVA, Cephalon, MSD, Novartis EISAI	Roche, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline	nein	keine Angaben	nein	Chefredakteur der Zeitschrift Dentale Implantologie, Spitta-Verlag	MSD, Roche, BMS, Essex, Sanofi Aventis
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein	keine Angaben	nein	nein	Miltenyi Biotec
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	keine Angaben	nein	nein	nein
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	Isopharm GmbH (Ulm)	keine Angaben	nein	nein	PepImmune GmbH
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	keine Angaben	nein	nein	nein
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	AEK	keine Angaben	DEGRO, ARO	Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mandatsträger S3 LL Malignes Melanom	keine Angaben	DGPRÄC (Dt. Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie), i.V. f. Dr. A. Krause-Bergmann (Fachklinik Hornheide, Münster)	DKG, DGMKG	ADO, DDG
Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Leiter MCC Register der ADO/DKG/DDG	DDG, ADO	nein	nein	keine Angaben	nein	nein	nein
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Dermatologie, Medizinische Universität Graz, Österreich	Helios Klinikum Krefeld	Klinik für Strahlentherapie, Uni Halle	Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm	keine Angaben	Fachklinik Hornheide, Abtlg. f. Plastische Chirurgie, Münster	Klinik für MKG Chirurgie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt	Universitätsmedizin 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

## Literatur

- Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3 870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 20–7.
- Schrama D, Becker JC. Merkel cell carcinoma – pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1121–9.
- Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010; 34: 14–37.
- Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer* 2011; 47: 579–85.
- Zwald FO, Brown M. 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* 2011; 65: 253–61; quiz 262.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375–81.
- Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008; 113: 2549–58.
- Sidiropoulos M, Hanna W, Raphael SJ, Ghorab Z. Expression of TdT in Merkel cell carcinoma and small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 831–8.
- Ames HM, Bichakjian CK, Liu GY, Oravec-Wilson KI, Fullen DR, Verhaegen ME, Johnson TM, Dlugosz AA, Ross TS. Huntingtin-interacting protein 1: a Merkel cell carcinoma marker that interacts with c-Kit. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2113–20.
- Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg* 2011a; 254: 465–73; discussion 473–65.
- Girschik J, Thorn K, Beer TW, Heenan PJ, Fritschi L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1051–7.
- Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5 823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 751–61.
- Zager JS, Rollison DE, Messina J. Prognostication in Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 665–7.
- Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, Thibodeau R, Schelter J, Koba S, Schrama D, Simonson WT, Lemos BD, Byrd DR et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1539–46.
- Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, Preiss L, Ayers LW. Merkel cell carcinoma subgroups by Merkel cell polyomavirus DNA relative abundance and oncogene expression. *Int J Cancer* 2010; 126: 2240–6.
- Handschel J, Muller D, Depprich RA, Ommerborn MA, Kubler NR, Naujoks C, Reifenberger J, Schafer KL, Braunstein S. The new polyomavirus (MC-PyV) does not affect the clinical course in MCCs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39: 1086–90.
- Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, Kneitz H, Houben R, Eib S, Haferkamp S, Moore PS, Shuda M, Thompson JF et al. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1631–8.
- Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 938–45.
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110: 1–12.
- Concannon R, Larcos GS, Veness M. 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* 2010; 62: 76–84.
- Golan H, Volkov O, Linchinsky O, Melloul M. FDG-PET imaging in Merkel cell carcinoma – value of head-to-toe scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005; 8: 135–6.
- Peloschek P, Novotny C, Mueller-Mang C, Weber M, Sailer J, Dawid M, Czerny C, Dudczak R, Kletter K, Becherer A. Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *Eur J Radiol* 2010; 73: 317–23.
- Rice SL, Roney CA, Daumar P, Lewis JS. The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals in oncology. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 265–82.
- Assouline A, Tai P, Joseph K, Lian JD, Krzisch C, Yu E. Merkel cell carcinoma of skin-current controversies and recommendations. *Rare Tumors* 2011; 3: e23.
- Gonzalez RJ, Padhya TA, Cherpelis BS, Prince MD, Aya-Ay ML, Sondak VK, Cruse CW, Zager JS. The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010; 34: 77–96.
- Kukko H, Böhling T, Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Pokhrel A, Sankila R, Pukkala E. Merkel cell carcinoma – A population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer* 2012; 48(5): 737–42.
- Poulsen M, Round C, Keller J, Tripcony L, Veness M. Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb – a review of 60 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 393–7.

- 28 Levy RM, Hanke CW. Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 269–74.
- 29 Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. 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* 2011; 18: 2529–37.
- 30 Howle JR, Hughes TM, GebSKI V, Veness MJ. Merkel cell carcinoma: An Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(1): 33–40.
- 31 Schwartz JL, Griffith KA, Lowe L, Wong SL, McLean SA, Fullen DR, Lao CD, Hayman JA, Bradford CR, Rees RS, Johnson TM, Bichakjian CK. Features predicting sentinel lymph node positivity in Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1036–41.
- 32 Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, Swenson BR, Bauer TW, Slingluff CL Jr, Ledesma EJ. Patients with Merkel cell carcinoma tumors  $\leq 1.0$  cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3772–7.
- 33 Hoetzenecker W, Guenova E, Bottinger TU, Hafner HM, Breuninger H. Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 354–8.
- 34 Pellitteri PK, Takes RP, Lewis JS Jr, Devaney KO, Harlor EJ, Stojan P, Rodrigo JP, Suarez C, Rinaldo A, Medina JE et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2012; 34(9): 1346–54.
- 35 Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1783–90.
- 36 Koh CS, Veness MJ. 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* 2009; 50: 249–56.
- 37 Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, Dziwniel V, Darras S, Mirabel X, Mortier L. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 983–90.
- 38 Rao NG. Review of the role of radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010; 34: 108–17.
- 39 Veness M, Foote M, GebSKI V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 703–9.
- 40 Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 280–6.
- 41 Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007; 29: 249–57.
- 42 Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, Zaucha R, Krengli M, Lagrange JL, Ozsoy O, Nguyen TD, Miralbell R, Baize A et al. 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* 2011; 81(4): e583–91.
- 43 Veness MJ. Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7235–6; author reply 7237–8.
- 44 Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, Renaud-Vilmer C, Guillot B, Bernard P, Lok C et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012; 23(4): 1074–80.
- 45 Foote M, Harvey J, Porceddu S, Dickie G, Hewitt S, Colquist S, Zarate D, Poulsen M. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 677–84.
- 46 Wobser M, Kurzinger N, Ugurel S, Brocker EB, Becker JC. Therapy of metastasized Merkel cell carcinoma with liposomal doxorubicin in combination with radiotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 521–5.
- 47 Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 382–4.
- 48 Davids MS, Charlton A, Ng SS, Chong ML, Laubscher K, Dar M, Hodge J, Soong R, Goh BC. Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: e97–100.
- 49 Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dreno B. Treatment of a multicentric Merkel cell carcinoma using imatinib. *Eur J Dermatol* 2011; 21(6): 1009–10.
- 50 Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2012; 118(13): 3311–20.
- 51 Mehnert A, Petersen C, Koch U. Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2003; 12: 77–84.
- 52 Holland JC, Andersen B, Breitbart W. Distress Management. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 448–85.
- 53 Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psycho-Oncology* 2011; 20: 455–62.
- 54 Strittmatter G. Psychosoziale Betreuung von Patienten mit Hauttumoren in Zeiten der Diagnosis Related Groups (DRG). *Hautarzt* 2004; 55: 735–45.