

## **S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Update 2018<sup>#,§</sup>**

### **S2k-Guideline Merkel Cell Carcinoma (MCC, Neuroendocrine Carcinoma of the Skin) – Update 2018**

Jürgen C. Becker<sup>1,2,3</sup>, Thomas Eigentler<sup>4</sup>, Bernhard Frerich<sup>5</sup>, Thilo Gambichler<sup>6</sup>, Stephan Grabbe<sup>7</sup>, Ulrike Höller<sup>8</sup>, Bernhard Klumpp<sup>9</sup>, Carmen Loquai<sup>7</sup>, Albrecht Krause-Bergmann<sup>10</sup>, Urs Müller-Richter<sup>11</sup>, Claudia Pföhler<sup>12</sup>, Sylke Schneider-Burrus<sup>13</sup>, Andreas Stang<sup>14</sup>, Patrick Terheyden<sup>15</sup>, Selma Ugurel<sup>1</sup>, Johannes Veith<sup>16</sup>, Cornelia Mauch<sup>17</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

<sup>2</sup> Translationale Hautkrebsforschung, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)

<sup>3</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

<sup>4</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>5</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Rostock

<sup>6</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bochum

<sup>7</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Mainz

<sup>8</sup> MVZ Charité Vivantes, Berlin

<sup>9</sup> Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>10</sup> Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Fachklinik Hornheide, Münster

<sup>11</sup> Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

<sup>12</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Homburg

<sup>13</sup> Klinik für Dermatochirurgie, Havelklinik, Berlin

<sup>14</sup> Klinische Epidemiologie, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen

<sup>15</sup> Klinik für Dermatologie, Universität zu Lübeck

<sup>16</sup> Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm

<sup>17</sup> Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Köln

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft  
ADO-Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

**Kurztitel:** S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom (Registernr.: 032-023) - Update 2018

**Short title:** S2k-Guideline Merkel Cell Carcinoma (Registernr.: 032-023) - Update 2018

#### **Korrespondenzanschrift:**

Prof. Dr. Dr. Jürgen C. Becker

Translationale Hautkrebsforschung

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)

Universitätsklinikum Essen

Dermatologie

Hufelandstraße 55

45147 Essen

Telefon +49 201 183-6727

Telefax +49 201 183-6945

Email j.becker@dkfz.de

<sup>#</sup>Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der S2k Leitlinie von 2012. Textpassagen, für die keine inhaltlichen Änderungen erforderlich waren, wurden zum Teil unverändert übernommen.

<sup>§</sup>Angaben zur Methodik, zu den Interessenkonflikten sowie zur Gültigkeit zur Leitlinie sind bei der AWMF im Leitlinienreport einsehbar.

## Abstrakt

Das Merkelzellkarzinom (MCC, ICD-O M8247/3) ist ein seltener, maligner, primärer Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung. Die Tumorzellen teilen viele morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften mit den Merkelzellen der Haut.

Die Diagnose MCC wird selten klinisch gestellt. Erst histologisch und immunhistochemisch wird der Verdacht auf ein MCC bestätigt. Nachdem eine Fernmetastasierung durch Bildgebung mit Schnittbildverfahren ausgeschlossen worden ist, sollte aufgrund der hohen Zahl von okkulten Lymphknotenmetastasen eine Schildwächterlymphknoten-Biopsie erfolgen. Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand erfolgen. Die strahlentherapeutische Behandlung sollte in allen Stadien der Tumorerkrankung in Betracht gezogen werden.

Für das fortgeschrittene, operative oder strahlentherapeutische nicht mehr kurativ behandelbare MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens oder des Gesamtüberlebens demonstriert werden konnte. Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint aber einer Chemotherapie überlegen zu sein.

Aufgrund seiner Aggressivität, der in der Regel gegebenen Indikation zur Schildwächterlymphknotenbiopsie bei gleichzeitig häufiger Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich, der zu evaluierenden Indikation einer adjuvanten Radiotherapie sowie der Komplexität der notwendigen Diagnostik zur korrekten Prognoseabschätzung soll das Vorgehen im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit (interdisziplinäres Tumorboard) festgelegt werden.

## **Abstract**

Merkel cell carcinoma (MCC, ICD-O M8247 / 3) is a rare, malignant, primary skin tumor with epithelial and neuroendocrine differentiation. The tumor cells share morphological, immunohistochemical and ultrastructural properties with Merkel cells of the skin.

MCC is rarely clinically diagnosed. Only histologically and immunohistochemically the suspicion of MCC can be confirmed. After exclusion of distant metastases by cross-sectional imaging, a sentinel lymph node biopsy should be performed due to frequent occult lymph node metastases. In primary tumors without evidence of organ metastases, complete surgical excision with safety margin is indicated. Radiation therapy should be considered at all stages of the disease.

There is no established systemic therapy for advanced MCC that can no longer be curatively treated by surgery or radiotherapy for which an improvement in recurrence-free survival or overall survival has been demonstrated in a prospective randomized study. However, immunotherapy using PD-1 / PD-L1 blockade seems to be superior to chemotherapy.

Due to its aggressiveness, the indication of a sentinel lymph node biopsy together with the frequent localization in the head and neck area, the indication of adjuvant radiotherapy as well as the complexity of the necessary diagnostic evaluations, the respective procedures should be discussed within an interdisciplinary tumor board.

## 1. Allgemeines

Das Merkelzellkarzinom (MCC, ICD-O M8247/3) ist ein seltener, maligner, primärer Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung. Die Tumorzellen teilen viele morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften mit den Merkelzellen der Haut. Die Ursprungszelle (*cell of origin*) des MCC ist unbekannt.

Aufgrund seiner Aggressivität, der in der Regel gegebenen Indikation zur Schildwächterlymphknotenbiopsie bei gleichzeitig häufiger Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich, der zu evaluierenden Indikation einer adjuvanten Radiotherapie sowie der Komplexität der notwendigen Diagnostik zur korrekten Prognoseabschätzung soll das Vorgehen im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit (interdisziplinäres Tumorboard) festgelegt werden.

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das MCC ist ein Karzinom des höheren Lebensalters (mittleres Alter bei Diagnosestellung ca. 70 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf/Halsbereich und an den Extremitäten (jeweils ca. 50% bzw. 30% der Fälle) [1]. Die Inzidenz des MCC scheint seit den 1990er Jahren zugenommen zu haben, wenn auch ein gewisser Anteil dieses Anstiegs auf die verbesserte Krebsregistratur zurückgeführt wird. Derzeit beträgt die Inzidenz des MCC ca. 0,13/100.000/Jahr in Europa, und bis zu 1,6/100.000/Jahr in Australien. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen [2].

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, dass UV-Licht-Exposition ein bedeutsamer Risikofaktor des MCC ist. Hierzu gehören: (1) der UVB-Index in den USA ist im Zeitraum 1986-1994 und 1986-1999 mit der Inzidenz des MCC assoziiert [3]; (2) das MCC tritt am häufigsten an UV-Licht-exponierten Arealen der Haut (Kopf, Hals, Nacken) auf [4]; (3) Patienten, die mittels Psoralen und UVA (PUVA) behandelt werden, haben ein höheres MCC-Risiko [5]; (4) eine Untergruppe von MCCs zeigt ein Mutationsprofil wie es für eine Auslösung durch UV-Licht typisch ist [6,7]; und (5) MCC-Patienten haben gehäuft eine Vorgeschichte anderer UV-Licht-assoziiierter Hautkrebserkrankungen [8,9].

Im Jahr 2008 wurde die Assoziation einer Subgruppe der MCCs mit dem Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) beschrieben; im Jahr 2010 wurde die Abhängigkeit von MCPyV+ MCC-Zellen von der Expression der durch MCPyV-kodierten, transformierenden T-Antigenen erkannt [10,11].

Ebenso stellt eine iatrogene oder krankheitsbedingte Immunsuppression einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines MCC dar [12]. Nach Transplantation solider Organe haben Patienten ein exzessiv erhöhtes Risiko (Relatives Risiko 23.8, 95%CI: 19.6-28.7)

[13,14]. Ebenso haben Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder AIDS ein deutlich erhöhtes Risiko (Relatives Risiko 21.6, 95%CI: 11.9-39.0) [14,15]. Zugleich haben immunsupprimierte Patienten mit einer MCC Erkrankung eine besonders ungünstige Prognose [16].

Das MCC imponiert klinisch als ein violett-blau-roter kugelig Tumor mit glatter glänzender Oberfläche und weicher Konsistenz, der in der Regel ein schnelles Wachstum aufweist. 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, rasche **E**xpansion, **i**mmunsupprimierter, **ä**lterer (**o**lder) Patient, Lokalisation in **U**V-exponierter Haut [17]. Eine spontane, häufig auch komplette Regression des MCC wird sporadisch beobachtet [18]. Die komplette Regression des Primärtumors könnte zum Teil auch die beschriebenen Fälle erklären, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur Lymphknoten- oder seltener sogar nur Fernmetastasen gefunden werden [19]. Häufig wird bei Patienten mit *unknown primary* der Tumor in den inguinalen Lymphknoten gefunden. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit *unknown primary* im Stadium IIIB eine deutlich bessere Prognose zu haben scheinen, als Patienten mit einem bekannten Primärtumor im Stadium IIIB [20].

## 1.2 Prognose

Statement	Zustimmung
Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab.	Starker Konsens (100%)
Die pathologische Untersuchung des Schildwächterlymphknotens erlaubt eine genauere Prognoseabschätzung.	Starker Konsens (100%)
Ein Großteil der Rezidive tritt während der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung auf.	Starker Konsens (100%)

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab; allerdings zeigen größere epidemiologische Studien auch starke regionale Unterschiede. Die Fünfjahresüberlebensraten für Primärtumore mit einem Durchmesser <2 cm liegt zwischen 66 und 75%, für Primärtumore mit einem Durchmesser >2 cm zwischen 50 und 60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52%, und für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18% [1,20-23].

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose auf [23-25]. Retrospektive Studien zeigten folgende ungünstige prognostische klinische Faktoren auf:

fortgeschrittenes Tumorstadium, männliches Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors in der Kopf-Hals-Region oder am Rumpf, sowie eine Immunsuppression. Histologische Charakteristika mit einer prognostischen Bedeutung sind die Tumordicke und die An- bzw. Abwesenheit von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, insbesondere CD8+ T-Zellen [26-28]. Die Wertigkeit des histologischen Subtyps (trabekulär, kleinzellig, intermediär) sowie des molekulargenetischen oder immunhistochemischen Nachweises des Merkelzellpolyomavirus für die Abschätzung der Prognose wird aktuell noch kontrovers diskutiert [29,30]. Die aktuelleren Arbeiten zeigen aber einen Trend, dass Tumore ohne Assoziation mit dem Merkelzellpolyomavirus eine schlechtere Prognose aufweisen [29,30].

Als wesentlicher prognostischer Marker konnte sich der Tumorbefall des Schildwächterlymphknotens etablieren. Dieser geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher; umgekehrt ist ein tumorfreier Schildwächterlymphknoten mit einer besseren Prognose assoziiert, so dass Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden müssen [16]. Aus diesem Grund geht auch die Art der Untersuchung der drainierenden Lymphknotenregion (klinisch oder feingeweblich) in das aktuelle Stagingssystem der AJCC ein.

## 2. Diagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
In ihrer Dignität klinisch nicht klar einzustufende kutane Tumore sollen grundsätzlich biopsiert oder bevorzugt vollständig exzidiert und histologisch untersucht werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Neben der Inspektion des Tumors selbst soll die Erstuntersuchung auch die Inspektion des gesamten Hautorgans sowie die Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen umfassen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die histologische Diagnose eines MCC soll durch immunhistochemische Untersuchungen (CK20, LCA, Melan-A, TTF-1) bestätigt werden.	↑↑	Konsens (92%)
Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik soll eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten beinhalten.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die Ausbreitungsdiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen soll eine Bildgebung mit Schnittbildverfahren beinhalten.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Schildwächterlymphknotenbiopsie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

## **2.1. Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik**

Die Diagnose MCC wird selten klinisch gestellt. Erst mikroskopisch wird der Verdacht auf ein MCC erhärtet und durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigt. Daran sollen sich eine Sonographie (oder ggf. Schnittbildverfahren) der drainierenden Lymphknotenregion anschließen, insbesondere um eine lymphogene Metastasierung im Abflussgebiet des Primärtumors abzuklären. Nachdem eine Fernmetastasierung durch Bildgebung mit Schnittbildverfahren ausgeschlossen worden ist, sollte aufgrund der hohen Zahl von okkulten Lymphknotenmetastasen zur besseren Einschätzung der Prognose und der Notwendigkeit für weitere Maßnahmen die Durchführung einer Schildwächterlymphknoten-Biopsie erfolgen [16,31,32].

Serologische Marker wie z.B. die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder Chromogranin A (CgA) haben sich bisher in der MCC-Diagnostik als unbrauchbar erwiesen, um den Krankheitsverlauf und Tumorprogress ausreichend präzise vorherzusagen [33,34]. Aufgrund der häufig falsch positiven Befunde und der damit verbundenen Überdiagnostik kann der Routineeinsatz von NSE- und CgA-Untersuchungen im Blut von MCC-Patienten nicht empfohlen werden. Sowohl zirkulierende Tumorzellen [33,35], als auch Antikörper gegen virale Onkoproteine [36,37] scheinen potentielle Biomarker darzustellen, die dabei helfen können den Krankheitsverlauf vorherzusagen und eine Risikoeinschätzung für Patienten mit MCC vorzunehmen. Ein routinemäßiger Einsatz dieser Methoden kann derzeit jedoch noch nicht empfohlen werden.

## **2.2. Feingewebliche Diagnostik**

Histologisch weist das MCC Merkmale eines „small blue round cell tumors“ auf: runde bis ovale Zellen mit vesikulärem Nukleus und spärlichem Zytoplasma. Es existieren verschiedenste histopathologische Muster und Varianten [38]. Häufig infiltriert der Tumor die retikuläre Dermis und Subkutis. Die Epidermis, papilläre Dermis sowie die Adnexe bleiben meist ausgespart. Epidermotrope MCC sind aber sporadisch berichtet worden [39,40]. Bei der routinemäßigen Hämatoxylin/Eosin(HE)-Färbung sind die Zellen des MCC ausgesprochen monomorph. Die Tumorzellen sind mittelgroß, zeigen große, hyperchromatische, gelappte Zellkerne und ein schwach gefärbtes Zytoplasma. Die Kern-Plasma Relation der Tumorzellen ist zu Gunsten des Kerns verschoben. Die Tumorzellen weisen häufig zytoplasmatische Fortsätze auf. Die Mitose- und Apoptoseraten sind meist hoch; Nekrosen sind aber selten. Ultrastrukturell charakteristisch sind die neuroendokrinen Granula (Durchmesser ca. 100 nm).

Wegen der relativ uncharakteristischen Histomorphologie des MCC im HE-gefärbten Schnitt sollen zur definitiven Diagnostik immunhistochemische Färbungen eingesetzt werden [38].

MCCs exprimieren sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Antigene. Die etablierten Marker für die Routinediagnostik umfassen Zytokeratin 20 (CK20), Melan-A, S100B, Leucocyte common antigen (LCA), Thyroid-transcription factor 1 (TTF-1), Chromogranin A, Neuronenspezifische Enolase (NSE) sowie Synaptophysin. Diese Marker sind notwendig, um ein Melanom, ein Lymphom bzw. die kutane Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) sicher abzugrenzen (Tabelle 1). An neuroendokrinen Markern ist Chromogranin A (CgA) ein typischer und spezifischer Marker des MCCs, jedoch in der Expression stark variierend. Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist in den meisten Fällen positiv, aber wegen seiner weiten Gewebsverbreitung ein schlechter Marker. Manchmal kommt zusätzlich N-CAM (CD56) zum Einsatz, das aber z.B. auch von NK-Zell-Lymphomen und blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasien exprimiert wird [41]. Das Huntingtin-interacting Protein 1 (HIP1) gilt als weiterer hochspezifischer Marker für das MCC [42]. Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweises von MCPyV für die Diagnosestellung ist unklar [43]. Die optimale immunhistochemische Markerkombination zur Diagnostik eines MCC ist bisher nicht evidenzbasiert ermittelt worden. Basierend auf den Daten in Tabelle 1 können zur Abgrenzung eines MCC von anderen Tumoren folgende Marker eingesetzt werden: CK20, LCA, Melan-A (oder S100B), TTF-1. In unklaren Fällen sollten weitere Marker hinzugezogen werden.

### **2.3 Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose**

Bereits bei der Primärdiagnose besteht bei zu 20% der Patienten eine klinisch fassbare lymphogene Metastasierung und eine damit verbundene schlechte Prognose [22,44]. Darüber hinaus besteht bei fast ein Drittel der Patienten eine klinisch nicht fassbare lymphogene Mikrometastasierung [22,31,45-48]. Daher ist eine lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik bei Primärdiagnose unerlässlich. Diese kann mittels Lymphknotenultraschall der drainierenden Lymphknotenstationen und/oder mittels Schnittbildgebung erfolgen. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Computertomographie für die Detektion von Lymphknotenmetastasen einerseits und die prognostische Bedeutung eines Lymphknotenbefalls andererseits erscheint die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT hier vorteilhaft zu sein [32].

Die hohe Inzidenz (17%) einer lymphogenen Metastasierung im Verlauf trotz negativen Schildwächterlymphknotens ist bemerkenswert; dieser Umstand legt einen hohen Anteil von falsch-negativen Ergebnissen der Schildwächterlymphknoten-Biopsie bei diesen Patienten nahe [31,49]. Bei fast 10% der Patienten besteht bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung, daher soll bei Diagnosestellung eine Ganzkörperausbreitungsdiagnostik mittels Schnittbildgebung erfolgen [16]. Zur Ausbreitungsdiagnostik sollen in Analogie zum malignen Melanom Schnittbildverfahren eingesetzt werden. Die aktuelle Datenlage spricht für den primären Einsatz der <sup>18</sup>F-FDG-



PET/CT [8,50-56], allerdings sollte die Kostenübernahme im ambulanten Bereich vorab geklärt werden. Sofern dies nicht zur Verfügung steht, soll die initiale Ausbreitungsdiagnostik ein CT-Thorax/Abdomen und MRT-Schädel beinhalten [57].

Bei einer hämatogenen Fernmetastasierung sind neben Haut und Weichteilen vorwiegend Knochen, Lunge, Leber, und Gehirn betroffen [1]. Aufgrund der deutlich höheren Sensitivität für eine zerebrale Metastasierung sollte die Ausbreitungsdiagnostik wenn möglich mittels Magnetresonanztomographie des Neurocraniums erfolgen; falls dies nicht möglich ist, ist sie mittels Computertomographie durchzuführen [57]. Aufgrund der höheren Sensitivität für Knochenmetastasen bei häufiger ossärer Metastasierung des MCC sollte die Ausbreitungsdiagnostik möglichst mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT erfolgen [50].

Die Wertigkeit des DOTATOC-PETs in der Ausbreitungsdiagnostik des MCC ist bisher noch nicht endgültig abschätzbar, scheint aber insbesondere für die Detektion der seltenen, aber klinisch relevanten Hirn- und Knochenmetastasen Vorteile zu haben [58,59].

### 3. Stadieneinteilung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die postoperative Stadieneinteilung soll nach der jeweils aktuellen TNM Klassifikation der AJCC erfolgen ( <a href="http://www.uicc.org/resources/tnm">http://www.uicc.org/resources/tnm</a> ).	↑↑	Starker Konsens (100%)

Die klinische Stadieneinteilung bei Erstdiagnose erfolgt nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (Tabelle 2) [16,60].

## 4. Operative Verfahren

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und zur besseren Einschätzung der Prognose soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Schildwächterlymphknotenbiopsie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei positivem Schildwächterlymphknoten sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Region durchgeführt werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung, im Zweifel mit anschließender diagnostischer Lymphadenektomie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann im Einzelfall dann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.	○	Starker Konsens (100%)

### 4.1 Primärtumor

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand durchgeführt werden. Besteht klinisch der Verdacht auf ein MCC, ist eine komplette Exzision des Primarius einer Biopsie vorzuziehen [61]. Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven und der wichtigen Rolle tumorfreier Schnittränder für das Gesamtüberleben wird die Exzision des Primärtumors im Stadium I mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm und im Stadium II mit 2 cm empfohlen [61-64]. In besonderen Lokalisationen, z.B. bei Kopf-Hals Tumoren, kann unter Beachtung funktioneller Ergebnisse eine Exzision mit geringerem Sicherheitsabstand erfolgen; auch in dieser Situation wird die Anwendung der Moh's Chirurgie kritisch gesehen, da dieses Vorgehen das Auftreten von *in transit* Metastasen begünstigen könnte [65]. Ob eine mikroskopisch kontrollierten Chirurgie bessere Ergebnisse liefern würde, ist bis heute

nicht ausreichend etabliert. Eine postoperative adjuvante strahlentherapeutische Intervention ist unabhängig vom Sicherheitsabstand zu empfehlen [23,66-71]. Daher sollten OP-Verfahren favorisiert werden, welche eine frühzeitige Einleitung der Strahlentherapie ermöglichen [72].

#### **4.2 Schildwächterlymphknoten und regionäre Lymphknoten**

Aufgrund der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und der Bedeutung des Lymphknotenstatus für die Prognose der Erkrankung wird bei Patienten, die klinisch und in der apparativen Bildgebung einen unauffälligen Lymphknotenstatus aufweisen, die Durchführung einer Schildwächterlymphknotenbiopsie empfohlen [31,32,45,46,73-76]. Die histopathologische Aufarbeitung des Schildwächterlymphknotens sollte analog zu den Vorgaben beim kutanen Melanom erfolgen [77].

Wegen der hohen lymphogenen Metastasierungsrate im Kopf-Hals Bereich, der mit 6,8-25% hohen Rate falsch-negativer Befunde der Schildwächterlymphknotenbiopsie, und der gegenüber anderen Lokalisationen nicht vorhersehbaren Lymphabflusswege und erschwerten Auffindung des Schildwächterlymphknotens bzw. Vorhandensein mehrerer Schildwächterlymphknoten in der zervikalen Region kann hier auch eine funktionelle *neck dissection* erwogen werden [32,78-80]. Durch die zusätzliche Anwendung neuer Techniken, wie z.B. eines navigierten Verfahrens kann die Auffindung des Schildwächterlymphknotens im Kopf-Hals-Bereich verbessert werden [81].

Ob beim Vorhandensein von Mikrometastasen im Schildwächterlymphknoten die nachfolgende Durchführung einer therapeutischen Lymphadenektomie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt ist derzeit noch unklar [22,31,73,80,82,83]. Bis diese Frage in prospektiven kontrollierten Studien überprüft worden ist, müssen die Patienten individuell beraten werden.

#### **4.3 Lokalrezidive, *in transit* Metastasen und Fernmetastasen**

Bei Lokalrezidiven, *in transit* Metastasen, oder bereits klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Resektion oder Strahlentherapie unter Berücksichtigung der operativen Belastung und des übrigen Gesundheitszustandes zu diskutieren [84]. In jedem Fall sollte die Intervention mit kurativer Intention vorgenommen werden.

Bei Vorliegen von solitären Organmetastasen wird eine chirurgische Intervention empfohlen. Bei multiplen Metastasen wird eine systemische Therapie empfohlen (Kapitel 6).

## 5. Strahlentherapie

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Wegen des hohen Risikos eines lokalen Rezidivs auch nach kompletter Resektion sollte eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes erfolgen.	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen prognostisch günstiger Faktoren, Tumordurchmesser $\leq 1$ cm, keine Invasion der Lymphgefäße, Tumorlokalisierung außerhalb Kopf-Hals-Bereich, Resektionsrand $\geq 1$ cm und Immunkompetenz kann gegebenenfalls auf die Bestrahlung des Tumorbettes verzichtet werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die adjuvante Radiatio sollte nach kompletter Resektion des Primärtumors mit einer Gesamtdosis (GD) von 50 Gy (Einzeldosis (ED) 2 Gy) erfolgen. Das Tumorbett sollte mit einem Sicherheitssaum, der nach Möglichkeit die in transit-Region erfasst, und mit einer Technik, die das Hautniveau suffizient behandelt (Bolus), bestrahlt werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Beim subklinischen Tumor sollte die Bestrahlung mit einer GD von 50-56 Gy und bei makroskopisch/klinisch vorhandenem Tumor mit $\geq 56$ Gy erfolgen.	↑	Starker Konsens (100%)

Statement	Zustimmung
Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben der chirurgischen Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt.	Starker Konsens (100%)

Das MCC ist strahlensensibel. Die strahlentherapeutische Behandlung sollte in allen verschiedenen Stadien der Tumorerkrankung in Betracht gezogen werden. Eine Strahlentherapie kann als adjuvante Maßnahme nach Tumorresektion, als primär kurativ intendierte Therapie bei Inoperabilität, oder zur Palliation bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eingesetzt werden [67,84].

### 5.1 Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes und des Lymphabflussgebietes reduziert das lokoregionäre Rezidivrisiko signifikant; eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist möglich [67,68,70]. Eine kleinere Studie mit einem nach aktuellen Prinzipien behandelten Patientenkollektiv [85], sowie zwei große, retrospektive Registerstudien zeigten eine Verlängerung des Überlebens durch adjuvante Strahlentherapie für Patienten im Stadium I

und II, jedoch nicht für Patienten im Stadium III [66,71]. Andere Registerstudien konnten dies nicht [86] oder nur als Trend [87] bestätigen.

Die Notwendigkeit der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie des Tumorbetts nach operativer Entfernung des Primärtumors wird in Abhängigkeit vom klinischen Stadium kontrovers diskutiert. Diese Kontroverse basiert u.a. darauf, dass das Rezidivrisiko von Tumoren <2 cm pN0 (Stadium I) unterschiedlich eingeschätzt wird. Einzelne Arbeitsgruppen berichten, dass die lokale Rezidivrate im Stadium I gering ist und daher auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden kann [23,25]. Kleine prospektive Studien sowie eine Reihe von retrospektiven Analysen an größeren Patientenkollektiven zeigen andererseits, dass die lokale Rezidivrate nach alleiniger R0-Operation des Primärtumors hoch sein kann [88] und durch eine lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung deutlich gesenkt wird [66,67,69,82,85,89-91].

In einer Umfrage wurde von Strahlentherapeuten einheitlich die Empfehlung einer adjuvanten postoperativen Bestrahlung für Patienten im Stadium II angegeben, während sie bei Patienten im Stadium I - insbesondere im Gesichtsbereich - mit der Empfehlung einer Bestrahlung eher zurückhaltend waren [92]. Der klinische Vorteil hinsichtlich der lokoregionären Krankheitskontrolle einer adjuvanten Radiatio des Tumorbettes wird für Resektionsgrenzen unter 1 cm unabhängig vom Stadium durch mehrere Arbeiten unterstützt [67,70,89].

Bei klinisch unauffälligem lokoregionären Lymphknotenbefund wird in der Regel die Schildwächterlymphknotenbiopsie durchgeführt. Als Alternative kann die Lymphabflußregion primär bestrahlt werden. In der einzigen randomisierten Studie zur Radiotherapie der Lymphabflußregion im Vergleich zur reinen Beobachtung konnte durch die Radiotherapie eine signifikante Reduktion von lokoregionären Rezidiven (0/39 vs 6/44 Pat.) demonstriert werden [70]. Es muss aber beachtet werden, dass nur Patienten ohne Schildwächterlymphknotenbiopsie eingeschlossen wurden, die Rekrutierung in diese Studie über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahre erfolgte (von 1993 bis 2004), und die Studie vor Erreichen der ursprünglich avisierten Patientenzahl geschlossen wurde [70]. Kleinere, retrospektive Studien legen niedrigere Rezidivraten nach einer Bestrahlungstherapie nahe [67,89,93].

Auch bei in der pathologischen Untersuchung unauffälligem Schildwächterlymphknoten werden regionäre Rezidive in 10-25 % beobachtet. Dies wird als hohe falsch-negativ Rate der Schildwächterlymphknoten und/oder als Ausdruck prognostisch ungünstiger Tumore verstanden. Die Treffsicherheit der Wächterlymphknotenbiopsie wurde für das MCC nicht systematisch untersucht und ist nicht sicher belegt. Die Wahrscheinlichkeit einer nodalen Metastasierung steigt mit dem Tumordurchmesser: In einer großen Kohorte wurden bei

Tumorgröße größer 0,5 cm in 14%, bei einer Tumorgröße 1,7-2 cm in 25% nodale Metastasen gefunden [94].

Eine adjuvante Radiatio reduziert das Risiko regionärer Rezidive und kann bei erhöhtem Rezidivrisiko (größerer Tumor, unsicherer Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich, aggressiver Primärtumor) auch bei unauffälliger Schildwächterlymphknotenbiopsie indiziert sein [25,49,69,70,73,82,85,95].

Für eine adjuvante postoperative Bestrahlung im Stadium der klinisch fassbaren Lymphknotenmetastasierung gibt es bisher Daten einer großen, monozentrischen Registerstudie [25] und zwei kleiner, retrospektiver Studien, die nach radikaler Lymphadenektomie einen Vorteil durch eine zusätzliche Radiotherapie der Lymphabflußregion zeigen [85].

## 5.2 Therapeutische Strahlentherapie

Nicht operable, klinisch manifeste Metastasen können mit einer primären Strahlentherapie lokal kontrolliert werden [93,96]. Im Stadium der Fernmetastasierung kann die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben chirurgischer Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt werden. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt [97].

## 5.3 Dosierung und Technik

In der adjuvanten Situation nach kompletter Resektion des Primärtumors werden 50 Gy GD mit einer ED von 2 Gy fünf Mal wöchentlich als erforderliche Gesamtdosis betrachtet. Für eine Erhöhung der Gesamtdosis konnte keine deutliche weitere Verbesserung der Lokalkontrolle belegt werden [70,98,99]. Eine GD <45 Gy erscheint ineffektiv [90]. Das Tumorbett sollte mit einem Sicherheitssaum, der nach Möglichkeit die Region einer *in transit* Metastasierung erfasst, und mit einer Technik, die das Hautniveau suffizient behandelt (Bolus), bestrahlt werden. Für die primäre Bestrahlung der klinisch unauffälligen Lymphabflussregion wird ebenfalls eine GD 50 Gy mit einer ED 2 Gy empfohlen [70].

Für eine Bestrahlung klinisch manifester MCC Tumoren wurden GD von 52 bis 66 Gy bezogen auf eine Einzeldosis von 2 Gy (Äquivalenzdosis (EQD)<sub>2Gy, αβ 10Gy</sub>) als effektiv angegeben [55,84,96,100-102]. Wegen der geringen Rezidivrate oder fehlender Angaben ist die Dosiswirkungsbeziehung nicht sicher beschreibbar. Bei einer Gesamtdosis > 56 Gy EQD<sub>2Gy, αβ 10Gy</sub> wurde kein Rezidiv [102] bzw. signifikant seltener als nach GD >50 Gy EQD<sub>2Gy, αβ 10Gy</sub> (1/24 Patienten vs 3/13 Patienten) beobachtet [67].

## 6. Systemische Therapie

Statement	Zustimmung
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.	Starker Konsens (100%)
Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie sowohl in der Toxizität als auch in der Dauer des Ansprechens überlegen.	Starker Konsens (100%)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, sollte die Indikation zur Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation eine Chemotherapie geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)

Die Empfehlungen zur systemische Therapie des fortgeschrittenen MCCs basierten bis vor kurzem auf in der Regel unizentrischen, retrospektiven Datenanalysen, Deduktion von anderen Tumorentitäten und persönlichen Erfahrungen [1]. Trotz wesentlicher Fortschritte im Verständnis der Biologie der Erkrankung sowie systematischen retrospektiven Datenerhebungen und ersten prospektiven Therapiestudien basieren auch die aktuellen Empfehlungen nicht auf prospektiv randomisierten Studien.

### 6.1 Immuntherapie

Die Rationale für die Immuntherapie mit Immuncheckpointinhibitoren beim metastasierten MCC beruht bei Virus-positiven Tumoren auf der Expression viraler Antigene und bei Virus-negativen Tumoren auf der hohen Mutationslast [103]. Prospektive einarmige Studien liegen für gegen PD1 und PD-L1 gerichtete Antikörper vor. In der ersten publizierten Phase II Studie zur Therapie des metastasierten MCC mit anti-PD1-Antikörpern (Pembrolizumab) wurden 26 therapienaive Patienten behandelt [104]. Unter 25 auswertbaren Patienten zeigte sich bei 14 Patienten ein objektives Ansprechen mit vier Komplettremissionen (CR+PR: 56% [95% CI 35-76]). Das geschätzte progressionsfreie Überleben (mediane

Nachbeobachtungszeit von 33 Wochen) lag nach sechs Monaten bei 67% [95% CI, 49-86]. In einer zweiten Phase I/II Studie wurden 25 vor- oder unbehandelte Patienten mit dem anti-PD-1-Antikörper Nivolumab therapiert<sup>1</sup>. Von den 15 unbehandelten Patienten erreichten 73% ein objektives Ansprechen, bei den übrigen vortherapierten Patienten waren es 50%. Drei Viertel der Remissionen waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von einem Jahr noch andauernd.

In einer weiteren Phase II Studien wurde das Ansprechen des anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patienten, die bereits mindestens eine zytostatische Therapie erhalten hatten, evaluiert [105]. Unter 88 Patienten wurde bei acht Patienten eine Komplettremission und bei 20 Patienten eine partielle Remission erreicht (objektives Ansprechen 31.8% [95 CI: 21.9-43.1]) [106]. Die Ansprechrate lag für Patienten, die nur eine Vortherapie erhalten hatten, mit 40% deutlich höher als bei Patienten mit zwei und mehr Vortherapien (22%). Die Studie wurde nachfolgend um Patienten in der ersten Therapielinie erweitert. Bei 29 auswertbaren Patienten mit mehr als drei Monaten Nachbeobachtung zeigte sich hier eine Ansprechrate von 62% (95%CI 42-79); 16 der 18 Ansprecher waren bereits zum ersten Staging nach sechs Wochen beobachtet worden [107]. Aufgrund dieser Daten wurde Avelumab zur Therapie des fortgeschrittenen MCCs von der FDA und EMA zugelassen. Alle genannten Studien zeichnet aus, dass ein klinisches Ansprechen unabhängig vom Virusstatus und der PD-L1 Expression beobachtet wurde. Wenn auch bei hoher Tumorlast ein Ansprechen möglich ist, erweist sich der frühzeitige Einsatz der Immuntherapie durchgehend als günstiger.

Aufgrund der hohen Aktivität einer Immuntherapie im fortgeschrittenen MCC werden Immuncheckpointinhibitoren derzeit auch in der adjuvanten (Ipilimumab, Nivolumab, Avelumab) und neoadjuvanten (Nivolumab) Therapie getestet. Erste Berichte zeigten die therapeutischen Effekte von Ipilimumab<sup>2</sup> kritisch, die von Nivolumab<sup>3</sup> optimistisch. Hinsichtlich der adjuvanten Therapie gilt es aber die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studien abzuwarten.

---

<sup>1</sup> Suzanne L. Topalian, Shailender Bhatia, Antoine Hollebecque, Ahmad Awada, Jan Paul De Boer, Ragini R. Kudchadkar, Anthony Goncalves, Jean-Pierre Delord, Uwe M. Martens, Jose Maria Lopez Picazo, Ana Oaknin, William C. Spanos, Raid Aljumaily, William H. Sharfman, Shangbang Rao, Ibrahima Soumaoro, Z. Alexander Cao, Paul Nghiem, Dirk Schadendorf. Non-comparative, Open-label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study to Evaluate Nivolumab in Patients With Virus-associated Tumors (CheckMate 358): Efficacy and Safety in Merkel Cell Carcinoma. Abstract Number CT074, AACR 2017

<sup>2</sup> Jürgen C. Becker, Jessica Cecile Hassel, Christian Menzer, Katharina C. Kähler, Thomas K. Eigentler, Friedegund Elke Meier, Carola Berking, Ralf Gutzmer, Peter Mohr, Felix Kiecker, Martin Kaatz, Christiane Windemuth-Kieselbach, Claudia Lorenz-Schlüter, Lisa Zimmer, Selma Ugurel, Dirk Schadendorf, German Dermatocology Group (DeCOG/ADO). Adjuvant ipilimumab compared with observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC): A randomized, multicenter DeCOG/ADO study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9527)

<sup>3</sup> Suzanne L. Topalian, Shailender Bhatia, Ragini R. Kudchadkar, Asim Amin, William H. Sharfman, Celeste Lebbe, Jean-Pierre Delord, Michi M. Shinohara, Shrujal S. Baxi, Christine H. Chung, Uwe M. Martens, Robert L. Ferris, Julie E Stein, Ibrahima Soumaoro, Ricardo F. Zwiertes, Tian Chen, Z. Alexander Cao, Janis M. Taube, Paul Nghiem. Nivolumab as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9505)



## 6.2 Chemotherapie

Das MCC ist in der Regel ein chemosensitiver Tumor, der allerdings zu einer raschen Resistenzentwicklung neigt [108]. Eingesetzte Therapieschemata orientieren sich aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeiten oft am kleinzelligen Bronchiakarzinom; die Wirksamkeit dieser Therapien wurde aber nicht in kontrollierten Studien überprüft. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, und Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Zweifach- bzw. seltener Dreifachkombination gelten als wirksame Therapien. Ein umfassendes systematisches Review zur zytostatischen Therapie des fortgeschrittenen MCC identifizierte 35 Publikationen [108], darunter größtenteils Fallserien. Die Ansprechraten in diesen Publikationen lagen zwischen 23 und 61%, mit höheren Ansprechraten in der ersten Therapielinie (53–61%) im Gegensatz zur Zweitliniensituation (23–45%). Die Ansprechdauer lag sowohl in der Erst- als auch in der Zweitliniensituation unter 8 Monaten [109,110]. Aufgrund der teilweise hohen Toxizität insbesondere der Kombinationstherapien müssen diese vor allem für ältere Patienten aufgrund häufig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Knochenmarksreserve auf den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der geriatrischen Onkologie sind unbedingt ebenso wie die aktuell gültige Version der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ zu berücksichtigen.

## 7. Psychoonkologische Aspekte

Statement	Zustimmung
Da Patienten mit MCC in der Regel betagte Patienten sind, die zu einem gewissen Prozentsatz unter kognitiven Einschränkungen bis hin zur Demenz leiden, kommt es bereits bei der Bewertung der Lebensqualität oft zu Schwierigkeiten, da gängige Fragebögen oder Bewertungstools nicht verwendet werden können.	Starker Konsens (100%)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Falle kognitiver Einschränkungen oder einer Demenz sollte auf patienten- und bedarfsgerechte Fragebögen wie z.B. den <i>Quality of Life in Late-Stage Dementia</i> (QUALID) Bogen oder die <i>Cognitively Impaired Life Quality</i> (CILQ) Scale zurückgegriffen werden.	↑	Starker Konsens (100%)

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren bei der 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. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Intervention zuzuführen. 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 einer MCC Erkrankung 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 worden.

In Anlehnung an die Tumorentitäten-übergreifende S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten", ist auch beim MCC die Bestimmung der individuellen Belastungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinnvoll. Dabei wird auf den Einsatz der in Kapitel 7 der psychoonkologischen Leitlinie aufgeführten Screeningverfahren und diagnostischen Instrumente verwiesen. Da Patienten mit MCC aber in der Regel betagte Patienten sind, die zu einem gewissen Prozentsatz unter kognitiven Einschränkungen bis zur Demenz leiden, kommt es bereits bei der Bewertung der Lebensqualität oft zu Schwierigkeiten, da gängige Fragebögen oder Bewertungstools nicht verwendet werden können. In diesen Fällen sollte auf patienten- und bedarfsgerechte Fragebögen wie z.B. den *Quality of Life in Late-Stage Dementia* (QUALID) Bogen oder die *Cognitively Impaired Life Quality* (CILQ) Scale zurückgegriffen werden [111].

Mehr als 40% aller älteren Tumorpatienten leiden unter kognitiven Einschränkungen. Nur 10% dieser Patienten äußern den Wunsch nach psychosozialer Hilfe [112]. Diesbezüglich sollten vor allem Pflegekräfte aber auch Familienmitglieder, die sich um die betroffenen Patienten kümmern, besonders geschult und unterstützt werden um psychosozialen Behandlungsbedarf zu erkennen [113].

Die Diagnose der Tumorerkrankung wird bei Patienten, die an Demenz leiden, oft später gestellt als bei Patienten ohne Demenz. Dies ist wiederum mit einer erhöhten Komplikationsrate in Bezug auf die Therapie und eine schlechtere Prognose in Bezug auf das Überleben vergesellschaftet [114].

Im Falle eines fortgeschrittenen oder metastasierten MCC besteht in begrenztem Umfang die Möglichkeit der Behandlung im Rahmen von klinischen Studien. In der Regel sind aber demente oder kognitiv eingeschränkte Patienten von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen, wobei es in verschiedenen Ländern diesbezüglich auch differente

Regelungen gibt [115-117]. Bis vor kurzem war in Deutschland die Studienteilnahme von Patienten, die aufgrund kognitiver Einschränkungen nicht mehr selbst einwilligen können, nur dann erlaubt, wenn damit ein möglicher Nutzen für sie selbst verbunden ist. Dies wurde durch die Neuregelung des Arzneimittelgesetzes und einen Beschluss des deutschen Bundestags im Jahre 2016 geändert; seither können nicht mehr einwilligungsfähige Patienten auch dann an einer klinischen Studie teilnehmen, wenn sie selbst keinen unmittelbaren Nutzen davon haben. Bedingung ist aber, dass die Betroffenen zuvor im Vollbesitz ihrer geistigen Kräfte ihre schriftliche Zustimmung gegeben haben. In anderen Fällen muss der gesetzliche Vertreter - nach Aufklärung über die Studie - die Einwilligung zur Teilnahme geben. Die Teilnahme kommt nur in Betracht zur Erprobung von Medikamenten, die der Behandlung der Krankheit des oder der Betroffenen dienen.

## 8. Nachsorge

Statement	Zustimmung
Es gibt keine publizierten, wissenschaftlich gesicherten Studiendaten zur Nachsorge von Patienten mit MCC.	Starker Konsens (100%)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Wegen der erhöhten Gefahr von loko-regionären Rezidiven innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose soll eine engmaschige klinische und bildgebende Nachsorge in vierteljährlichen Abständen durchgeführt werden. Ab dem 3. Jahr kann auf eine Nachsorge in halbjährlichen Abständen für weitere 3 Jahre übergegangen werden. Patienten sollen zur Eigenuntersuchung der loko-regionären Haut angeleitet werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Bis heute existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge des MCC [25]. Zu einem Lokalrezidiv oder einem regionalen Lymphknotenrezidiv kommt es in der überwiegenden Mehrheit der Fälle in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose [85,118]. Zu einer Fernmetastasierung kommt es in der Regel ebenfalls in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung. Der größte Teil der MCC-spezifischen Todesfälle ereignet sich innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung, weshalb sich die Nachsorge in der Regel auf 5 Jahre beläuft [21,22,25,29,30,119-125].

Während der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung sollten die Patienten vierteljährlich im Rahmen der Nachsorge untersucht werden. Danach wird in der Regel ab dem dritten Jahr auf eine Nachsorge in halbjährlichen Abständen übergegangen. Im Rahmen dieser

Nachsorgeuntersuchungen erfolgt neben der klinischen Untersuchung einschließlich der Lymphknotenpalpation bei jeder Vorstellung eine Bildgebung (Sonographie) der regionären Lymphknotenstationen. Einmal jährlich können bei Patienten mit negativem Schildwächterlymphknoten Schnittbildverfahren (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT und/oder CT und Schädel-MRT) eingesetzt werden. Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose für Patienten mit positivem Schildwächterlymphknoten bzw. unklarem Schildwächterlymphknotenstatus kann in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung eine engmaschige Nachsorgeuntersuchung mittels Schnittbildverfahren (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT und/oder CT und Schädel-MRT) vierteljährlich – danach vom zweiten bis zum fünften Jahr halbjährlich erfolgen. In Analogie zum malignen Melanom sollten die Patienten zur Eigenuntersuchung der loko-regionären Haut angeleitet werden, da der Patient diese lebenslang über den Nachsorgezeitraum hinaus selbst durchführen kann.

## 9. Literatur

1. Becker JC, Stang A, Decaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17077.
2. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur. J. Cancer* 2018;94:47–60.
3. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Dermatol* 2003;49:832–41.
4. Pellitteri PK, Takes RP, Lewis JS Jr, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;34:1346–54.
5. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1998;339:1247–8.
6. Harms PW, Patel RM, Verhaegen ME, et al. Distinct gene expression profiles of viral- and nonviral-associated Merkel cell carcinoma revealed by transcriptome analysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:936–45.
7. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015;75:5228–34.
8. Schadendorf D, Lebbe C, Hausen zur A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017;71:53–69.
9. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel Cell Carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Nat Cancer Inst* 2010;102:793–801.
10. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096–100.
11. Houben R, Shuda M, Weinkam R, et al. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell

carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol* 2010;84:7064–72.

12. Ma J, Brewer J. Merkel cell carcinoma in immunosuppressed patients. *Cancers*. 2014;6:1328–50.

13. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, et al. Risk of Merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.

14. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int J Cancer* 2010;27:1724-31.

15. Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, et al. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with malignant melanoma and merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *J Clin Oncol* 2012;30:843–9.

16. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the New 8th Edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016;:1–8.

17. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:375–81.

18. Walsh NM. Complete Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma (1986-2016): A 30 year perspective. *J Cutan Pathol* 2016;:1–16.

19. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:433–40.

20. Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, et al. Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival. *Clin Cancer Res* 2018;24:963–71.

21. Fondain M, Dereure O, Uhry Z, et al. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Jan 16. doi: 10.1111/jdv.14798. [Epub ahead of print]

22. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1247–57.

23. Frohm ML, Griffith KA, Harms KL, et al. Recurrence and survival in patients with Merkel cell carcinoma undergoing surgery without adjuvant radiation therapy to the primary site. *JAMA Dermatol* 2016;152:1001–7.

24. Zhou P, Shaffer DR, Arias DAA, et al. In vivo discovery of immunotherapy targets in the tumour microenvironment. *Nature* 2014;506:52–7.

25. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surgery*. 2011;254:465–75.

26. Kervarrec T, Gaboriaud P, Berthon P, et al. Merkel cell carcinomas infiltrated with CD33+myeloid cells and CD8+T cells are associated with improved outcome. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(5):973-982

27. Feldmeyer L, Hudgens CW, Ray-Lyons G, et al. Density, distribution, and composition of immune infiltrates correlate with survival in merkel cell carcinoma. *Clin Can Res* 2016 ;22(22):5553-5563.

28. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, 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.
29. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al. Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: a more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol* ; 2017;137:819–27.
30. Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, et al. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2011;131:1631–8.
31. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *Br J Dermatol* 2015;174:273–81.
32. Ricard AS, Sessiecq Q, Siberchicot F, et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck Merkel cell carcinoma: a preliminary study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:77–80.
33. Gaiser MR, Daily K, Hoffmann J, et al. Evaluating blood levels of neuron specific enolase, chromogranin A, and circulating tumor cells as Merkel cell carcinoma biomarkers. *Oncotarget*. 2015;6:26472–82.
34. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. In: Scatena R, editor. *Adv Cancer Biomarkers* 2015. pp. 125–43.
35. Blom A, Bhatia S, Pietromonaco S, et al. Clinical utility of a circulating tumor cell assay in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:449–55.
36. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer* 2016;:1–11.
37. Samimi M, Molet L, Fleury M, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;174:813–22.
38. Fried I, Cerroni L. Merkel cell carcinoma. *Pathologe*. 2014;35:467–75.
39. D'Agostino M, Cinelli C, Willard R, et al. Epidermotropic Merkel cell carcinoma: a case series with histopathologic examination. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:463–8.
40. Jour G, Aung PP, Rozas-Muñoz E, et al. Intraepidermal Merkel cell carcinoma: A case series of a rare entity with clinical follow up. *J Cutan Pathol* 2017;44:684–91.
41. McNiff JM, Cowper SE, Lazova R, et al. CD56 staining in Merkel cell carcinoma and natural killer-cell lymphoma: magic bullet, diagnostic pitfall, or both? *J Cutan Pathol* 2005;32:541–5.
42. Ames HM, Bichakjian CK, Liu GY, et al. Huntingtin-Interacting Protein 1: A Merkel Cell Carcinoma Marker that Interacts with c-Kit. *J Invest Dermatol* 2011;131:2113–20.
43. Mitteldorf C, Mertz KD, Fernández-Figueras MT, et al. Detection of Merkel cell polyomavirus and human papillomaviruses in Merkel cell carcinoma combined with squamous cell carcinoma in immunocompetent European patients. *Am J Dermatopathol* 2012;34:506–10.
44. Knopf A, Bas M, Hofauer B, et al. Clinicopathological characteristics of head and neck

Merkel cell carcinomas. *Head Neck*. 2017;39:92–7.

45. Smith FO, Yue B, Marzban SS, et al. Both tumor depth and diameter are predictive of sentinel lymph node status and survival in Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2015;121:3252–60.

46. Shibayama Y, Imafuku S, Takahashi A, Nakayama J. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: statistical analysis of 403 reported cases. *Int J Clin Oncol* 2014;20:188–93.

47. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:425–32.

48. Sarnaik AA, Zager JS, Cox LE, et al. Routine omission of sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma  $\leq 1$  cm is not justified. *J Clin Oncol* 2010;28:e7.

49. Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA, et al. Negative sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma is associated with a low risk of same-nodal-basin recurrences. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4060–6.

50. Poulsen M, Macfarlane D, Veness M, et al. Prospective analysis of the utility of 18-FDG PET in Merkel cell carcinoma of the skin: A Trans Tasman Radiation Oncology Group Study, TROG 09:03. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018;5:593–8.

51. Ben-Haim S, Garkaby J, Primashvili N, et al. Metabolic assessment of Merkel cell carcinoma. *Nucl Med Commun* 2016;37:865–73.

52. Byrne K, Siva S, Chait L, et al. 15-year experience of 18f-fdg pet imaging in response assessment and restaging after definitive treatment of Merkel cell carcinoma. *J Nuc Med* 2015;56:1328–33.

53. George A, Girault S, Testard A, et al. The impact of 18F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management. *Nuc Med Commun* 2014;35:282–90.

54. Siva S, Byrne K, Seel M, et al. 18F-FDG PET Provides High-Impact and Powerful Prognostic Stratification in the Staging of Merkel Cell Carcinoma: A 15-Year Institutional Experience. *J Nucl Med* 2013;54:1223–9.

55. Finnigan R, Hruby G, Wratten C, et al. The impact of preradiation residual disease volume on time to locoregional failure in cutaneous Merkel cell carcinoma--a TROG substudy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:91–5.

56. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: A study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Dermatol* 2013;68:592–9.

57. Llombart B, Kindem S, Chust M. Merkel cell carcinoma: an update of key imaging techniques, prognostic factors, treatment, and follow-up. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:98–107.

58. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, et al. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC Cancer* 2014;14:268.

59. Epstude M, Tornquist K, Riklin C, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (68)Ga-DOTATATE PET/CT imaging in metastasized Merkel cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 2013;38:283–4.

60. Harms PW. Update on Merkel Cell Carcinoma. *Clin Lab.Med* 2017;37:485–501.

61. Haymerle G, Fochtmann A, Kunstfeld R, et al. Merkel cell carcinoma: Overall survival after open biopsy versus wide local excision. *Head Neck*. 2015;38:E1014–8.
62. Wright GP, Holtzman MP. Surgical resection improves median overall survival with marginal improvement in long-term survival when compared with definitive radiotherapy in Merkel cell carcinoma: A propensity score matched analysis of the National Cancer Database. *American J Surgery* 2018;215:384–7.
63. Schwartz JL, Bichakjian CK, Lowe L, et al. Clinicopathologic features of primary merkel cell carcinoma: a detailed descriptive analysis of a large contemporary cohort. *Dermatol Surg* 2013;39:1009–16.
64. Lim CS, Whalley D, Haydu LE, et al. Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3325–34.
65. Flohil SC, van Lee CB, Beisenherz J, et al. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;133:913–4.
66. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: Survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
67. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative surgery in the locoregional management of Merkel cell carcinoma: The British Columbia Cancer Agency experience. *Ann Surg Oncol* 2016;23:573–8.
68. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:137–5.
69. Sexton KW, Poteet SP, Hill JB, et al. Adjuvant radiation therapy increases disease-free survival in stage Ib Merkel cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 2014;73:531–4.
70. Jouary T, Leyral C, Dreno B, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: A multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012;23:1074–80.
71. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25:1043–7.
72. Han AY, Patel PB, Anderson M, et al. Adjuvant radiation therapy improves patient survival in early-stage Merkel cell carcinoma: A 15-year single-institution study. *Laryngoscope*. 2018;105:107–5.
73. Servy A, Maubec E, Sugier PE, et al. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol* 2016;27:914–9.
74. Naehrig D, Uren RF, Emmett L, et al. Sentinel lymph node mapping for defining site and extent of elective radiotherapy management of regional nodes in Merkel cell carcinoma: A pilot case series. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:353–9.
75. Sadeghi R, Adinehpoor Z, Maleki M, et al. Prognostic significance of sentinel lymph node mapping in Merkel cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *Biomed Res Int* 2014;2014:489536–9.
76. Kachare SD, Wong JH, Vohra NA, et al. Sentinel lymph node biopsy is associated with



improved survival in merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;21:1624–30.

77. Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, et al. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;17:3324–54.

78. Timmer FCA, Klop WMC, Relyveld GN, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: emphasizing the risk of undertreatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:1243–51.

79. Fritsch VA, Camp ER, Lentsch EJ. Sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma of the head and neck: Not a predictor of survival. *Head Neck*. 7 ed. 2014;36:571–9.

80. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg* 2013;2013:850797.

81. Bluemel C, Herrmann K, Kübler A, et al. Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2257–64.

82. Hoeller U, Mueller T, Schubert T, et al. Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:51–8.

83. Kouzmina M, Leikola J, Böhling T, Koljonen V. Positive sentinel lymph node biopsy predicts local metastases during the course of disease in Merkel cell carcinoma. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47:139–43.

84. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Austral J Dermatol* 2014;56:19–24.

85. Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation therapy is associated with improved outcomes in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3572–8.

86. Kim JA, Choi AH. Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:831.

87. 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*. Elsevier Ltd; 2011;47:579–85.

88. Bajetta E, Celio L, Platania M, et al. Single-institution series of early-stage Merkel cell carcinoma: long-term outcomes in 95 patients managed with surgery alone. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2985–93.

89. Kang SH, Haydu LE, Goh RYH, Fogarty GB. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiation Oncology* 2012;7:171.

90. Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J. Merkel Cell Carcinoma: 27-Year Experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1430–5.

91. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396–403.

92. Tseng YD, Apisarnthanarax S, Liao JJ, et al. Factors influencing radiation treatment recommendations in early-stage Merkel cell carcinoma: A survey of US-based radiation oncologists. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:281–7.

93. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for

lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:1783–90.

94. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:637–43.

95. Lok B, Khan S, Mutter R, et al. Selective radiotherapy for the treatment of head and neck Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2011;118:3937–44.

96. Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head Neck* 2015;38:E452–8.

97. Hennes S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:280–6.

98. Patel M, Newlands C, Whitaker S. Single-centre experience of primary cutaneous Merkel cell carcinoma of the head and neck between 1996 and 2014. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:741–5.

99. Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, 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:e583–91.

100. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel Cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3401–5.

101. Pape E, Rezvoy N, Penel N, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Dermatol* 2011;65:983–90.

102. Foote M, Harvey J, Porceddu S, et al. 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.

103. Terheyden P, Becker JC. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017.

104. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with Pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542–52.

105. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374-1385

106. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):e7.

107. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage iv metastatic merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(9)e1800077

108. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263–79.

109. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294–301.

110. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8:79731–41.
111. Bužgová R, Kozáková R, Sikorová L, Jarošová D. Measuring quality of life of cognitively impaired elderly inpatients in palliative care: psychometric properties of the QUALID and CILQ scales. *Aging & Mental Health* 2016;21:1287–93.
112. Dubrulle S, Libert Y, Merckaert I, et al. The prevalence and implications of elderly inpatients' desire for a formal psychological help at the start of cancer treatment. *Psychooncology*. 2015;24:294–301.
113. Courtier N, Milton R, King A, et al. Cancer and dementia: an exploratory study of the experience of cancer treatment in people with dementia. *Psychooncology* 2016;25:1079–84.
114. Hopkinson JB, Milton R, King A, Edwards D. People with dementia: what is known about their experience of cancer treatment and cancer treatment outcomes? A systematic review. *Psychooncology* 2016;25:1137–46.
115. Robillard JM, Feng TL. When Patient Engagement and Research Ethics Collide: Lessons from a Dementia Forum. *J Alzheimers Dis* 2017;59:1–10.
116. Cooper J. The law and ethics of the use of experimental medication in patients incapable of expressing consent: between a rock and a hard place. *Med Law* 2000;19:189–95.
117. Benson JR. Guardianship in research. *Lancet*. 2001;358:1013–1.
118. Strom T, Naghavi AO, Messina JL, et al. Improved local and regional control with radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;39:48–55.
119. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:341–51.
120. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol* 2016;174:778–85.
121. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, et al. Incidence and Survival for Merkel Cell Carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol* 2014;150:864–9.
122. Zager JS, Messina JL, Glass LF, Sondak VK. Unanswered questions in the management of stage I-III Merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:425–31.
123. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013;49:2565–78.
124. Girschik J, Thorn K, Beer TW, et al. Merkel cell carcinoma in Western Australia: A population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol*. 2011;165:1051–7.
125. Zager JS, Rollison DE, Messina J. Prognostication in Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:665–7.

## Legenden

**Tabelle 1. Immunhistochemie.** Häufig eingesetzte immunhistologische Marker zur Diagnosesicherung eines MCCs, bzw. zum Ausschluss von Differentialdiagnosen.

# in der Mehrzahl der Fälle

### **Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM gemäß der 8. Ausgabe AJCC Klassifikation**

<sup>1</sup> Mikrometastasen wurden nach einer Schildwächterlymphknotenbiopsie oder nach elektiver Lymphadenektomie histopathologisch ausgeschlossen

<sup>2</sup> Der Befund basiert rein auf einer klinischen bzw. bildgebenden Untersuchung; diese kann Inspektion, Palpation und/oder Bildgebung beinhalten

<sup>3</sup> *in transit* Metastasen sind von ihrer Lokalisation definiert als: (1) zwischen Primärtumor und regionalem Lymphabflussgebiet; oder (2) distal des Primärtumors

## Legends

**Table 1. Immunohistochemistry.** Frequently used immunohistological markers to confirm the diagnosis of an MCC or to exclude differential diagnoses.

# in the majority of cases

### **Table 2: TNM according to the 8th edition of the AJCC classification**

<sup>1</sup> Micrometastases were histopathologically excluded after a sentinel lymph node biopsy or after elective lymphadenectomy

<sup>2</sup> The diagnosis is purely based on a clinical or imaging examination; this may include inspection, palpation and / or imaging

<sup>3</sup> *in transit* metastases are defined by their location as: (1) between primary tumor and regional lymph drainage area; or (2) distal to the primary tumor

**Erstveröffentlichung: 12/1997**

**Überarbeitung von: 12/2018**

**Nächste Überprüfung geplant: 12/2021**

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!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**