



Leitlinienimplementierungshilfe

S2k-Leitlinie „Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut)“

AWMF-Registernr. 032-023 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-023.html>)

Das Merkelzellkarzinom (MCC, ICD-O M8247/3) ist ein seltener, maligner, primärer Hauttumor mit epithelialer und neuroendokriner Differenzierung.

Die Ursprungszelle (cell of origin) des MCC ist unbekannt.

Die Tumorzellen teilen viele morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften mit den Merkelzellen der Haut.

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

Die Inzidenz des MCC beträgt ca. 0,13/100.000/Jahr in Europa, und bis zu 1,6/100.000/Jahr in Australien und hat innerhalb der letzten Jahrzehnte bei persistierender hoher Mortalität deutlich zugenommen.

Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Statements:

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

Die pathologische Untersuchung des Schildwächterlymphknotens erlaubt eine genauere Prognoseabschätzung.

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

Starke Empfehlungen:

In ihrer Dignität klinisch nicht klar einzustufende kutane Tumore sollen grundsätzlich biopsiert oder bevorzugt vollständig exzidiert und histologisch untersucht 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.

Starke Empfehlungen:

Die histologische Diagnose eines MCC soll durch immunhistochemische Untersuchungen (CK20, LCA, Melan-A, TTF-1) bestätigt werden.

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

Marker	MCC	Lymphom	Melanom	SCLC
CK 20	+	-	-	-
Neuron-Spezifische Enolase	+ [#]	-	-	+/-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/MART-1 oder S100B	-	-	+	-
Leukocyte common Antigen (LCA)	-	+	-	-
Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)	-	-	-	+

in der Mehrzahl der Fälle

Starke Empfehlungen:

Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik soll eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten beinhalten.

Die Ausbreitungsdiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen soll eine Bildgebung mit Schnittbildverfahren beinhalten.

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

3. Stadieneinteilung

Starke Empfehlung:

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

3. Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung bei Erstdiagnose erfolgt nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer.

Stadium		Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
0		in situ	unauffällige Lymphknoten	keine
I	pathologisch ¹	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten	keine
I	klinisch ²	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	klinisch unauffällige Lymphknoten (keine pathologische Untersuchung)	keine
IIA	pathologisch ¹	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten	keine
IIA	klinisch ²	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	klinisch unauffällige Lymphknoten (keine pathologische Untersuchung)	keine
IIB	pathologisch ¹	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten	keine
IIB	klinisch ²	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	klinisch unauffällige Lymphknoten (keine pathologische Untersuchung)	keine
IIIA		unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	pathologisch detektierte Lymphknotenmetastasen ohne vorherigen klinischen Verdacht	keine
		kein Primärtumor (unknown primary)	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen	keine
IIIB		unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen oder <i>in transit</i> Metastasen ³	keine
IV	klinisch	unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	klinischer Verdacht auf Fernmetastasen
IV	pathologisch	unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	pathologisch bestätigte Fernmetastasen

¹ Mikrometastasen wurden nach einer Schildwächterlymphknotenbiopsie oder nach elektiver Lymphadenektomie histopathologisch ausgeschlossen

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

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

Starke Empfehlungen:

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand durchgeführt werden.

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

Starke Empfehlungen:

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 klinisch fassbaren Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden

Empfehlung:

Bei positivem Schildwächterlymphknoten sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Region durchgeführt werden.

Empfehlung offen:

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

Empfehlung:

Wegen des hohen Risikos eines lokalen Rezidivs auch nach kompletter Resektion sollte eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes erfolgen.

Starke Empfehlung:

Bei Vorliegen prognostisch günstiger Faktoren, Tumordurchmesser ≤ 1 cm, keine Invasion der Lymphgefäße, Tumorlokalisation außerhalb Kopf-Hals-Bereich, Resektionsrand ≥ 1 cm und Immunkompetenz kann gegebenenfalls auf die Bestrahlung des Tumorbettes verzichtet werden.

Empfehlungen:

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.

Beim subklinischen Tumor sollte die Bestrahlung mit einer GD von 50-56 Gy und bei makroskopisch/klinisch vorhandenem Tumor mit ≥ 56 Gy erfolgen.

Statement:

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.

Statements:

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.

Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie sowohl in der Toxizität als auch in der Dauer des Ansprechens überlegen.

Starke Empfehlung:

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.

Empfehlungen:

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.

Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation eine Chemotherapie geprüft werden.

Statement:

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.

Empfehlung:

Im Falle kognitiver Einschränkungen oder einer Demenz 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.

Statement:

Es gibt keine publizierten, wissenschaftlich gesicherten Studiendaten zur Nachsorge von Patienten mit MCC.

Starke Empfehlung:

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 lokoregionären Haut angeleitet werden.

Aktualisierung

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2021

Beteiligte Experten und Fachgesellschaften

Name	Organisation
Becker, J. C.	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Grabbe, S.	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Terheyden, P.	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Gambichler, T.	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Mauch, C.	Arbeitsgemeinschaft Erbliche Tumorerkrankungen
Veith, J.	Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie
Schneider-Burrus, S.	Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Name	Organisation
Höller, U.	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Müller-Richter, U.	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V.
Krause-Bergmann, A.	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen
Klumpp, B.	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
Stang, A.	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
Loquai, C.	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin
Pföhler, C.	<i>Expertin und Autorin der Hintergrundtexte</i>
Ugurel, S.	<i>Expertin und Autorin der Hintergrundtexte</i>
Eigentler, T.	<i>Experte und Autor der Hintergrundtexte</i>
Frerich, B.	<i>Experte und Autor der Hintergrundtexte</i>