

S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom)

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

Jürgen C. Becker, Chalid Assaf, Dirk Vordermark, Sven N. Reske, Jörg Hense, Therese Dettenborn, Oliver Seitz, Stephan Grabbe

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

Statement

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

Das MCC ist ein Karzinom des höheren Alters (mittleres Lebensalter ca. 70 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf/Halsbereich und Extremitäten (je ca. 50 bzw. 30%) und seltener am Körperstamm [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 Onkoge-

nese (Merkelzellpolyomavirus - MCV) des MCC demonstriert werden.

Das MCC stellt einen violett-blau-roten kugeligen Tumor mit glatter glänzender Oberfläche und weicher Konsistenz dar, der rasch wächst. Ulzerationen sind sehr selten und werden erst im Spätstadium beobachtet. Neben den häufigen halbkugeligen oder knotigen Formen kommen aber auch plaqueartige Varianten vor; letztere insbesondere am Stamm. Die typischen klinischen Charakteristika des MCC bzw. der betroffenen Patienten können mit dem Akronym "AEIOU" zusammengefaßt werden: 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 Routine HE-Färbung sind die Zellen ausgesprochen monomorph. Die Tumorzellen sind mittelgroß, zeigen große, gelappte Zellkerne und wenig schwach gefärbtes Zytoplasma. Die Kern-Plasma Relation der Tumorzellen ist verschoben (wenig Zytoplasma bei prominentem, häufig hyperchromatischem Kern). Die Tumorzellen weisen häufig zytoplasmatische Fortsätze auf, aber wenig Zytoplasma. Die Mitose- und Apoptoserate ist meist hoch, Nekrosen sind aber selten. Ultrastrukturell charakteristisch sind die neuroendokrinen Granula (Durchmesser ca. 100 nm).

Wegen der uncharakteristischen Histomorphologie im 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), Thyroidtranscription factor 1 (TTF-1) sowie Chromogranin, Neuron-Spezifische Enolase (NSE) sowie Synapto-

physin. Diese Marker sind notwendig, um ein Melanom, ein Lymphom bzw die kutane Meastase 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. Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist in den meisten Fällen positiv, aber wegen seiner weiten Gewebsverbreitung ein schlechter Marker. Manchmal kommt zusätzlich N-CAM (CD 56) zum Einsatz. Kürzlich wurde die Expression von Huntingtin-interagting Protein 1 (HIP1) als weiterer Hochspezifischer Marker für das MCC beschrieben [9]. Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweis des Merkelzellpolyomavirus für die Diagnostik ist bisher nicht etabliert.

Prognose

Statement

- Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab.
- Die pathologische Untersuchung des Wächterlymphknotens erlaubt eine genauere Stadieneinteilung.
- Ein Großteil der Rezidive tritt während der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung ein.

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab; allerdings zeigen größere epidemiologische Studien auch starke regionale Unterschiede. Die Fünfjahresüberlebensraten für Primärtumore < als 2 cm liegt zwischen 66 und 75%, für Primärtumore > als 2 cm liegt zwischen 50 und 60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52% sowie für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18% [4, 10–12].

Die meisten Rezidive treten während der ersten 2 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 Merkelzellpolyomavirus für die Abschätzung der Prognose wird aktuell noch kontrovers diskutiert [15–18].

Als wesentlicher prognostischer Marker konnte sich der Tumorbefall des Schildwächterlymphknotens etablieren, der mit einer deutlich schlechteren Pro-

gnose einhergeht; umgekehrt ist ein tumorfreier Schildwächterlymphknotens mit einer besseren Prognose assoziiert, so dass Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus einer intermediären Risikogruppe zugeordnet werden müssen [12].

Diagnostik

Empfehlung

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

Empfehlung

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

Empfehlung

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

Empfehlung

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

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

Die Diagnose wird selten klinisch gestellt. Erst mikroskopisch wird der Verdacht auf ein MCC geäußert und durch immunhistochemische Untersuchungen bestätigt. Daran sollten sich Sonographie der drainierenden Lymphknoten, des Abdomens und Röntgenthorax-Untersuchungen anschließen, ggf. sind Schnittbildverfahren in Betracht zu ziehen. Wegen der hohen Frequenz einer lymphogenen Metastasierung erfolgt zur besseren Einschätzung der Prognose in der Regel die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie [12]. Bei V. a. Fernmetastasen sind die entsprechenden bildgebenden Verfahren verschiedener Organe durchzuführen. Eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist wenig geeignet die Ausbreitung zu bestimmen [19]; die Wertigkeit eines DOTATOC-PETs oder eines FDG-PET/CTs ist bisher noch nicht endgültig abschätzbar,

Tabelle 1: Immunhistochemie

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

^ain der Mehrzahl der Fälle

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 und Tabelle 3 zusammengefasst [12, 24].

Operative Therapie

Empfehlung

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

Empfehlung

Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und zur besseren Einschätzung der Prognose soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Wächterlymphknotenbiopsie erfolgen. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten sollte eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Region durchgeführt werden.

Empfehlung

►Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion erfolgen.
►Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung, im Zweifel mit anschließender diagnostischer Lymphadenektomie erfolgen.
►Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphadenektomie der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden.
►Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann im Einzelfall dann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen ist die vollständige chirurgische Exzision als Basistherapie anzusehen. Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven, die in der Regel auf subklinische Satellitenmetastasen zurückzuführen sind, sollte möglichst ein Sicherheitsabstand von 2 cm angestrebt werden [24–27]. In besonderen Lokalisation, wo in Abwägung der Gesamtsituation nur ein geringerer Sicherheitsabstand möglich ist, sollte diesem Umstand durch eine entsprechende lückenlose histologische Darstellung der Schnitttränder 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 des 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

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach Lemos [12]

T		N		M	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden	N0	keine Lymphknoten-Metastasen ^a	M0	Keine Fernmetastasen
Tis	Primärtumor in-situ	cN0	Lymphknoten-Metastasen klinisch nicht nachweisbar ^a	M1	Fernmetastasen
T1	Primärtumor <2cm	cN1	Lymphknoten-Metastasen klinisch nachweisbar ^a	M1a	Haut, Weichteil, Lymphknoten
T2	Primärtumor >2cm und ≤ 5 cm	pN0	Lymphknoten histopathologisch tumorfrei	M1b	Lunge
T3	Primärtumor >5cm	pNx	Lymphknoten histopathologisch nicht untersucht	M1c	Alle anderen Organmetastasen
T4	Primärtumor infiltriert Knochen, Muskel, Faszie oder Knorpel	N1a	Mikrometastasen ^b		
		N1b	Makrometastasen ^c		
		N2	in-transit-Metastasen ^d		

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

^bMikrometastasen werden nach Sentinel-Node-Biopsie oder elektiver Lymphadenektomie befundet

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

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

Tumorgröße oder anderen Charakteristika abhängig gemacht werden sollte wird kontrovers diskutiert; die Mehrzahl der publizierten Arbeiten finden aber auch bei kleinen Tumoren so häufig einen metastatischen Befall des Lymphknotens, daß für alle Patienten eine Empfehlung zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie ausgesprochen wurde [12, 24, 29–32]. Wegen der sehr hohen lymphogenen Metastasierungsrate von MCC im Kopf-Hals-Bereich sollte, sofern keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wird, hier eine funktionelle Neckdissektion erwogen werden. Bei einen positiven Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte eine therapeutischen 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 cervikale Lymphknotendissektion 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 Radiotherapie als Alternative erwogen werden [35–39].

Für Merkelzellkarzinome im Stadium der Fernmetastasierung wird eine chirurgische Intervention

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Lemos [12]

0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIC	T4	N0	M0
IIIA	jedes T	N1a	M0
IIIB	jedes T	N1b/N2	M0
V	jedes T	jedes N	M1

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 ≥ 50 Gy (Primärtumorregion) bzw. 50 Gy (Lymphabflußregion) mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünf Mal wöchentlich eingesetzt werden.
- Bei makroskopisch vorhandenem Tumor (Primärtumor, Lokalrezidiv, Metastase) soll eine Gesamtdosis von ≥ 55 Gy verabreicht werden.

Retrospektive Analysen zeigen, dass die hohe lokale Rezidivrate nach alleiniger R0-Operation des Primärtumors durch eine kombinierte lokoregionäre adjuvante Strahlenbehandlung (Exzisionsnarbenumgebung mit 3 cm Sicherheitsabstand sowie der regionäre Lymphknotenstation) deutlich gesenkt wird [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 Reduk-

tion 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 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 Radiotherapie als Alternative erwogen werden [35–39].

Als erforderliche Gesamtdosis werden in der adjuvanten Situation ≥ 50 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy fünf Mal wöchentlich betrachtet. In der aktuellen Literatur wurde überwiegend die höhere Dosisstufe berichtet, ohne aber eine deutliche weitere Verbesserung der Lokalkontrolle zu belegen [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 ≥ 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 Rezidiv-freien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.

Empfehlung

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

Chemotherapie

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

Es wurden in der Vergangenheit oft Schemata gewählt, die in der Behandlung des SCLC etabliert sind. So zählen u.a. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Zweifach-seltener Dreifachkombination zu den wirksamen systemischen Behandlungsmöglichkeiten. Bei Einsatz von Kombinationstherapien lassen sich zwar relativ hohe Remissionsraten von bis zu 70% erzielen, wegen der im allgemeinen kurzen Remissionsdauer führt dies aber zu keiner wesentlichen Verlängerung des Überlebens (Medianes Überleben 8 Monate); dauerhafte Heilungen lassen sich in diesem Tumorstadium nicht erreichen [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 sequentielle Monochemotherapien. Als gut verträgliche Monotherapeutika stehen Etoposid oder Anthrazykline, z. B. liposomal verkapseltes Do-

xorubicin, 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 MCCs und dem hohen Einfluß des Immunsystems auf den Verlauf der Erkrankung besitzen immunmodulierenden Ansätze aber eine hohe Attraktivität. In Kasuistiken wurde der erfolgreiche Einsatz von Tumornekrosefaktor- α , Interferonen, anti-CD56-Antikörpern oder Vakzinen berichtet [2]. Größere Fallserien oder prospektive Studien wurde aber bisher nicht berichtet. Über den Wert einer Behandlung mit Somatostatinanaloga (Octreotid, Pasireotide) wurde in kleinen Fallserien oder Kasuistiken widersprüchlich berichtet [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 Merkelzell-Karzinoms.

Empfehlung

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

Bis heute existieren keine wissenschaftlich gesicherten Studien zur Nachsorge des Merkelzell-Karzinoms [50]. An den meisten deutschsprachi-

gen dermatologischen Kliniken erfolgt wegen der bekannten Gefahr von Lokalrezidiven oder regionären Lymphknotenmetastasen innerhalb der ersten 2 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 5 Jahre, da in diesem Zeitraum die überwiegende Zahl der Rezidive auftritt [4, 11, 13, 24, 50].

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.

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

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

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

Literatur

1. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz A und Henson D. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of Cutaneous Pathology* 2010;37:20–27.
2. Schrama D und Becker J. Merkel cell carcinoma-pathogenesis, clinical aspects and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011;25:1121–1129.
3. Agelli M, Clegg L, Becker J und Rollison D. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Current Problems in Cancer* 2010;34:14–37.
4. Reichgelt BA und Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *European Journal of Cancer* 2011;47:579–585.
5. Zwald FO und 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65:253–261, quiz.
6. Heath M, Jaimes N, Lemos B u. a. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:375–381.
7. Andea A, Coit D, Amin B und Busam K. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008;113:2549–2558.
8. Sidiropoulos M, Hanna W, Raphael SJ und Ghorab Z. Expression of TdT in Merkel cell carcinoma and small cell lung carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology* 2011;135:831–838.
9. Ames H, Bichakjian C, Liu G u. a. Huntingtin-interacting protein 1: a Merkel cell carcinoma marker that interacts with c-Kit. *The Journal of Investigative Dermatology* 2011;131:2113–2120.
10. Fields R, Busam K, Chou J u. a. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Annals of Surgery* 2011;254:465–473, 465–473.

11. Girschik J, Thorn K, Beer T, Heenan P und Fritsch L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *The British Journal of Dermatology* 2011;165:1051–1057.
12. Lemos B, Storer BE, Iyer JG u. a. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010;63:751–761.
13. Zager JS, Rollison DE und Messina J. Prognostication in Merkel cell carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2011;11:665–667.
14. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR u. a. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1539–1546.
15. Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, Preiss L und Ayers LW. Merkel cell carcinoma subgroups by Merkel cell polyomavirus DNA relative abundance and oncogene expression. *International Journal of Cancer* 2010;126:2240–2246.
16. Handschel J, Müller D, Depprich R u. a. The new polyomavirus (MCPyV) does not affect the clinical course in MCCs. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;39:1086–1090.
17. Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M u. a. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *The Journal of Investigative Dermatology* 2011;131:1631–1638.
18. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T und Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:938–945.
19. Bichakjian C, Lowe L, Lao C u. a. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1–12.
20. Concannon R, Larcos G und 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010;62:76–84.
21. Golan H, Volkov O, Linchinsky O und Melloul M. FDG-PET imaging in Merkel cell carcinoma - value of head-to-toe scan. *Nuclear Medicine Review* 2005;8:135–136.
22. Peloschek P, Novotny C, Mueller-Mang C u. a. Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *European Journal of Radiology* 2010;73:317–323.
23. Rice SL, Roney CA, Daumar P und Lewis JS. The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals in oncology. *Seminars in Nuclear Medicine* 2011;41:265–282.
24. Assouline A, Tai P, Joseph K, Lian JD, Krzisch C und Yu E. Merkel cell carcinoma of skin-current controversies and recommendations. *Rare tumors* 2011;3:e23.
25. Gonzalez R, Padhya T, Cherpelis B u. a. The surgical management of primary and metastatic Merkel cell carcinoma. *Current Problems in Cancer* 2010;34:77–96.
26. Kukko H, Böhling T, Koljonen V u. a. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *European Journal of Cancer* 2012;48:737–742.
27. Poulsen M, Round C, Keller J, Tripcony L und Veness M. Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb—a review of 60 cases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;76:393–397.
28. Levy RM und Hanke CW. Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010;28:269–274.
29. Fields RC, Busam K, Chou J u. a. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18:2529–2537.
30. Howle JR, Hughes TM, Gebiski V und Veness MJ. Merkel cell carcinoma: an Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;67:33–40.
31. Schwartz JL, Griffith KA, Lowe L u. a. Features predicting sentinel lymph node positivity in Merkel cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1036–1041.
32. Stokes JB, Graw KS, Dengel LT u. a. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3772–3777.

33. Hoetzenecker W, Guenova E, Böttinger TU, Häfner HM und Breuninger H. Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head. *European Journal of Dermatology* 2011;21:354–358.
34. Pellitteri PK, Takes RP, Lewis James S J u. a. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck* 2012;34:1346–1354.
35. Fang C, Lemos B, Douglas J, Iyer J und Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:1783–1790.
36. Koh CSL und Veness MJ. Role of definitive radiotherapy in treating patients with inoperable Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience and a review of the literature. *The Australasian Journal of Dermatology* 2009;50:249–256.
37. Pape E, Rezvoy N, Penel N u. a. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65:983–990.
38. Rao NG. Review of the role of radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Current Problems in Cancer* 2010;34:108–117.
39. Veness M, Foote M, Gebiski V und Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;78:703–709.
40. Henness S und Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Current Opinion in Oncology* 2008;20:280–286.
41. Clark J, Veness M, Gilbert R, O'Brien C und Gullane P. Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head & Neck* 2007;29:249–257.
42. Ghadjar P, Kaanders J, Poortmans P u. a. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81:e583–591.
43. Veness MJ. Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:7235–7238.
44. Jouary T, Leyral C, Dreno B u. a. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Annals of Oncology* 2012;23:1074–1080.
45. Foote M, Harvey J, Porceddu S u. a. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;77:677–684.
46. Wobser M, Kürzinger N, Ugurel S, Bröcker EB und Becker JC. Therapy of metastasized Merkel cell carcinoma with liposomal doxorubicin in combination with radiotherapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2009;7:521–525.
47. Fakiha M, Letertre P, Vuillez J und Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2010;6:382–384.
48. Davids M, Davids M, Charlton A u. a. Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:e97–100.
49. Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ und Dreno B. Treatment of a multicentric Merkel cell carcinoma using imatinib. *European Journal of Dermatology* 2011;21:1009–1010.
50. Fields R, Busam K, Chou J u. a. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2012;118:3311–3320.
51. Mehnert A, Petersen C und Koch U. Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2003;12:77–84.
52. Holland J, Andersen B, Breitbart W u. a. Distress management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010;8. PMID: 20410337:448–485.
53. Loscalzo M, Clark KL und Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psycho-oncology* 2011;20:455–462.

Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Becker
Abteilung für Allgemeine Dermatologie
Universitäts-Klinik für Dermatologie und Venerologie
LKH-Universitätsklinikum Graz
Auenbruggerplatz 8
A-8036 Graz
Österreich
juergen.becker@meduni-graz.at

Priv.-Doz. Dr. med. Chalid Assaf
Klinik für Dermatologie
HELIOS Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40

47805 Krefeld

chalid.assaf@helios-kliniken.de

Professor Dr. med. Dirk Vordermark
Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Dryanderstrasse 4
06110 Halle (Saale)
Strahlentherapie@uk-halle.de

Professor Dr. med. Sven Norbert Reske
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
sven.reske@uniklinik-ulm.de

Dr. med. Jörg Hense
Innere Klinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55
45122 Essen
joerg.hense@uni-essen.de

Dr. med. Therese Dettenborn
Abteilung für Plastische Chirurgie
Fachklinik Hornheide für Tumoren und Wiederherstellung an Gesicht und Haut an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster
Dorbaumstrasse 300
48157 Münster

Dr. med. Dr. med. dent. Oliver Seitz
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Klinikum und Fachbereich Medizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt/Main

Professor Dr. Stephan Grabbe
Universitäts-Hautklinik Mainz
Langenbeckstrasse 1
55131 Mainz
stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de

Verfahren zur Konsensbildung

Leitlinienkoordination

Professor Dr. Stephan Grabbe
Universitäts-Hautklinik Mainz
Langenbeckstrasse 1
55131 Mainz
stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de

März 2012; Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2015

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter <http://www.krebsgesellschaft.de>, <http://www.ado-homepage.de> und unter <http://www.awmf.org> veröffentlicht.