

S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom – Update 2022[#]

S2k - Guideline - Merkel cell carcinoma [MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin] - Update 2022[#]

Kurztitel: S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom - Update 2022

Short title: S2k-Guideline Merkel Cell Carcinoma - Update 2022

Jürgen C. Becker[§], Translational Skin Cancer Research [TSCR], Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung [DKTK], Partnerstandort Essen; Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen; Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Ambros J. Beer, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Viola K. DeTemple, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie, Johannes Wesling Klinikum Minden

Thomas Eigentler, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Universitätsmedizin Berlin

Michael Flaig, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU Klinikum München

Thilo Gambichler, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum

Stephan Grabbe, Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz

Ulrike Höller, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Berlin

Bernhard Klumpp, Radiologie, Rems-Murr-Kliniken Winnenden

Albrecht Krause-Bergmann, Klinik für Plastische-, Ästhetische- und Handchirurgie, Klinikum Gütersloh

Stephan Lang, Hals-Nasen-Ohren-Klinik am Universitätsklinikum Essen

Claudia Pföhler, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Christian Posch, Hautklinik Campus Biederstein; Technische Universität München

Peter Schlattmann P, Medizinische Statistik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Jena

Sylke Schneider-Burrus, Klinik für Dermatochirurgie, Havelklinik, Berlin

Jan Ter-Nedden, Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., Hamburg

Patrick Terheyden, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Kai Thoms, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Universitätsmedizin Göttingen

Peter Vogt, Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Dirk Vordermark, Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Halle
Selma Ugurel, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie;
Universitätsklinikum Essen

Korrespondenz an: Prof. Dr. Dr. Jürgen C. Becker, Translational Skin Cancer
Research [TSCR], Klinik für Dermatologie und Westdeutsches Tumorzentrum [WTZ],
Universitätsmedizin Essen; Universitätstrasse 1, 45141 Essen, Deutschland, Telefon
+49 201 183 6727, E-Mail: j.becker@dkfz-heidelberg.de

#Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der S2k-Leitlinie von
2018. Textpassagen, für die keine inhaltlichen Änderungen erforderlich waren,
wurden zum Teil unverändert übernommen. 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 Merkel-Zellen der Haut. Die Ursprungszelle (*cell of origin*) des MCC ist dennoch unklar. Das MCC imponiert klinisch als ein rötlich bis violett farbiger kugelig-er Tumor mit glatter glänzender Oberfläche und weicher bis prall-elastischer Konsistenz, der in der Regel ein schnelles Wachstum aufweist. Spontane, häufig auch komplette Regressionen des Tumors werden beobachtet. Diese wahrscheinlich immunologisch-vermittelten Regressionen erklären die Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur Lymphknoten- oder Fernmetastasen gefunden werden und warum der Tumor auch in weit fortgeschrittenen Stadien sehr gut auf immunmodulierende Therapien anspricht. Aufgrund seiner Aggressivität, der in der Regel gegebenen Indikation zur Schildwächterlymphknotenbiopsie, der zu evaluierenden Indikation adjuvanter Therapien, sowie der Komplexität der notwendigen Diagnostik sollte das Vorgehen bereits bei Erstdiagnose durch ein 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 many morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural features with cutaneous Merkel cells. Nevertheless, the cell of origin of MCC is unclear. MCC appears clinically as a reddish to purple spherical tumor with a smooth shiny surface and a soft to turgid elastic consistency, usually showing rapid growth. Spontaneous and often complete regressions of the tumor are observed. These likely immunologically-mediated regressions explain the cases in which only lymph node or distant metastases are found at the time of initial diagnosis and why the tumor responds very well to immunomodulatory therapies even at advanced stages. Due to its aggressiveness, the usually given indication for sentinel lymph node biopsy, the indication of adjuvant therapies to be evaluated, as well as the complexity of the necessary diagnostics, the clinical management should already be determined by an interdisciplinary tumor board at the time of initial diagnosis.

1. Allgemeines

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das MCC ist ein Karzinom des höheren Lebensalters (mittleres Alter bei Diagnosestellung ca. 75 Jahre) mit bevorzugter Lokalisation im Kopf/Halsbereich und an den distalen Extremitäten (jeweils ca. 50% bzw. 30% der Fälle) [1]. Die seit den 1990er Jahren zunehmende MCC-Inzidenz kann auf veränderte Umweltrisikofaktoren, eine alternde Bevölkerung und verbesserte Diagnosemöglichkeiten zurückgeführt werden; es deuten aber neuere Studien auf eine Stabilisierung der Inzidenz in jüngerer Zeit hin [2]. Somit hat die zunehmende Erkennung von MCC durch verbesserte Diagnostik und die Sensibilisierung für die Krankheit einen nachlassenden Einfluss auf die Inzidenz, während Veränderungen in der alternden Bevölkerung weiterhin für die steigende Inzidenz verantwortlich sind. Derzeit beträgt die Inzidenz des MCC ca. 0,2-0,3/100.000/Jahr in Europa, 0,66/100.000 in den USA und bis zu 1,6/100.000/Jahr in Australien. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen [2,3].

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, dass UV-Exposition ein bedeutsamer Risikofaktor des MCC ist. Hierzu gehören: (i) die Assoziation zwischen geographischer Lokalisation näher zum Äquator und der Inzidenz [3]; (ii) das MCC tritt am häufigsten an UV--exponierten Arealen der Haut [Kopf, Hals, Nacken] auf; (iii) eine Untergruppe von MCCs zeigt ein Mutationsprofil wie es für eine Auslösung durch UV-Strahlung typisch ist [4], und (iv) Patienten mit MCC haben gehäuft eine Vorgeschichte anderer UV-assoziiierter Hautkrebserkrankungen [5]. Im Jahr 2008 wurde die Assoziation mehr als der Hälfte aller MCCs mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) beschrieben; im Jahr 2010 wurde die Abhängigkeit von MCPyV+ MCC-Zellen von der Expression der durch MCPyV-kodierten, transformierenden T-Antigenen erkannt [6,7].

Neben der UV-Exposition stellt eine iatrogene oder krankheitsbedingte Immunsuppression, wie z.B. bei Organtransplantatierten oder Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung und im weiteren auch einen ungünstigeren Verlauf des MCC dar [8-10].

Sowohl die virale als auch die UV-assoziierte Karzinogenese gehen mit einer hohen Immunogenität einher, die durch die spontanen, häufig auch kompletten Regressionen des Tumors bestätigt wird [11]. Diese wahrscheinlich immunologisch-vermittelten

Regressionen erklären auch die Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur Lymphknoten- oder Fernmetastasen gefunden werden und warum der Tumor auch in weit fortgeschrittenen Stadien sehr gut auf immunmodulierende Therapien anspricht [12].

1.2 Prognose

Statement	Zustimmung*
Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab.	↑↑
Die histopathologische Untersuchung des Schildwächterlymphknotens erlaubt eine genauere Prognoseabschätzung.	↑↑
Ein Großteil der Rezidive tritt während der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung auf.	↑↑
Lokalisation und Zahl betroffener Organsysteme von Fernmetastasen beeinflussen die Überlebenswahrscheinlichkeit.	↑↑

* ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Das MCC ist durch eine stadienhafte Progression gekennzeichnet, d. h. lokoregionale Metastasen treten in der Regel vor Fernmetastasen auf. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstdiagnose auf [13].

Das Fünfjahresüberleben (alle Stadien) wird mit 50 - 60% [14,15] angegeben; wobei aber bis heute Daten von bevölkerungsbezogenen Registern fehlen und bei den klinische Register ein *reference center bias* nicht ausgeschlossen werden kann [16]. Unumstritten hängt aber die Prognose des MCC stark vom Stadium der Erkrankung ab. Für Patienten mit Primärtumoren mit einem Durchmesser <2 cm liegt das Fünfjahresüberleben bei 63-75%, für Primärtumoren mit einem Durchmesser >2 cm bei 35-60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen 27-52%, und für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 13-18% [2,15,17-20]. Daher ist es nicht überraschend, dass Tumorbefall des Schildwächterlymphknotens ein wesentlicher prognostischer Parameter ist, der mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht; da umgekehrt ein tumorfreier Schildwächterlymphknoten mit einer besseren Prognose assoziiert ist, werden Patienten mit nicht durch Schildwächterlymphknotenbiopsie gesicherten Lymphknotenstatus in der aktuellen Stadieneinteilung der AJCC einer intermediären Risikogruppe zugeordnet [21,22]. Zusätzlich wird der Anzahl an befallenen Lymphknoten bzw. dem Lymphknoten-Ratio (*lymph node ratio*; LNR: Anteil positiver an untersuchten

Lymphknoten) eine prognostische Bedeutung zugeschrieben. Patienten mit einer LNR im oberen Quartil haben ein schlechteres Fünfjahresüberleben als Patienten mit einem LNR im unteren Quartil (20 % versus 60 %) [23].

Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Prognose von der Zahl und Lokalisation vorhandener Fernmetastasen beeinflusst, hier scheint insbesondere die Zahl der betroffenen Organsysteme relevant zu sein. Das Muster der Lokalisation von Fernmetastasen des MCC unterscheidet sich deutlich von dem des Melanoms. Der Ort der betroffenen Organe scheint von der Lokalisation des Primärtumors beeinflusst werden, zum Beispiel haben Patienten mit MCC im Kopf/Hals-Bereich vergleichsweise häufiger Metastasen in der Leber als Patienten mit Tumoren an den unteren Extremitäten [24]. Neben diesen Faktoren zeigten retrospektive Studien noch folgende weitere ungünstige prognostische klinische Faktoren auf: männliches Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors in der Kopf-Hals-Region, sowie eine relevante Immunsuppression [21].

Zu den histologischen Merkmalen von Tumoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, gehören Tumordicke (≥ 5 mm), Invasion von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen sowie eine unscharfe Begrenzung. Auch die Quantifizierung der CD8[+]-Tumor-infiltrierenden Lymphozyten wurde als zusätzlicher relevanter Marker für die Vorhersage des Patientenergebnisses identifiziert [25-27]. Darüber hinaus erscheint die Diversität des T-Zellinfiltrates – gemessen am T-Zellrezeptor-Repertoire - nicht nur ein prognostischer, sondern auch ein prädiktiver Biomarker für eine Immuntherapie zu sein [28,29]. Der Wert des histologischen Subtyps (trabekulär, kleinzellig, intermediär) und der Form der Karzinogenese (viral oder UV-assoziiert) sind für die Abschätzung der Prognose sind noch unklar [30-33]

2. Diagnostik

Empfehlung	Stärke*	Zustimmung**
In ihrer Dignität klinisch nicht klar einzustufende kutane Tumore sollen bevorzugt vollständig exzidiert und histologisch untersucht werden. Sollte eine komplette Exzision nicht möglich sein, soll grundsätzlich eine Biopsie mit histologischer Untersuchung erfolgen.	↑↑	↑↑

Neben der Inspektion des Tumors selbst soll die Erstuntersuchung auch die Inspektion des gesamten Hautorgans sowie die Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen umfassen.	↑↑	↑↑
Die histologische Diagnose eines MCC soll durch schrittweise immunhistochemische Untersuchungen bestätigt werden bzw. Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.	↑↑	↑↑
Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik soll eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten beinhalten.	↑↑	↑↑
Es soll eine Ausbreitungsdiagnostik mit Schnittbildverfahren zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.	↑↑	↑↑
Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung soll bei klinischer und bildgebender N0/M0-Situation eine Schildwächterlymphknoten-Biopsie [SLNB] erfolgen.	↑↑	↑↑
Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung - im Kopf-Hals-Bereich aufgrund aberranter Lymphabflusswege eine Schnittbildgebung - anschließend eine diagnostische Lymphknotendisektion oder ggf. eine Punktionszytologie erfolgen.	↑↑	↑↑

* ↑↑ Starke (,soll'), ↑ normale (,sollte'), ↔ offene (,kann') Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

2.1. Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik

Die bevorzugte Lokalisation des MCC ist die chronisch sonnengeschädigte Haut der Kopf-Hals-Region [mehr als die Hälfte der Fälle] und der distalen Extremitäten (ein Drittel der Fälle). Stammnahe Extremitäten, Rumpf und anogenitale Regionen sind in weniger als 10 % der Fälle betroffen. Es entwickelt sich rasch, in der Regel über Wochen bis wenige Monate, als asymptomatischer, prall-elastischer, rötlich-violetter Tumor mit glatter, meist glänzender Oberfläche; eine Ulzeration ist relativ selten, Satellitenmetastasen finden sich häufiger. Neben der am häufigsten vorkommenden knotigen Form treten selten auch Plaque-artige Varianten auf; diese finden sich vor allem am Rumpf und den proximalen Extremitäten.

Das klinische Erscheinungsbild des knotigen MCC ergibt sich aus der Tatsache, dass der Tumor in der Regel halbkugelförmig in die Tiefe wächst, so dass die intakte Epidermis gedehnt wird. Die Tumore weisen gelegentlich Teleangiektasie auf, so dass die Primärtumore leicht mit Basalzellkarzinomen verwechselt werden können. Insgesamt ist das klinische Bild des MCC nicht eindeutig und kann mit einer Reihe von

gutartigen (Zysten, Lipome, Dermatofibrome und vaskuläre Läsionen) oder bösartigen Erkrankungen (BCC, Lymphome, Sarkome und Hautmetastasen) verwechselt werden.

Aufgrund dieses unspezifischen klinischen Erscheinungsbildes kann die Diagnose eines MCC nur selten sicher rein klinisch gestellt werden und muss daher mittels feingeweblichen Untersuchung unter Berücksichtigung immunhistochemischer Färbungen bestätigt werden. Nach Diagnosestellung sollte nachdem eine fassbare lymphogene Metastasierung und darüber hinaus Fernmetastasierung ausgeschlossen worden ist (siehe 2.3), aufgrund der hohen Zahl von okkulten Lymphknotenmetastasen zur besseren Einschätzung der Prognose und der Notwendigkeit für weitere Maßnahmen die Durchführung einer Schildwächterlymphknoten-Biopsie erfolgen [22,34,35].

Serologische Marker wie z.B. die Neuronenspezifische Enolase (NSE) oder Chromogranin A (CgA) konnten sich bisher nicht etablieren, um die Tumorlast oder den MCC Progress ausreichend präzise vorherzusagen [36-38]. 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. Es wurde eine Reihe von vielversprechenden, aber noch experimentell Alternativen berichtet: Über 80% der Patienten mit einem MCPyV-assoziierten MCC bilden Antikörper gegen die viralen Onkoproteine. Unter Therapie abfallende Antikörpertiter korrelieren mit einem positiven Verlauf und steigende Antikörpertiter können einem Tumorezidiv vorausgehen [39-42]. Die Präsenz von zirkulierende Tumorzellen [43] oder Serum-Level der zellfreien mircoRNA miR-375 korrelieren mit der Tumorlast und könnten so zur Einschätzung des Therapieansprechen dienen [44]. Ein routinemäßiger Einsatz dieser Methoden kann derzeit jedoch noch nicht empfohlen werden.

2.2. Feingewebliche Diagnostik

Aus histologischer Sicht ist das MCC ein primärer bösartiger Tumor der Haut, der sowohl eine epitheliale als auch eine neuroendokrine Differenzierung aufweist. Der Befund der histologische Diagnostik des MCC sollte neben der Ausdehnung des Tumors, des Wachstumsmusters (nodulär oder infiltrativ), der Angabe einer evtl. (Lymph-) Gefäßinvasion und des R-Status eine sichere Abgrenzung gegenüber anderen Tumorentitäten beinhalten. Dabei ist neben der Abgrenzung gegenüber

anderen kleinzelligen Tumoren der Haut, wie z.B. dem Melanom und Lymphomen, insbesondere auch die Abgrenzung gegenüber kutaner Metastasen kleinzelliger Karzinome, insbesondere des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) wichtig.

Bei der mikroskopischen Untersuchung infiltrieren die Tumorzellen fast immer die Dermis und das subkutane Gewebe; eine Verbindung mit der darüber liegenden Epidermis findet sich nicht immer, obwohl auch Verbindungen mit Adnexen beobachtet werden können. Epidermotrope MCC werden aber berichtet [45]. Viele MCCs weisen eine lymphatische und vaskuläre Invasion auf, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen [46]. Zu den klassischen Merkmalen von MCC-Zellen gehören ein hohes Nukleozytoplasma-Verhältnis, wenig Zytoplasma, ein runder Zellkern (*small blue round cell tumors*) mit häufigen Kernaussparungen und feinem, blasenförmigem Chromatin (so genanntes *salt-and-pepper* Muster). Ultrastrukturell charakteristisch sind die neuroendokrinen Granula (Durchmesser ca. 100 nm). Mitosezahlen und großflächige Nekrosen sind häufig und spiegeln die Aggressivität des Tumors wider.

Wegen der relativ wenig charakteristischen Histomorphologie des MCC sind zur definitiven Diagnostik immunhistochemische Färbungen indiziert [46]. In einem ersten Schritt kann bei morphologisch typischem MCC eine Bestätigung der Diagnose mittels Nachweis von Zytokeratin 20 (CK20), welches sich typischerweise in perinukleären Granula findet, und durch ein Fehlen von Thyroid-transcription factor 1 (TTF-1) der Ausschluss einer SCLC Metastase erreicht werden. Bei morphologisch untypischem Befund oder fehlender Expression bzw. atypischem Färbemuster von CK20 sollten weitere Marker eingesetzt werden: Pancytokeratin (z.B. AE1/3) mit typisch punktförmiger zytoplasmatischer Positivität oder weitere neuroendokrine Marker wie Chromogranin A, Neuronenspezifische Enolase (NSE), Synaptophysin, INSM1 oder N-CAM (CD56) [46,47]. Es sollte beachtet werden, dass MCC-Tumorzellen häufig Marker exprimieren, die auch bei hämatologischen (PAX5 [B-Zell-spezifisches aktivierendes Protein] und TdT [terminale Desoxynukleotidyltransferase]) und Weichteilmalignomen beobachtet werden. Die Wertigkeit des molekularbiologischen oder immunhistochemischen Nachweises von MCPyV für die Diagnosestellung ist unklar [48]. Eine optimale immunhistochemische Markerkombination zur Diagnostik eines MCC ist bisher nicht evidenzbasiert ermittelt worden. In Tabelle 1 finden sich häufig eingesetzte Marker unter anderem auch zur Abgrenzung zu anderen *small blue round cell tumors*.

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

2.3 Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose

Bereits bei der Primärdiagnose besteht bei bis zu einem Drittel der Patienten eine klinisch fassbare oder okkulte lymphogene Metastasierung [34,49-51]. Daher ist bei Primärdiagnose eine lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik mittels Lymphknoten-sonographie oder Schnittbildgebung unerlässlich. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der Computertomographie für die Detektion von Lymphknotenmetastasen erscheint die 18F-FDG PET/CT oder PET/MRT hier vorteilhaft zu sein. Der Einsatz der SPECT/CT zusätzlich zur planaren Szintigrafie konnte die Detektionsrate von betroffenen Wächterlymphknoten beim Melanom erhöhen, ob dies auch für das MCC gilt, ist noch nicht geklärt [52]. Nachdem eine fassbare Metastasierung ausgeschlossen wurde, sollte eine Schildwächterlymphknotenbiopsie erfolgen. Die hohe Inzidenz einer im Verlauf aufgetretenen lymphogenen Metastasierung trotz negativen Wächterlymphknotens - von bis zu 17% - weist auf häufige falsch negative Ergebnisse der Wächterlymphknotenbiopsie hin [23,34,51].

Bei einer hämatogenen Fernmetastasierung sind neben Haut und Weichteilen vorwiegend Knochen, Lunge, Leber und nur selten das ZNS betroffen [50]. Dies macht eine diagnostische Abdeckung des gesamten Körperstammes und - aufgrund der häufigen Primärlokalisation – des Kopf-Hals-Bereichs mittels Schnittbildverfahrens erforderlich. Höhere Sensitivität für Knochenmetastasen bieten 18F-FDG PET-CT oder -MRT [53]. Der Nutzen einer Magnetresonanztomographie des Neurocraniums bei neurologisch asymptomatischen MCC-Patienten, selbst bei fortgeschrittener Erkrankung, scheint aber gering zu sein [54].

Die Wertigkeit des Somatostatinrezeptor-(SSTR)-PETs in der Ausbreitungsdiagnostik des MCC ist bisher noch nicht endgültig abschätzbar, insbesondere wurde ein Vorteil gegenüber dem 18F-FDG-PET bisher nicht systematisch überprüft [55-58]. Ein möglicher Zusatznutzen des SSTR-PET liegt aber in einer besseren Detektion von Hirnmetastasen sowie der Beurteilung der Möglichkeit einer Radionuklidtherapie mit SSTR-spezifischen Radiotherapeutika (Theranostik) [55,59,60]

3. Stadieneinteilung

Empfehlung	Stärke*	Zustimmung**
Die postoperative Stadieneinteilung soll nach der TNM-Klassifikation der AJCC [8. Ausgabe] erfolgen.	↑↑	↑↑

* ↑↑ Starke (,soll'), ↑ normale (,sollte'), ↔ offene (,kann') Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Das AJCC-Staging-System basiert auf 4700 MCC-Fällen aus der National Cancer Database (NCDB) und definiert 4 wesentliche prognostische Stadien. Das Stadium wird durch Eigenschaften des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt (Tabelle 2; <http://www.uicc.org/resources/tnm>) [21]. Die Stadien I bis III sind weiter unterteilt; insbesondere wird unterschieden, ob die drainierenden Lymphknoten histopathologisch untersucht wurden oder nicht.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass NCDB-Datensatz keine Berechnung des krankheitsspezifischen Überlebens erlaubt, was bei überwiegend betroffenen älteren Menschen mit z.T. ausgeprägten Komorbiditäten, eine deutliche Einschränkung darstellt. In einer rezenten Studie wurden das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben von 409 Patienten analysiert, das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 70 %, während das 5-Jahres-krankheitsspezifische Überleben 84 % betrug [16].

**Tabelle 2: Prognostische Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe AJCC Klassifikation
(A) Klinische Einteilung (cTNM)**

Stadium	Primärtumor	T	Regionäre Lymphknoten	N	Fernmetastasen	M
0	in situ	Tis	unauffällige Lymphknoten	N0	keine	M0
I	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T1	klinisch unauffällige Lymphknoten ¹ [keine pathologische Untersuchung]	cN0	keine	M0
IIA	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T2-3	klinisch unauffällige Lymphknoten ¹ [keine pathologische Untersuchung]	cN0	keine	M0
IIB	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	T4	klinisch unauffällige Lymphknoten ¹ [keine pathologische Untersuchung]	cN0	keine	M0
III	unabhängig von Primärtumor	T0-4 ²	Lymphknotenmetastasen und/oder <i>in transit</i> Metastasen	N1-3	keine	M0
IV	unabhängig von Primärtumor	T0-4 ²	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	N0-3	Fernmetastasen	M1

(B) Pathologisch/klinische Einteilung (pTNM)

Stadium	Primärtumor	T	Regionäre Lymphknoten	N	Fernmetastasen	M
0	in situ	Tis	unauffällige Lymphknoten	N0	keine	M0
I	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T1	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIA	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T2-3	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIB	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	T4	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIIA	unabhängig von Primärtumor	T1-4	pathologisch detektierte Lymphknotenmetastasen ohne vorherigen klinischen Verdacht	N1sn N1a	keine	M0
	kein Primärtumor [unknown primary]	T0	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Metastase in einem Lymphknoten	N1b	keine	M0
IIIB	unabhängig von Primärtumor	T1-4	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen oder <i>in transit</i> Metastasen	N1b-3	keine	M0
IV	unabhängig von Primärtumor	T0-4 ²	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	N0-3	Fernmetastasen	M1

¹ Der Befund basiert rein auf einer klinischen bzw. bildgebenden Untersuchung; diese kann Inspektion, Palpation und/oder Bildgebung beinhalten

² T0: Kein Nachweis eines Primärtumors; TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden (z. B. kürettiert)

³ Mikrometastasen wurden nach einer Schildwächterlymphknotenbiopsie oder nach elektiver Lymphadenektomie histopathologisch ausgeschlossen

4. Operative Behandlung

Empfehlung	Stärke*	Zustimmung*
Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand durchgeführt werden.	↑↑	↑↑
Bei klinischer und bildgebender N0/M0-Situation soll eine SLNB erfolgen.	↑↑	↑↑
Bei positiver SLNB (Mikrometastasen) sollte eine therapeutische Lymphknotendisektion oder eine Radiatio der betroffenen Region durchgeführt werden.	↑	↑
Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion angestrebt werden.	↑↑	↑↑
Bei Vorliegen von klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen sollte in der M0-Situation eine therapeutische Lymphknotendisektion durchgeführt oder eine alleinige Radiatio der betroffenen Lymphknotenregion erwogen werden. In Situationen mit einem erhöhten Rezidivrisiko (z.B. Kapseldurchbruch)_kann auch die Kombination erfolgen.	↑	↑
Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.	↔	↑↑

* ↑↑ Starke („soll“), ↑ normale („sollte“), ↔ offene („kann“) Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

4.1 Primärtumor

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen gilt die vollständige chirurgische Exzision als Basistherapie. Besteht klinisch der Verdacht auf ein MCC, ist eine komplette Exzision des Primarius einer Biopsie vorzuziehen [13,61,62]. Wegen der hohen Rate von Lokalrezidiven, die trotz tumorfreier Schnittränder auf Grund von okkulten Satellitenmetastasen auftreten, wird die Exzision des Primärtumors im Stadium I mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm und im Stadium II mit 2 cm empfohlen. Eine aktuelle Studie, in der mehr als 6000 Patienten mit Tumoren des Stadium I und II einfließen, bestätigte, dass klinische Sicherheitsabstände von mehr als 1 cm mit einem verbesserten Überleben assoziiert waren; diese Beobachtung war unabhängig von der Lokalisation oder ungünstigen pathologischen Merkmalen [62]. In besonderen Lokalisationen, z.B. bei Kopf-Hals

Tumoren, an denen unter Beachtung funktioneller Ergebnisse nur ein kleinerer Sicherheitsabstand möglich ist, sollte eine vollständige histologische Inspektion der Ränder des exziierten Materials einschließlich Immunhistochemie durchgeführt werden [61,63]. Die Anwendung einer Moh's mikrographisch kontrollierten Chirurgie wird bei Fehlen prospektiver Studien kontrovers diskutiert [64,65]. Außerdem ist zu beachten, dass die meisten Rezidive des MCCs eher auf okkulte Satelliten- oder In-transit-Metastasen als auf unvollständige Exzisionen des Primärtumors zurückzuführen sind und dass die korrekte histologische Diagnose im Schnellschnitt eine große Herausforderung darstellt. Eine postoperative adjuvante strahlentherapeutische Intervention ist unabhängig vom Sicherheitsabstand zu empfehlen [66-72]. Daher sollten OP-Verfahren favorisiert werden, welche eine frühzeitige Einleitung der Strahlentherapie ermöglichen [73]; es sollten z.B. Wundverschlüsse unter Spannung oder freie Transplantate vermieden werden. Bei Lokalrezidiven ist die chirurgische Resektion ebenfalls die Behandlung der Wahl; hier ist die Behandlungsabsicht immer noch kurativ.

4.2 Schildwächterlymphknoten und regionäre Lymphknoten

Aufgrund der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung bei Erstdiagnose (bis zu etwa 30%) und der Bedeutung des Lymphknotenstatus für die Prognose der Erkrankung wird bei Patienten, die in der klinischen und apparativen Untersuchung keine lymphogene noch systematische Metastasierung aufweisen, die Durchführung einer Schildwächterlymphknotenbiopsie empfohlen [74-80]. Die Wahrscheinlichkeit einer nodalen Metastasierung steigt mit dem Tumordurchmesser: In einer großen Kohorte wurden bei Tumordurchmessern größer 0,5 cm in 14%, bei Durchmessern von 1,7-2 cm in 25% nodale Metastasen gefunden [81].

Wegen des hohen Risikos einer lymphogenen Metastasierung im Kopf-Hals Bereich und der mit 6,8-25% hohen Rate falsch-negativer Befunde der Schildwächterlymphknotenbiopsie, die sich durch schlecht vorhersehbare Lymphabflusswege, der erschwerten Auffindung des Schildwächterlymphknotens bzw. Vorhandensein mehrerer Schildwächterlymphknoten erklärt, kann hier auch eine funktionelle *neck dissection* erwogen werden [34,51,82]. Durch die zusätzliche Anwendung neuer Techniken, wie z.B. eines navigierten Verfahrens kann die Auffindung des Schildwächterlymphknotens im Kopf-Hals-Bereich verbessert werden [49-51]. Falls das operative Risiko hoch ist, kann als Alternative eine Strahlentherapie

erfolgen. Um das Bestrahlungsvolumen besser zu definieren, sollte eine Schildwächterlymphknotendarstellung mittels SPECT erfolgen.

Während unklar ist ob die Schildwächterlymphknotenbiopsie beim MCC auch einen therapeutischen Nutzen hat, fließt deren prognostischer Wert in das aktuelle AJCC Stadieneinteilung mit ein [Tabelle 2] [<http://www.uicc.org/resources/tnm>] [21]. Die histopathologische Aufarbeitung des Schildwächterlymphknotens sollte analog zu den Vorgaben beim kutanen Melanom erfolgen und den immunhistochemischen Nachweis einer CK20 Expression einschließen [83].

Ob im Fall von Mikrometastasen im Schildwächterlymphknoten eine nachfolgende therapeutische Lymphadenektomie zu einer Verbesserung der Prognose führt ist derzeit noch unklar [74,75,84-86]. Eine Strahlentherapie nach positivem Schildwächterlymphknoten scheint einer therapeutischen Lymphadenektomie bezüglich der Gesamtprognose nicht unterlegen zu sein [87-89].

4.3 Lokalrezidive, lokoregionäre und Fernmetastasen

Bei Lokalrezidiven, in-transit-Metastasen, klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen oder auch solitären Organmetastasen sollte eine chirurgische Resektion in kurativer Intention erfolgen. Ob eine alleinige Strahlentherapie unter Berücksichtigung der sich daraus ergebenden jeweiligen Belastung, des übrigen Gesundheitszustandes und einer ggf. indizierten systemischen Therapie Vorteile bietet ist zu evaluieren [90].

Für eine adjuvante postoperative Bestrahlung im Stadium der klinisch fassbaren Lymphknotenmetastasierung gibt es bisher nur Daten einer großen, monozentrischen Registerstudie und zweier kleiner, retrospektiver Studien [91-93]. Diese Studien legen einen Vorteil hinsichtlich der lokoregionäre Kontrolle und teilweise auf des Gesamtüberleben durch eine zusätzliche Radiotherapie der Lymphabflußregion nach radikaler Lymphadenektomie nahe.

Weitere Optionen zur lokalen Kontrolle insbesondere lokoregionärer MCC Läsionen stellen die Elektrochemotherapie, die isolierte Extremitätenperfusion und - in Analogie zum Melanom – die intraläsionale Applikation des onkolytischen Virus Talimogene laherparepvec (T-VEC) dar [94-97].

5. Strahlentherapie

Empfehlung	Stärke*	Zustimmung*
Auch nach kompletter Resektion sollte eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes erfolgen.	↑	↑↑
Die adjuvante Radiatio des Tumorbettes auch nach kompletter Resektion des Primärtumors soll mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in Einzeldosen von 2 Gy einschließlich eines Sicherheitssaums von 3 cm erfolgen, die das Hautniveau suffizient behandelt (Bolus).	↑↑	↑↑
Bei negativem SLN und erhöhtem Risiko eines falsch negativen Befundes bzw. Rezidivs [maximaler Tumordurchmesser >2 cm] kann eine Strahlentherapie der betroffenen Lymphknoten Region erfolgen.	↔	↑↑
Bei positiver SLNB (Mikrometastasen) sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion oder eine Radiatio der betroffenen Region durchgeführt werden.	↑	↑
Beim subklinischen Tumor sollte die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50-56 Gy und bei makroskopisch/klinisch vorhandenem Tumor mit ≥ 56 Gy erfolgen.	↑	↑↑

* ↑↑ Starke (,soll'), ↑ normale (,sollte'), ↔ offene (,kann') Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

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 > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

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 Tumoresektion, als primär kurativ intendierte Therapie bei Inoperabilität oder zur Palliation bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eingesetzt werden [68,90].

Anekdotische Fallberichte weisen darauf hin, dass eine Strahlentherapie einer oder mehrerer Metastasen in Kombination mit Immuntherapie möglicherweise einen

abskopalen Effekt mit Remission von Metastasen außerhalb des eigentlichen Strahlenvolumens auslösen kann [98,99].

5.1 Adjuvante Strahlentherapie

Die Notwendigkeit der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie des Tumorbetts nach operativer Entfernung des Primärtumors wird in Abhängigkeit vom klinischen Stadium kontrovers diskutiert [100,101]. Diese Kontroverse basiert unter anderem darauf, dass das Risiko für lokale Rezidive für Tumoren <2 cm unterschiedlich eingeschätzt wird. Einzelne Arbeitsgruppen berichten, dass die Rate lokaler Rezidive im Stadium I gering ist und daher auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden kann [66,91]. In der Mehrzahl der Berichte reduziert eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes und des Lymphabflussgebietes das Risiko für lokoregionäre Rezidive signifikant; eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wird zum Teil auch beobachtet [68,71,72,102].

Insgesamt wird der klinische Vorteil hinsichtlich der lokoregionären Krankheitskontrolle einer adjuvanten Radiatio des Tumorbettes für Resektionsgrenzen unter 1 cm unabhängig vom Stadium durch mehrere Arbeiten unterstützt [68,71,72,102]. Speziell im Kopf-Hals-Bereich betrug bei kleinen Tumoren (< 1cm) in einer *matched-pair*-Analyse ohne postoperative Strahlentherapie das Risiko für Lokalrezidive 26%, nach erfolgter Strahlentherapie wurden keine Rezidive im bestrahlten Areal beobachtet [103]. Leider fehlen größere prospektiv randomisierte Studien, die diese Frage adressieren. Eine kleinere Studie mit einem nach aktuellen Prinzipien behandelten Patientenkollektiv [92], 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 [67,72]. Andere Registerstudien konnten diese Effekte nicht, nur als Trend oder nur für das Gesamt- nicht aber für das krankheitsspezifische Überleben bestätigen [20,93].

Bei klinisch unauffälligem lokoregionären Lymphknotenbefund wird eine Schildwächterlymphknotenbiopsie empfohlen; bei Kontraindikationen oder auf Wunsch des Patienten kann als Alternative die Lymphabflussregion primär bestrahlt werden. In der einzigen randomisierten Studie zur Radiotherapie der Lymphabflussregion bei Patienten im Stadium I ohne histologische Evaluation von Lymphknoten im Vergleich zur reinen Beobachtung konnte durch die Radiotherapie

eine signifikante Reduktion von lokoregionären Rezidiven (0/39 *versus* 6/44 Patienten) demonstriert werden [71]. Kleinere, retrospektive Studien unterstützen diese Beobachtung [68,103-106].

Auch in Fällen in denen die pathologischen Untersuchung der Schildwächterlymphknoten unauffällig war, treten - sofern keine Strahlentherapie des Lymphabflussgebietes erfolgt - lokoregionäre Rezidive in 10-25 % der Fälle auf [75]. Eine adjuvante Radiatio des Lymphabflussgebietes reduziert das Risiko lokaler Rezidive und kann daher bei erhöhtem Risiko (größerer Tumor, unsicherer Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich, aggressiver Primärtumor) auch bei unauffälliger Schildwächterlymphknotenbiopsie indiziert sein [70,71,74,86,91,92,107,108].

Für eine adjuvante postoperative Bestrahlung im Stadium der klinisch fassbaren Lymphknotenmetastasierung gibt es bisher nur Daten einer großen, monozentrischen Registerstudie und zweier kleiner, retrospektiver Studien [91-93]. Diese Studien demonstrierten einen Vorteil hinsichtlich der lokoregionäre Kontrolle und teilweise auch des Gesamtüberlebens durch eine zusätzliche Radiotherapie der Region der Lymphdrainage nach radikaler Lymphadenektomie.

5.2 Therapeutische Strahlentherapie

Bei inoperablen Primärtumoren sollte eine definitive Strahlentherapie eingesetzt werden [109-111]. Hiermit konnten hohe Raten des lokalrezidiv-freien Überlebens von 90% bzw. krankheitsspezifischen Überlebens von 68% nach 5 Jahren erreicht werden [68]. Auch nicht operable lokoregionäre Metastasen können mit einer primären definitiven Strahlentherapie lokal kontrolliert werden [106,112]. Bereits mit hochpalliativen Dosiskonzepten wie einmalig 8 Gy wurden sehr gute Ansprechraten auch bei großen Manifestationen erzielt: 45% komplette Remission, 77% der ansprechenden Läsionen traten nicht mehr auf [113,114].

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 [90,98,110,115].

5.3 Dosierung und Technik

In der adjuvanten Situation nach kompletter Resektion des Primärtumors werden 50 Gy Gesamtdosis (GD) in Einzeldosen (ED) von 2 Gy fünf Mal wöchentlich als erforderlich betrachtet. Für eine Erhöhung GD konnte keine deutliche weitere Verbesserung der lokalen Kontrolle belegt werden [68,72,100,102,116]. Eine GD <45 Gy erscheint aber deutlich weniger effektiv zu sein [117]. 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 [Bolos], bestrahlt werden. In internationalen Empfehlungen finden sich divergierende Angaben zur Größe des zu verwendenden Sicherheitssaums (1-2 cm vs. 5 cm), die die lückenhaften Daten in der Literatur widerspiegeln [118-121]. Für die primäre Bestrahlung der klinisch unauffälligen Lymphabflussregion wird ebenfalls eine GD 50 Gy in ED von 2 Gy empfohlen [89,100,122].

Für eine Bestrahlung klinisch fassbarer MCC Läsionen wurden GD von 52 bis 66 Gy bezogen auf ED von 2 Gy ($EQD_{2Gy, \alpha\beta 10Gy}$) als effektiv berichtet [99,110,117,123]. Wegen der geringen Rezidivrate oder fehlender Angaben ist die Dosiswirkungsbeziehung nicht sicher beschreibbar. Bei einer Gesamtdosis > 56 Gy $EQD_{2Gy, \alpha\beta 10Gy}$ wurde kein Rezidiv [117] bzw. signifikant seltener als nach GD >50 Gy $EQD_{2Gy, \alpha\beta 10Gy}$ (1/24 Patienten vs 3/13 Patienten) beobachtet [68].

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 Progressionsfreien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.	↑↑
Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens, der Dauer des Ansprechens, sowie der Toxizität überlegen.	↑↑

* ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

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 für eine Systemtherapie geprüft werden.	↑↑	↑↑
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, sollte die Indikation für eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade als Erstlinientherapie geprüft werden	↑	↑↑
Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation für eine Chemotherapie geprüft werden	↑	↑↑
Allen Patienten mit fortgeschritten MCC soll eine palliativmedizinische Versorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine Systemtherapie durchgeführt wird oder nicht.	↑↑	↑↑

* ↑↑ Starke (,soll'), ↑ normale (,sollte'), ↔ offene (,kann') Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Die Empfehlungen zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen MCCs basierten bis vor kurzem auf in der Regel unizentrischen, retrospektiven Datenanalysen, Deduktion von anderen Tumorentitäten, und persönlichen Erfahrungen [1,18,33]. Trotz wesentlicher Fortschritte im Verständnis der Biologie der Erkrankung, systematischer retrospektiver Datenerhebungen, sowie mehrerer prospektiver Therapiestudien fehlen leider weiterhin prospektiv randomisierte Studien, die den Vergleich verschiedener Systemtherapien miteinander erlauben. Trotzdem erscheint im Vergleich von

Ansprechraten, Ansprechdauer, Überlebenszeiten und Toxizität aktuell die Immuntherapie mit PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) als die erfolgversprechendste Systemtherapie und somit als empfehlenswerte Erstlinientherapie des inoperablen fortgeschrittenen MCC, als Zweitlinientherapie kommen Chemotherapien, oder andere Therapieformen in Betracht.

6.1 Immuntherapie

Die Rationale für eine Immuntherapie beruht beim MCPyV-positiven MCC auf der Expression viraler Antigene und bei MCPyV-negativen Tumoren auf der hohen Mutationslast [124]. Diese beiden pathogenetischen Varianten des MCC führen zu einer hohen Immunogenität der resultierenden Tumoren, die somit für eine erfolgreiche therapeutische Immun-Checkpoint-Blockade geeignet erscheinen. Obwohl prospektive einarmige Studien sowohl für PD1 (Pembrolizumab, Nivolumab) als auch PD-L1 (Avelumab) blockierende Antikörper vorliegen, besteht in Europa weiterhin (Stand 04/2022) nur für Avelumab eine Zulassung in dieser Indikation, von der amerikanische Food & Drug Administration (FDA) wurde auch Pembrolizumab zugelassen (Tabelle 3).

In der ersten publizierten Phase II Studie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten MCC mit ICI wurden 50 therapienaive Patienten (davon 64% MCPyV-positiv) mit dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab behandelt [125-127]. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 56% (CR 24%; PR 32%). Die PFS-Rate nach 24 Monaten betrug 48%; das mediane PFS lag bei 16,8 Monaten. Die OS-Rate nach 24 Monaten betrug 69%; das mediane OS war noch nicht erreicht. Der MCPyV-Status der Tumoren korrelierte nicht mit ORR, PFS oder OS der Patienten unter Pembrolizumab.

In einer weiteren Phase I/II Studie (CheckMate-358) wurden 25 vor- oder unbehandelte Patienten mit dem anti-PD-1 Antikörper Nivolumab therapiert¹. Hierbei erreichten von 15 unbehandelten Patienten erreichten 73% ein objektives Ansprechen, von 10 vortherapierten Patienten waren es 50%. Drei Viertel der Remissionen waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von einem Jahr noch andauernd. In

¹ 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

einem separaten Teil derselben Studie wurden 39 MCC Patienten (AJCC Stadium IIA-IV) in neo-adjuvanter Intention mit zwei Dosen Nivolumab behandelt [128]. Von 36 Patienten, die sich 4 Wochen nach Therapiestart einem chirurgischen Eingriff unterzogen, erreichten 17 (47%) ein vollständiges pathologisches Ansprechen (pCR). Von 33 Patienten, die sich vor der Operation einer radiologischen Tumorevaluation unterzogen, wiesen 18 (55%) eine Tumorreduktion von 30% und mehr auf. Das Tumorausprechen war unabhängig vom MCPyV-, PD-L1- oder TMB-Status der Tumore. Nach einem medianen *Follow-up* von 20,3 Monaten war das mediane RFS und OS noch nicht erreicht; das RFS korrelierte jedoch signifikant mit einer durch histopathologische Untersuchung bestätigte CR (pCR) und dem radiologischen Ansprechen zum Zeitpunkt der Operation.

In einer Phase II Studie wurde der anti-PD-L1-Antikörper Avelumab bei Patienten, die bereits mindestens eine zytostatische Vortherapie des MCCs erhalten hatten, evaluiert [129,130]. Bei 88 Patienten wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten eine objektive Ansprechrate von 33% erzielt; die mediane Dauer des Ansprechens betrug 40,5 Monate. Das mediane PFS betrug 2,7 Monate bei einer PFS-Rate nach 24 Monaten von 26%. Das mediane OS lag bei 12,6 Monaten, und die OS-Rate betrug nach 42 Monaten 31%. Subgruppenanalysen deuteten auf eine höhere Ansprechwahrscheinlichkeit für Patienten mit weniger vorherigen systemischen Therapielinien, einer geringeren Tumorlast, und PD-L1-positiven Tumoren hin; jedoch trat ein dauerhaftes Ansprechen unabhängig von diesen Ausgangsfaktoren auf. Die Studie wurde nachfolgend um Patienten in der ersten Therapielinie erweitert [131]. Von 116 mit Avelumab behandelten Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,2 Monate sprachen 35 Patienten über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten an, was einer dauerhaften Ansprechrate (DRR) von 30,2 % entspricht. Die ORR betrug 39,7 %. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate.

Alle genannten Studien zur ICI zeichneten sich dadurch aus, dass ein klinisches Ansprechen unabhängig vom Virusstatus und der PD-L1 Expression beobachtet wurde. Obwohl die Effektivität von PD-1 und PD-L1 blockierenden Antikörpern bisher nicht direkt miteinander verglichen wurden, scheint eine PD-1 Blockade mit einer höheren Ansprechrate assoziiert zu sein (Tabelle 3). Auch wenn bei hoher Tumorlast ein Ansprechen möglich ist, erscheint der frühzeitige Einsatz der ICI bei Patienten mit

besseren Allgemeinzustand, geringerer Tumorlast und weniger von Metastasen betroffenen Organsystemen als günstiger [132].

Tabelle 3. PD-1-/PD-L1-Blockade beim metastasierten MCC

Studie	NCT0215567 A	NCT0215567 B	NCT02267603	NCT02488759
Antikörper	Avelumab	Avelumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Target	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
Mediane Nachbeobachtungszeit	40,8 Monate	21,2 Monate	14,9 Monate	12,0 Monate
Zahl der Vortherapien	≥1	0	0	0 bis ≥1
Patientenzahl	88	116	50	25
Medianes Alter	73 Jahre	74 Jahre	71 Jahre	66 Jahre
Stadium	IV	IV	IIIB/IV	III/IV
Objektive Ansprechrates [Komplette Remission]	33 % [11 %] 1 Vorth. 43 % ≥2 Vorth. 20 %	40 % [16 %]	56 % [24 %]	64 % [32 %] 0 Vorth. 73 % 1-2 Vorth. 50 %
24-Monats PFS	26 %	Nicht berichtet	48 %	Nicht berichtet
24-Monats OS	36 %	Nicht berichtet	69 %	Nicht berichtet
Referenz	[133]	[131]	[127]	Fußnote 1

Aufgrund der hohen Aktivität einer Immuntherapie im fortgeschrittenen MCC wurden und werden ICI (Ipilimumab, Nivolumab, Avelumab) derzeit auch als adjuvante Therapie getestet. Während erste Berichte keine therapeutischen Effekte von Ipilimumab als adjuvante Monotherapie zeigen konnten², legen erste Zwischenergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie einen Nutzen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) des PD-1 Inhibitors Nivolumab nahe³. Zur endgültigen Nutzenbewertung der adjuvanten PD-1/PD-L1 Blockade gilt es die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studien abzuwarten.

Für Patienten, die auf eine PD-1/PD-L1 Blockade nicht oder nicht mehr ansprechen, kann eine Therapie mit der Kombination aus Ipilimumab plus Nivolumab in Betracht gezogen werden. Zu dieser Kombination liegen Einzelfallberichte und Fallserien vor, die für eine hohe Ansprechrates auch nach Versagen einer vorangegangenen PD-

² J.C. Becker, J.C. Hassel, C. Menzer, K.C. Kähler, T.K. Eigentler, F.E. Meier, C. Berking, R. Gutzmer, P. Mohr, F. Kiecker, M. Kaatz, C. Windemuth-Kieselbach, C. Lorenz-Schlüter, L. Zimmer, S. Ugurel, D. Schadendorf, German Dermatocarcinoma 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]

³ J.C. Becker, S. Ugurel, U. Leiter, F. Meier, R. Gutzmer, S. Haferkamp, L. Zimmer, E. Livingstone, T. Eigentler, A. Hauschild, F. Kiecker, J.C. Hassel, P. Mohr, M. Fluck, I. Thomas, M. Garzarolli, I. Grimmelmann, K. Drexler, S. Eckhardt, D. Schadendorf on behalf of the DeCOG/ADO. Adjuvant immunotherapy with nivolumab vs. observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): Disease-free survival results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase 2 trial. [ESMO 2022, Proffered Paper Abstract 7870]

1/PD-L1 Blockade sprechen [59,134,135]. Prospektive Studien zur Evaluation dieses Therapieschemas beim MCC stehen jedoch noch aus.

Mehrere Fallberichte und kleinere Fallserien dokumentieren den erfolgreichen Einsatz einer onkolytischen Virustherapie mittels Talimogene laherparepvec (T-VEC), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit ICI [94,96,136-138]. Die Substanz T-VEC wird intraläsional verabreicht und soll über eine verstärkte Präsentation und Erkennung von Antigenen die Immunogenität der behandelten Tumore erhöhen. In der größten berichteten Fallserie von vier Patienten wurde unter T-VEC Behandlung in allen vier Fällen eine komplette Remission der MCC Tumore erreicht [94]. Prospektive Studien zur Evaluation von T-VEC beim MCC fehlen jedoch bislang.

6.2 Chemotherapie

Das MCC ist in der Regel ein chemosensitiver Tumor, der allerdings zu einer raschen Resistenzentwicklung gegenüber den applizierten Chemotherapeutika neigt [139]. Vergleichende prospektive Studien zwischen Chemotherapie und ICI liegen nicht vor. Aufgrund der deutlich längeren Ansprechdauer sowie der besseren Verträglichkeit sollte ICI nach Möglichkeit als Ersttherapie eines nicht-operablen fortgeschrittenen oder metastasierten MCC gewählt werden. Eine Chemotherapie sollte als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden oder aber bei Patienten, für die eine ICI nicht in Betracht kommt. Eingesetzte Chemotherapie-Schemata orientieren sich aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeiten oft am kleinzelligen Bronchialkarzinom; die Wirksamkeit dieser Therapien beim MCC wurde allerdings nie in kontrollierten Studien überprüft. Anthrazykline, Antimetabolite, Cyclophosphamid, Etoposid, und Platinderivate, sowohl bereits als Monotherapie oder in Zweifach- bzw. seltener Dreifachkombination, gelten als wirksame Therapieschemata. Ein umfassendes systematisches Review zur zytostatischen Therapie des fortgeschrittenen MCC identifizierte 35 Publikationen [139], darunter größtenteils Fallserien. Die Ansprechraten unter Chemotherapie lagen in diesen Publikationen zwischen 23 und 61%, mit höheren Ansprechraten in der ersten (53–61%) als in der zweiten Therapielinie (23–45%). Die Ansprechdauer lag sowohl in der Erst- als auch in der Zweitliniensituation unter 8 Monaten [140,141]. Aufgrund der teilweise hohen Toxizität insbesondere der Kombinationstherapien müssen diese vor allem für ältere Patienten aufgrund häufig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Knochenmarksreserve für den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der

geriatrischen Onkologie sind hierbei zu berücksichtigen, ebenso die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“⁴.

6.3 Andere Systemtherapien

Weitere systemtherapeutische Ansätze konzentrieren sich im Wesentlichen auf die Zweitlinientherapie nach dem Versagen von ICI. In Einzelfällen wurde über Ergänzungen einer ICI-basierten Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen wie z.B. Histondeacetylaseinhibitoren oder Zytokinanaloge berichtet [142].

Für den Einsatz zielgerichteter Therapien mittels Kinaseinhibitoren erscheint das MCC aufgrund fehlender aktivierender Treibermutationen wenig geeignet [143]. So zeigte eine Phase II Studie mit Cabozantinib keine Aktivität bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem MCC nach Versagen einer vorhergehenden platinhaltigen Chemotherapie (ORR 0% bei n=8 Patienten) [144].

Eine auf der Expression von Somatostatin-Rezeptoren auf MCC Zellen basierte Peptid-Rezeptor-Radioliganden-Therapie (PRRT) wurde bei Nachweis einer Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) auf den Tumoren und Metastasen in Einzelfällen und kleineren Fallserien als wirksames Therapiekonzept berichtet [145-147]. Hierbei wurde die PRRT allein oder in Kombination mit einer Chemo- oder Immuntherapie appliziert. Der Somatostatin-Rezeptor Nachweis kann mittels SSTR PET/CT oder SSTR PET/MRT erfolgen. In einer Metaanalyse zur PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE bei metastasierten Grade 1/2 neuroendokrinen Tumoren zeigte sich eine über 13 Studien eine gepoolte Ansprechrates von 28% bei günstigem Nebenwirkungsprofil [148]. Fallberichte legen einen synergistischen Effekt der PRRT mit ICI nahe [59]. Eine retrospektive Fallserie von 19 mittels kalten Somatostatin Analoga (SSA) behandelten MCC Patienten zeigte eine Krankheitskontrolle in 43% der Fälle [149]. Prospektive Studien zur Evaluation der PRRT beim MCC fehlen. Die Entscheidung zur Durchführung einer PRRT sollte interdisziplinär erfolgen.

⁴ Registernummer 032 - 054OL; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-054OL.html>

7. Psychoonkologische Aspekte

Statement	Zustimmung*
Bei kognitiv eingeschränkten oder dementen Patienten kann es bei der Bewertung der Lebensqualität bei Verwendung gängiger Fragebögen oder Bewertungstools zu Fehleinschätzungen kommen.	↑↑

* ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

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.	↑	↑↑

* ↑↑ Starke („soll“), ↑ normale („sollte“), ↔ offene („kann“) Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

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*) 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"⁵, sollte auch

⁵ Registernummer 032 - 051OL, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-051OL.html>

beim MCC der psychoonkologische/psychosoziale Versorgungsbedarf, Ressourcen sowie die gesundheitsbedingte Lebensqualität ermittelt werden. Dabei wird auf den Einsatz der in der psychoonkologischen Leitlinie aufgeführten Screeningverfahren und diagnostischen Instrumente sowie auf dem Expertenstandard „Psychosoziale Erstberatung onkologischer Patienten durch soziale Arbeit in der stationären Versorgung“ verwiesen [150]. 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 [151].

Mehr als 40% aller älteren Tumorpatienten leiden unter kognitiven Einschränkungen. Nur 10% dieser Patienten äußern den Wunsch nach psychosozialer Hilfe [152]. Diesbezüglich sollten vor allem Pflegekräfte aber auch Familienmitglieder, die sich um die betroffenen Patienten kümmern, besonders geschult und unterstützt werden um psychosozialen Beratungs-, Unterstützungs- und Behandlungsbedarf zu erkennen [153].

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 vergesellschafteten [154].

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 [155-157]. 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 war. Dies wurde durch die Neuregelung des Arzneimittelgesetzes und einen Beschluss des deutschen Bundestags im Jahre

2016 geändert⁶; 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 Patienten dienen.

8. Nachsorge

Statement	Zustimmung*
Es gibt keine publizierten, wissenschaftlich gesicherten Studiendaten zur Nachsorge von Patienten mit MCC.	↑↑
Ab Stadium III oder bei fehlenden SLN-Status erscheint in den ersten beiden Jahren eine engmaschige Nachsorge mittels Schnittbildgebung sinnvoll.	↑↑

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Empfehlung	Stärke*	Zustimmung*
Wegen der erhöhten Gefahr von loko-regionären Rezidiven innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose soll eine engmaschige Nachsorge in vierteljährlichen Abständen durchgeführt werden. Ab dem 3. Jahr kann auf halbjährliche Abstände für weitere 3 Jahre übergegangen werden.	↑↑	↑↑
Ab Stadium III oder bei unklarem SLNB-status kann in den ersten beiden Jahren zusätzlich eine engmaschige bildgebende Nachsorge mittels Schnittbildgebung (18-FDG-PET/CT oder Kombination aus Sonographie, CT und MRT) erfolgen.	↔	↑↑

* ↑↑ Starke („soll“), ↑ normale („sollte“), ↔ offene („kann“) Empfehlung

** ↑↑ Starker Konsens > 90 %; ↑ Konsens > 75 – 90 %, ↔ Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Derzeit gibt es keine wissenschaftlich abgesicherten Studien über die Nachsorge von MCC-Patienten. Bei der Nachsorge ist zu beachten, dass lokoregionäre Rezidive und/oder Fernmetastasen am häufigsten in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose auftreten [33,92] und dass der Befund der Schildwächterlymphknotenbiopsie zur Risikostratifizierung beiträgt [34,35,50]. Für Patienten im Stadium I und II sollte die

⁶ Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und Vorschriften, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2016 Teil 1 Nr. 63

Nachsorge in den ersten beiden Jahren vierteljährlich erfolgen. Hier wird neben klinischer Untersuchung, einschließlich Lymphknotenpalpation, eine Sonographie der regionalen Lymphknoten durchgeführt. Patienten sollen zur Eigenuntersuchung der loko-regionären Haut und Lymphwege angeleitet werden. Falls keine Rezidive auftraten, kann ab dem dritten Jahr auf halbjährliche Intervalle übergegangen werden. Nach dem fünften Jahr können bedarfsorientierte Kontrollen erfolgen. Für Patienten unter Immunsuppression sind die Intervalle ggf. anzupassen.

In der verfeinerten apparativen Nachsorge wird dem PET/CT (18-FDG-PET) oder falls verfügbar ein PET/MRT die höchste Sensitivität zugesprochen [120]. Alternativ sind Kombinationen aus Sonographie, CT und MRT möglich [12]. Aufgrund des deutlich höheren Risikos für Patienten im Stadium III bzw. unklarem Schildwächterlymphknotenstatus und für Patienten unter Immunsuppression kann in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung eine engmaschige Nachsorgeuntersuchung mittels dieser Schnittbildverfahren erfolgen. Einmal jährlich können auch bei Patienten mit negativem Schildwächterlymphknoten diese Schnittbildverfahren eingesetzt werden.

8. Referenzen

1. Becker JC, Stang A, Decaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077.
2. Jacobs D, Huang H, Olino K, et al. Assessment of Age, Period, and Birth Cohort Effects and Trends in Merkel Cell Carcinoma Incidence in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157[1]:59–65.
3. 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.
4. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer Res*. 2015;75[24]:5228–34.
5. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel Cell Carcinoma: Incidence, Mortality, and Risk of Other Cancers. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102[11]:793–801.
6. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319[5866]:1096–100.

7. 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[14]:7064–72.
8. Yusuf MB, Gaskins J, Rattani A, et al. Immune Status in Merkel Cell Carcinoma: Relationships With Clinical Factors and Independent Prognostic Value. *Ann Surg Oncol*. 2021;28[11]: 6154-65.
9. Shinogi T, Nagase K, Inoue T, et al. Merkel cell carcinoma: A systematic review of the demographic and clinical characteristics of 847 cases in Japan. *J Dermatol*. 2021; 48[7]: 1027-34
10. Bryant MK, Ward C, Gaber CE, et al. Decreased survival and increased recurrence in Merkel cell carcinoma significantly linked with immunosuppression. *J Surg Oncol*. 2020;122: 653-659
11. Walsh NM. Complete Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma [1986-2016]: A 30 year perspective. *J Cutan Pathol*. 2016; 43 [12]:1150-4
12. Gauci M-L, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203–31.
13. Andruska N, Mahapatra L, Brenneman RJ, et al. Reduced Wide Local Excision Margins are Associated with Increased Risk of Relapse and Death from Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28[6]:3312–9.
14. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol*. 2016;174[4]:778–85.
15. Kieny A, Cribier B, Meyer N, et al. Epidemiology of Merkel cell carcinoma. A population-based study from 1985 to 2013, in northeastern of France. *Int J Cancer*. 2019 Feb 15;144[4]:741–5.
16. Farley CR, Perez MC, Soelling SJ, et al. Merkel Cell Carcinoma Outcomes: Does AJCC8 Underestimate Survival? *Ann Surg Oncol*. 2020;27[6]:1978–85.
17. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67[3]:341–51.
18. Schadendorf D, Lebbe C, Hausen zur A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017;71[C]:53–69.
19. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015;81[8]:802–6.
20. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer*. 2011;47[4]:579–85.

21. 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; 23[11]: 3564-71.
22. Jenkins LN, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience. *ANZ J Surg*. 2019;89[5]:520–3.
23. Cheraghlou S, Agogo GO, Girardi M. Evaluation of Lymph Node Ratio Association With Long-term Patient Survival After Surgery for Node-Positive Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2019;155[7]:803–11.
24. Lewis CW, Qazi J, Hippe DS, et al. Patterns of distant metastases in 215 Merkel cell carcinoma patients: Implications for prognosis and surveillance. *Cancer Med*. 2020;9[4]:1374–82.
25. 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]:973–8.
26. Feldmeyer L, Hudgens CW, Ray-Lyons G, et al. Density, Distribution, and Composition of Immune Infiltrates Correlate with Survival in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22[22]:5553–63.
27. 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[12]:1539–46.
28. Spassova I, Ugurel S, Terheyden P, et al. Predominance of Central Memory T Cells with High T-Cell Receptor Repertoire Diversity is Associated with Response to PD-1/PD-L1 Inhibition in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26[9]:2257–67.
29. Farah M, Reuben A, Spassova I, et al. T-Cell Repertoire in Combination with T-Cell Density Predicts Clinical Outcomes in Patients with Merkel Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2020;140[11]:2146–2156.e4.
30. 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[4]:819–27.
31. 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[8]:1631–8.
32. Mendoza M-D, Santonja C, Gonzalez-Vela C, et al. The presence of Merkel cell carcinoma polyomavirus is associated with a distinct phenotype in neoplastic Merkel cell carcinoma cells and their tissue microenvironment. *PLoS ONE*. 2020;15[7]:e0232517.

33. Harms PW, Harms KL, Moore PS, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15[12]:763–76.
34. Straker RJ, Carr MJ, Sinnamon AJ, et al. Predictors of False Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Localized Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28[12]:6995-7003.
35. Harounian JA, Molin N, Galloway TJ, et al. Effect of Sentinel Lymph Node Biopsy and LVI on Merkel Cell Carcinoma Prognosis and Treatment. *Laryngoscope*. 2021;131[3]:E828–35.
36. Boyer M, Cayrefourcq L, Dereure O, et al. Clinical Relevance of Liquid Biopsy in Melanoma and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):960.
37. 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[28]:26472–82.
38. van Veenendaal LM, Bertolli E, Korse CM, et al. The Clinical Utility of Neuron-Specific Enolase [NSE] Serum Levels as a Biomarker for Merkel Cell Carcinoma [MCC]. *Ann Surg Oncol*. 2021;28[2]:1019–28.
39. Miller NJ, Church CD, Fling SP, et al. Merkel cell polyomavirus-specific immune responses in patients with Merkel cell carcinoma receiving anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6[1]:131.
40. Pastrana DV, Tolstov YL, Becker JC, et al. Quantitation of Human Seroresponsiveness to Merkel Cell Polyomavirus. Garcea RL, editor. *PLoS Pathog*. Public Library of Science; 2009;5[9]:e1000578–11.
41. 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*. 2017;123(8):1464-1474.
42. Touzé A, Le Bidre E, Laude H, et al. High Levels of Antibodies Against Merkel Cell Polyomavirus Identify a Subset of Patients With Merkel Cell Carcinoma With Better Clinical Outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29[12]:1612–9.
43. Boyer M, Cayrefourcq L, Garima F, et al. Circulating Tumor Cell Detection and Polyomavirus Status in Merkel Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10[1]:1612.
44. Fan K, Ritter C, Nghiem P, et al. Circulating Cell-Free miR-375 as Surrogate Marker of Tumor Burden in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24[23]:5873–82.
45. 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[8]:684–91.
46. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*. 2021;48[3]:411–21.

47. Kervarrec T, Tallet A, Miquelstorena-Standley E, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2019;32[4]:499–510.
48. Rastrelli M, Del Fiore P, Russo I, et al. Merkel Cell Carcinoma: Evaluation of the Clinico-Pathological Characteristics, Treatment Strategies and Prognostic Factors in a Monocentric Retrospective Series [n=143]. *Front Oncol*. 2021;11:737842.
49. Singh N, Alexander NA, Lachance K, et al. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: Analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84[2]:330–9.
50. Song Y, Azari FS, Tang R, et al. Patterns of Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28[1]:519–29.
51. Karunaratne YG, Gunaratne DA, Veness MJ. Systematic review of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2018;40[12]:2704–13.
52. Quartuccio N, Garau LM, Arnone A, et al. Comparison of ^{99m}Tc-Labeled Colloid SPECT/CT and Planar Lymphoscintigraphy in Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9[6]:1680.
53. 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;62(3):412-419.
54. Saqlain F, Shalhout SZ, Emerick KS, et al. Diagnostic yield of staging brain magnetic resonance imaging is low in Merkel cell carcinoma: A single-institution cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):434-435.
55. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, et al. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC Cancer*. 2014;14[1]:268.
56. 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[4]:283–4.
57. Schmidt MC, Uhrhan K, Markiefka B, et al. [68]Ga-DotaTATE PET-CT followed by Peptide Receptor Radiotherapy in combination with capecitabine in two patients with Merkel Cell Carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5[4]:363–6.
58. Taralli S, Sollini M, Milella M, et al. 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogs PET/CT in patients with Merkel cell carcinoma: a comparison study. *EJNMMI Res*. 2018;8[1]:64.

59. Ferdinandus J, Fendler WP, Lueckerath K, et al. Response to combined peptide receptor radionuclide therapy and checkpoint immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2022;63:396-8
60. Sachpekidis C, Sidiropoulou P, Hassel JC, et al. Positron Emission Tomography in Merkel Cell Carcinoma. *Cancers*. 2020;12[10]: 2897.
61. Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84[4]:921–9.
62. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, et al. Association Between Surgical Margins Larger Than 1 cm and Overall Survival in Patients With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157[5]:540-8.
63. Perez MC, de Pinho FR, Holstein A, et al. Resection Margins in Merkel Cell Carcinoma: Is a 1-cm Margin Wide Enough? *Ann Surg Oncol*. 2018;25[11]:3334-40.
64. Kline L, Coldiron B. Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2016;42[8]:945–51.
65. Singh B, Qureshi MM, Truong MT, Sahni D. Demographics and outcomes of stage I and II Merkel cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision in the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79[1]:126–134.e3.
66. 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[9]:1001–7.
67. 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[9]:djw042.
68. 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[2]:573–8.
69. 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[2]:137–5.
70. 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[5]:531–4.
71. 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[4]:1074–80.

72. 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[9]:1043–7.
73. 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; 128(8):1862-1866.
74. 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[5]:914–9.
75. 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*. 2016;174[2]:273–81.
76. 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[18]:3252–60.
77. Ricard AS, Sessiecq Q, Siberchicot F, et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck Merkel cell carcinoma: a preliminary study. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2015;132[2]:77–80.
78. 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[1]:188–93.
79. Sadeghi R, Adinehpour 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[2]:489536–9.
80. 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[5]:1624–30.
81. 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[4]:637–43.
82. 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[5]:1243–51.
83. Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, et al. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. Cochrane Skin Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;17[12]:3324–54.
84. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg*. 2013;2013[2]:850797.

85. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel Cell Carcinoma: A Population Analysis on Survival. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14[10]:1247–57.
86. Hoeller U, Mueller T, Schubert T, et al. Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2015;191[1]:51–8.
87. Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *Am J Surg*. 2020;220[4]:982–6.
88. Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK, et al. Completion Lymph Node Dissection or Radiation Therapy for Sentinel Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26[2]:386–94.
89. Perez MC, Oliver DE, Weitman ES, et al. Management of Sentinel Lymph Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma: Completion Lymphadenectomy, Radiation, or Both? *Ann Surg Oncol*. 2019;26[2]:379–85.
90. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australas J Dermatol*. 2014;56[1]:19–24.
91. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five Hundred Patients With Merkel Cell Carcinoma Evaluated at a Single Institution. *Ann Surg*. 2011;254[3]:465–75.
92. Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23[11]:3572–8.
93. Kim JA, Choi AH. Effect of Radiation Therapy on Survival in Patients With Resected Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149[7]:831.
94. Westbrook BC, Norwood TG, Terry NLJ, et al. Talimogene laherparepvec induces durable response of regionally advanced Merkel cell carcinoma in 4 consecutive patients. *JAAD Case Reports*. 2019;5[9]:782–6.
95. Simioni A, Valpione S, Granziera E, et al. Ablation of soft tissue tumours by long needle variable electrode-geometry electrochemotherapy: final report from a single-arm, single-centre phase-2 study. *Sci Rep*. 2020;10[1]:2291.
96. Nguyen MHK, Leong SP, Abendroth R, et al. Complete clinical response to intralesional talimogene laherparepvec injection in a patient with recurrent, regionally advanced Merkel cell carcinoma. *JAAD Case Reports*. 2019;5[10]:849–51.
97. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, et al. Efficacy of isolated limb perfusion [ILP] in patients with Merkel cell carcinoma [MCC]: A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43[11]:2157–62.
98. Xu MJ, Wu S, Daud AI, et al. In-field and abscopal response after short-course radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma progressing on PD-1 checkpoint blockade: a case series. *J Immunother Cancer*. 2018;6[1]:43.

99. Bloom BC, Augustyn A, Pezzi TA, et al. Rescue of Immunotherapy-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma With Conventionally Fractionated Radiotherapy and Concurrent Pembrolizumab. *Front Oncol.* 2019;9:223.
100. Andruska N, Mahapatra L, Brenneman RJ, et al. Regional lymph node irradiation in locally advanced Merkel cell carcinoma reduces regional and distant relapse and improves disease-specific survival. *Radiother Oncol.* 2021;155:246–53.
101. Chipidza FE, Thakuria M, Schoenfeld JD, et al. Association between treatment center experience and survival after diagnosis of stage I to III Merkel cell carcinoma treated with surgery with or without postoperative radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84[3]:875–7.
102. 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[3]:281–7.
103. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, et al. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1[4]:244–51.
104. Kang SH, Haydu LE, Goh RYH, Fogarty GB. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2012;7[1]:171.
105. Lee J, Poon I, Balogh J, et al. A Review of Radiotherapy for Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Skin Cancer.* 2012;2012[1]:1–6.
106. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 2010;116[7]:1783–90.
107. 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[12]:4060–6.
108. Lok B, Khan S, Mutter R, et al. Selective radiotherapy for the treatment of head and neck Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 201;118[16]:3937–44.
109. Kok DL, Wang A, Xu W, et al. The changing paradigm of managing Merkel cell carcinoma in Australia: An expert commentary. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020;16[6]:312–9.
110. Patel P, Modi C, McLellan B, Ohri N. Radiotherapy for inoperable Merkel cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8[2]:149–57.
111. 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. *Am J Surg.* 2018;215[3]:384–7.

112. Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head Neck*. 2015;38[S1]:E452–8.
113. Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, et al. Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2015;4[8]:1161–70.
114. Dubois M, Abi Rached H, Escande A, et al. Outcome of early stage Merkel carcinoma treated by exclusive radiation: a study of 53 patients. *Radiat Oncol*. 2021;16[1]:90.
115. Veness M, Foote M, Gebiski V, Poulsen M. The Role of Radiotherapy Alone in Patients With Merkel Cell Carcinoma: Reporting the Australian Experience of 43 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;78[3]:703–9.
116. 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[1]:48–55.
117. 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[3]:677–84.
118. Bichakjian CK, Olencki T, Aasu SZ, et al. Merkel cell carcinoma - NCCN Guidelines 2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16[6]:742-74.
119. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2015;51[16]:2396–403.
120. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma-A Danish Perspective. *Cancers*. 2020;12[3]:554
121. Schmults CD. Merkel Cell Carcinoma - NCCN Guidelines 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1444>
Retrieval date June 27, 2022
122. Mattes MD, Zhou Y, Berry SL, Barker CA. Dosimetric comparison of axilla and groin radiotherapy techniques for high-risk and locally advanced skin cancer. *Radiat Oncol J*. 2016 Jun;34[2]:145–55.
123. Hruby G, Scolyer RA, Thompson JF. The important role of radiation treatment in the management of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2013;169[5]:975–82.
124. Terheyden P, Becker JC. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017;29[3]:221-6.
125. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9[4]: e002478.

126. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37[9]:693–702.
127. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374[26]:2542–52.
128. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38[22]:2476–87.
129. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma [JAVELIN Merkel 200]: updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open*. 2021;6[6]:100290.
130. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6[1]:7.
131. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma [JAVELIN Merkel 200]: primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul;9[7]:e002646.
132. Spassova I, Ugurel S, Kubat L, et al. Clinical and molecular characteristics associated with response to therapeutic PD-1/PD-L1 inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022;10[1]: e003198.
133. 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]:1374–85.
134. Glutsch V, Kneitz H, Gesierich A, et al. Activity of ipilimumab plus nivolumab in avelumab-refractory Merkel cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70[7]:2087-2093.
135. LoPiccolo J, Schollenberger MD, Dakhil S, et al. Rescue therapy for patients with anti-PD-1-refractory Merkel cell carcinoma: a multicenter, retrospective case series. *J Immunother Cancer*. 2019;7[1]:170.
136. Knackstedt R, Sussman TA, McCahon L, et al. Pre-treated anti-PD-1 refractory Merkel cell carcinoma successfully treated with the combination of PD-1/PD-L1 axis inhibitors and TVEC: a report of two cases. *Ann Oncol*. 2019;30[8]:1399–400.
137. Lara KM, In GK, Matcuk GR, et al. Talimogene laherparepvec in combination with pembrolizumab leads to a complete response in a patient with refractory Merkel cell carcinoma. *JAAD Case Reports*. 2018;4[10]:1004–6.

138. Blackmon JT, Dhawan R, Viator TM, et al. Talimogene laherparepvec for regionally advanced Merkel cell carcinoma: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports*. 2017;3[3]:185–9.
139. 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[14]:1263–79.
140. 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[9]:2294–301.
141. 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[45]:79731–41.
142. Ugurel S, Spassova I, Wohlfarth J, et al. MHC class-I downregulation in PD-1/PD-L1 inhibitor refractory Merkel cell carcinoma and its potential reversal by histone deacetylase inhibition: a case series. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68[6]:983–90.
143. Samimi M, Becker J. There is still a place for tumour-targeted therapies in Merkel cell carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2021;184[2]:195–7.
144. Rabinowits G, Lezcano C, Catalano PJ, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced Merkel Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2018;23[7]:814–21.
145. Salavati A, Prasad V, Schneider C-P, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of Merkel cell carcinoma using [177]lutetium-labeled somatostatin analogs in combination with radiosensitizing chemotherapy: a potential novel treatment based on molecular pathology. *Ann Nucl Med*. 2012;26[4]:365–9.
146. Moghadam SZ, Divband G, Shakeri S, Aryana K. Favorable Response After Only One Cycle of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-DOTATATE in a Patient With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2019;44[8]:650–2.
147. Guida M, D'Alò A, Mangia A, et al. Somatostatin Receptors in Merkel-Cell Carcinoma: A Therapeutic Opportunity Using Somatostatin Analog Alone or in Association With Checkpoint Inhibitors Immunotherapy. A Case Report. *Front Oncol*. 2020;10:1073.
148. Zhang J, Song Q, Cai L, et al. The efficacy of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy [PRRT] in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146[6]:1533–43.
149. Akaike T, Qazi J, Anderson A, et al. High somatostatin receptor expression and efficacy of somatostatin analogues in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2021;184[2]:319–27.

150. Dettmers S. Expertenstandard „Psychosoziale Erstberatung onkologischer Patient*innen durch Soziale Arbeit in der stationären Versorgung“ [PEOPSA]. 2018. <https://dvsg.org/veroeffentlichungen/arbeitshilfen/peopsa/> Retrieval date June 27, 2022
151. 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[12]:1287–93.
152. Mir N, MacLennan P, Al-Obaidi M, et al. Patient-reported cognitive complaints in older adults with gastrointestinal malignancies at diagnosis- Results from the Cancer & Aging Resilience Evaluation [CARE] study. *J Geriatr Oncol*. 2020;11[6]:982–8.
153. 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[9]:1079–84.
154. Hopkinson JB, King A, Mullins J, et al. What happens before, during and after crisis for someone with dementia living at home: A systematic review. *Dementia [London]*. 2021;20[2]:570–612.
155. Robillard JM, Feng TL. When Patient Engagement and Research Ethics Collide: Lessons from a Dementia Forum. *J Alzheimers Dis*. 2017;59[1]:1–10.
156. 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[2]:189–95.
157. Benson JR. Guardianship in research. *Lancet*. 2001;358[9286]:1013.

Tabellen in English

Table 1. immunohistochemistry. Frequently used immunohistochemical markers to confirm the diagnosis of MCC, or to exclude differential diagnoses.

Marker	MCC	Lymphoma	Melanoma	SCLC
CK 20	+	-	-	-
Neuron Specific Enolase [NSE]	+*	-	-	+/-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/MART-1 or S100B	-	-	+	-
Leukocyte common Antigen [LCA]	-	+	-	-
Thyroid Transcription Factor-1 [TTF-1]	-	-	-	+

* in the majority of cases

Table 2: Prognostic staging according to the 8th edition AJCC classification.
(A) Clinical classification [cTNM]

Stage	Primary Tumor	T	Regional Lymph Notes	N	Distant Metastases	M
0	in situ	Tis	unauffällige Lymphknoten	N0	none	M0
I	≤ 2 cm maximum clinical tumor diameter	T1	clinically inconspicuous lymph nodes ¹ [no pathological examination]	cN0	none	M0
IIA	> 2 cm maximum clinical tumor diameter	T2-3	clinically inconspicuous lymph nodes ¹ [no pathological examination]	cN0	none	M0
IIB	Infiltration of fascia, muscles, cartilage or bone	T4	clinically inconspicuous lymph nodes ¹ [no pathological examination]	cN0	none	M0
III	independent of primary tumor	T0-4 ²	lymph node metastases and/or in transit metastases	N1-3	none	M0
IV	independent of primary tumor	T0-4 ²	regardless of lymph node status	N0-3	Distant metastases	M1

(B) Pathological/clinical classification [pTNM]

Stage	Primary Tumor	T	Regional Lymph Notes	N	Distant Metastases	M
0	in situ	Tis	unauffällige Lymphknoten	N0	none	M0
I	≤ 2 cm maximum clinical tumor diameter	T1	lymph nodes unremarkable upon pathological examination ³	pN0	none	M0
IIA	> 2 cm maximum clinical tumor diameter	T2-3	lymph nodes unremarkable upon pathological examination ³	pN0	none	M0
IIB	Infiltration of fascia, muscles, cartilage or bone	T4	lymph nodes unremarkable upon pathological examination ³	pN0	none	M0
IIIA	independent of primary tumor	T1-4	pathologically proven lymph node metastases without prior clinical suspicion	N1sn N1a	none	M0
	unknown primary tumor	T0	clinical suspicion and pathologically confirmed metastasis in a lymph node	N1b	none	M0
IIIB	independent of primary tumor	T0-4 ²	clinical suspicion and pathologically confirmed metastasis in a lymph node and/or in transit metastases	N1b-3	none	M0
IV	independent of primary tumor	T0-4 ²	regardless of lymph node status	N0-3	distant metastases	M1

¹ Findings are based purely on clinical or imaging examination; this may include inspection, palpation, and/or imaging

² T0: No evidence of primary tumor; TX: Primary tumor cannot be assessed [e.g., curetted]

³ Micrometastases were excluded histopathologically after sentinel lymph node biopsy or elective lymphadenectomy

Table 3. PD-1/PD-L1 blockade in metastatic MCC.

Studie	NCT0215567 A	NCT0215567 B	NCT02267603	NCT02488759
Antibody	Avelumab	Avelumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Target	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
Median follow-up time	40,8 months	21,2 months	14,9 months	12,0 months
Number of prior therapies	≥1	0	0	0 to ≥1
Patient count	88	116	50	25
Median age	73 years	74 years	71 years	66 years
Stage	IV	IV	IIIB/IV	III/IV
Objective response rate [complete remission]	33 % [11 %] 1 PRT 43% ≥2 PRT 20 %	40 % [16 %]	56 % [24 %]	64 % [32 %] 0 PRT 73 % 1-2 V PRT 50 %
24-month PFS	26 %	Not reported	48 %	Not reported
24-month OS	36 %	Not reported	69 %	Not reported
Reference	[133]	[131]	[127]	Fußnote 1

Versionsnummer: 9.1

Erstveröffentlichung: 12/1997

Überarbeitung von: 06/2022

Nächste Überprüfung geplant: 12/2024

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

06.01.2025: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.06.2026