

皮膚がん診療ガイドライン第4版 メルケル細胞癌診療ガイドライン 2025

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（メルケル細胞癌診療ガイドライングループ）

中村元樹¹⁾ 永瀬浩太郎²⁾ 加藤潤史³⁾ 安田正人⁴⁾ 富田夏夫⁵⁾ 小林忠弘⁶⁾

福田桂太郎⁷⁾ 結城明彦⁸⁾ 内 博史⁹⁾ 古賀弘志¹⁰⁾ 宮垣朝光¹¹⁾ 中村泰大¹²⁾

目次

第1章	メルケル細胞癌診療ガイドラインについて	
1.	本ガイドラインの目的	215
2.	本ガイドラインの適応が想定される対象者, および想定される利用対象者	215
3.	本ガイドラインを使用する場合の注意事項	215
4.	本ガイドラインの特徴	215
5.	エビデンス収集方法（文献検索）	216
6.	システマティックレビューの方法	216
	(1) 個々の報告に対する評価（STEP 1）	
	(2) エビデンス総体の総括（STEP 2）	
	(3) 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）	
	(4) 定性的システマティックレビュー	
	(5) システマティックレビューレポートの作成	
7.	推奨決定の方法	217
	(1) 各CQ担当者内での検討	
	(2) 推奨決定会議	
8.	作成過程におけるCQ番号の変更について	218
9.	ガイドライン改訂作業の実際	218
	(1) 全体会議	
	(2) 策定委員会	
10.	外部評価およびパブリックコメント, 専門家コメント	218
11.	今後の改訂とめざすべき改訂のあり方	218
12.	出版後のガイドラインのモニタリング	219
13.	資金	219
14.	利益相反	219
	(1) 利益相反の申告	

別表1 皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（メルケル細胞癌診療ガイドライングループ）委員

- 1) 名古屋市立大学皮膚科（代表委員）
- 2) 医療法人ながせ皮膚科
- 3) 札幌医科大学皮膚科
- 4) 群馬大学皮膚科
- 5) 名古屋市立大学放射線科
- 6) 松任石川中央病院皮膚科
- 7) 慶應義塾大学皮膚科
- 8) 新潟大学皮膚科
- 9) 国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科（統括委員）
- 10) 北戸田アルプス皮膚科（統括委員）
- 11) 聖マリアンナ大学皮膚科（統括委員）
- 12) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（統括委員長）

第2章	メルケル細胞癌総論	220
1.	メルケル細胞癌の疫学と病因	220
1.1	メルケル細胞癌の疫学	220
1.2	病因による分類	220
	(1) MCPyV 陽性のメルケル細胞癌	
	(2) MCPyV 陰性のメルケル細胞癌	
1.3	危険因子	220
2.	メルケル細胞癌の診断	221
2.1	肉眼による診断, 臨床像	221
2.2	ダーモスコピー所見	222
2.3	病理組織所見	222
2.4	メルケル細胞ポリオーマウイルス	223
2.5	画像検査	224
2.6	センチネルリンパ節生検	224
3.	メルケル細胞癌の病期分類と治療指針	225
3.1	TNM 分類	225
	(1) T 分類	
	(2) N 分類	
	(3) M 分類	
3.2	病期分類	226
3.3	病期別予後	226
3.4	治療指針	226
	(1) 病期 I, II	
	(2) 病期 III	
	(3) 病期 IV	
4.	手術療法	227
4.1	原発巣切除	227
4.2	センチネルリンパ節生検 (SLNB)	228
4.3	リンパ節郭清術 (CLND)	229
4.4	今後の課題と展望	229
5.	放射線療法	229
5.1	術後放射線療法	229
	(1) 病期 I~II における術後放射線療法	
	(2) 領域リンパ節転移陽性例と陰性例における術後放射線療法	
5.2	根治的放射線療法	230
	(1) 原発巣に対する根治的放射線療法	
	(2) 領域リンパ節に対する根治的放射線療法	
5.3	緩和的放射線療法	231
5.4	照射線量	231
5.5	照射範囲	231
5.6	照射方法	232
6.	薬物療法	232
6.1	免疫療法	232
	(1) Avelumab	
	(2) Pembrolizumab	
6.2	殺細胞性抗がん剤による化学療法	234
	(1) 術後補助療法 (術後化学療法)	
	(2) 進行期病変に対する化学療法	

第3章	メルケル細胞癌診療ガイドライン クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨	235
CQ1	メルケル細胞癌原発巣の手術療法の際に、1 cm 以下の側方マージンは勧められるか？	235
CQ2	メルケル細胞癌に対してセンチネルリンパ節生検は勧められるか？	238
CQ3-1	メルケル細胞癌原発巣切除後の断端陰性例に、 原発巣に対する術後放射線療法は勧められるか？	240
CQ3-2	センチネルリンパ節転移陰性の場合、領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？	242
CQ3-3	領域リンパ節郭清後に領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？	244
CQ4	免疫療法不応または不適な進行期メルケル細胞癌に EP/EC 療法以外の全身化学療法は勧められるか？	246
文献		249

第1章 メルケル細胞癌診療ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、本邦におけるメルケル細胞癌の治療成績の向上および生活の質の向上を目指して、メルケル細胞癌に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである。メルケル細胞癌は非常に稀かつ予後不良な疾患であるが、その克服を目指して診断や治療に関するさまざまな研究成果が近年多数報告されている。これらの研究成果をもとに本邦におけるメルケル細胞癌診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。本ガイドラインは、メルケル細胞癌の診断・治療に関わる医療従事者や市民に診療指針を提供し、メルケル細胞癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化するとともに、本邦における効率的な保険医療を確立することを目指している。日本皮膚科学会より委嘱を受けた関係学会や各領域の第一人者からなる作成委員によって、メルケル細胞癌についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

2. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインはメルケル細胞癌の存在が疑われる患者、メルケル細胞癌と診断された患者を対象集団とした。対象の性別、病期や重症度、合併症の有無などは限定せず、臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した。想定される利用者は、メルケル細胞癌診療にあたるすべての臨床医、看護師、薬剤

師、その他の医療従事者を含む医療チーム、医療政策決定者である。また、一般臨床医がメルケル細胞癌に効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した。さらには、メルケル細胞癌やメルケル細胞癌が疑われる患者・家族をはじめ、メルケル細胞癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、メルケル細胞癌診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特にメルケル細胞癌の患者・家族にはメルケル細胞癌への理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに、より好ましい医療が選択され、実行されることを期待する。

3. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが、実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して、対処法を患者・家族と、診療にあたる医師やその他の医療者等との間で、十分な話し合いの上で決定すべきである。また、ガイドラインに記載されている内容に関しては、日本皮膚科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は主治医、担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会およびメルケル細胞癌診療ガイドライン作成委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤および薬剤使用量などは、一部本邦で承認されていない海外臨床試験での用量を含んでいる。

4. 本ガイドラインの特徴

メルケル細胞癌の診断・治療は急速に進歩を遂げており、また治療手段も多様性も増していることから、

別表1 皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（メルケル細胞癌診療ガイドライングループ）委員

統括委員長	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科	中村泰大
統括委員	国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科 北戸田アルプス皮膚科 聖マリアンナ医科大学皮膚科	内博史 古賀弘志 宮垣朝光
作成委員（代表委員）	名古屋市立大学皮膚科	中村元樹
作成委員	医療法人ながせ皮膚科 札幌医科大学皮膚科 群馬大学皮膚科 名古屋市立大学放射線科	永瀬浩太郎 加藤潤史 安田正人 富田夏夫
システマティックレビューチーム	松任石川中央病院皮膚科 慶應義塾大学皮膚科 新潟大学皮膚科	小林忠弘 福田桂太郎 結城明彦

それらを包括的に取り入れ、臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの作成を行った。本ガイドラインの作成にあたっては皮膚がん診療ガイドライン作成委員会が設置され、メルケル細胞癌グループは既存の6つの作成グループ（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、乳房外パジェット病グループ、基底細胞癌グループ、皮膚血管肉腫グループ、皮膚リンパ腫グループ）に今回新たに追加された。改訂委員会には委員長、統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。各グループにおいて、全国より皮膚科、形成外科、腫瘍内科、放射線科、など多領域の医師が改訂委員として参加している（メルケル細胞癌診療ガイドライン委員一覧は別表1に掲載）。本ガイドラインの作成に際しては、改訂委員のなかで作成委員（パネリスト）の他にシステマティックレビューを担当するシステマティックレビューチームを設け、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。メルケル細胞癌の病期分類はAJCC第8版¹⁾に準拠した。本ガイドラインは2021年3月22日に発行された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」²⁾に準拠して作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。

5. エビデンス収集方法（文献検索）

診療経験に基づき、その是非について十分なコンセンサスが確立しておらず、議論の余地が残る重要臨床課題を、海外のガイドラインも参考に挙げ、それらをもとにしてクリニカルクエスチョン（clinical ques-

tion：CQ）を設定した。CQの設定に際しては、その構成要素（PICO（P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes））を検討し、PICOに基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会に実施していただいた。すべてのCQに関して1972年1月より2023年6月までの論文について、Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌を検索した。検索が不十分な場合は、原則として検索式の見直しをして再検索を行った。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。

検索後の文献は基本的にシステマティックレビューチームに属する改訂委員1名と、検討CQを直接担当しないガイドライン作成グループに属する改訂委員1名の計2名で、それぞれ独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（2次スクリーニング）を行い、採用論文を決定した。

6. システマティックレビューの方法

「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」の手順に従い、付随する作業用テンプレートをを用いた。

（1）個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず個々のCQを担当するシステマティックレビューチームは、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その

表1 エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価し、対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

(2) エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を「エビデンス総体の総括」と呼び、エビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を1つに決定した。エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）は表1の通りに分類した。

(3) 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

(4) 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

(5) システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

7. 推奨決定の方法

(1) 各CQ担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととともに、望ましい効果（益）と望ましくない効果

（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQリストの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好み、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各CQ担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

(2) 推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において、各CQのシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した。その後、作成委員を交えて推奨について、本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した。なお多様な意見を取り入れるためシステマティックレビュー担当者もパネリストとして参加した。十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

i. できる限り多数のメルケル細胞癌診療ガイドライン作成委員が投票に参加する。

ii. 投票を行うCQに関連して、規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的COI、その他のCOIを有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権する。

iii. 以下のいずれかの選択肢の1つに投票を行う（無記名投票）。

- ・行うことを推奨する（強い推奨） 1
- ・行うことを提案する（弱い推奨） 2
- ・行わないことを提案する（弱い推奨） 3
- ・行わないことを推奨する（強い推奨） 4
- ・推奨なし

iv. 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。

- ・50%以上が片方の向き（行う/行わない）に投票

し、かつ反対の向きが20%未満であった場合は、50%以上が投票した向きを推奨または提案とする。

・さらには70%以上が「強い」を支持した場合には、強い推奨とする。それ以外は弱い推奨とする。

・上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。投票は2回まで行って合意に達しない場合は、推奨なしとする。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、規定を超えるCOIを有する委員は投票を棄権することとしたが、全CQにおいてCOIを有する委員はならず、棄権した委員はいなかった。投票結果については、各CQの解説文中に示した。

*「推奨作成関連資料」については日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページに本ガイドラインとともにPDFファイルを掲載。

8. 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更は特になかった。

9. ガイドライン改訂作業の実際

メルケル細胞癌診療ガイドライン第1版は2023年3月に、皮膚がん診療ガイドライン全グループでの第1回全体会議を開催し、作成作業を開始した。以降、以下のように、4回のメルケル細胞癌診療ガイドライン策定委員会（以下、策定委員会）、2023年12月の第2回全体会議、2024年2月のパネル会議による推奨決定、3回のパブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価を経て本ガイドラインは作成された。

(1) 全体会議(皮膚がん診療ガイドライン全グループでの会議)

・第1回全体会議（下記同内容を2回施行：2023年3月17日、3月23日：オンラインミーティング）

▶2023～2024年での改訂予定を決定（2024年度公開予定）

▶各グループ作成委員の紹介

▶ガイドライン作成作業のロードマップおよび概要紹介：中村泰大（埼玉医科大学国際医療センター）、古賀弘志（信州大学）

・第2回全体会議（2023年12月8日：メール会議）

▶各ガイドライングループの作成進捗状況確認

▶メタアナリシスRevMan契約に関する各グループ使用調査

(2) 策定委員会

・第1回（2023年4月4日：オンラインミーティング）

▶委員の紹介、ロードマップ確認、CQ担当の決定方法について

・第2回（2023年5月19日：オンラインミーティング）

▶委員追加招集、CQ、スコープの討議、決定

・第3回（2023年11月6日：オンラインミーティング）

▶システムティックレビュー進捗報告、ファイル共有について

・第4回（2023年12月19日：オンラインミーティング）

▶システムティックレビュー進捗報告

・第5回（2024年2月25日：TKP東京駅カンファレンスセンター、一部オンライン）

▶パネル会議による推奨決定

10. 外部評価およびパブリックコメント、専門家コメント

本改訂ガイドラインは3つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本皮膚科学会より、ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価を受けた（2024年10月23日～11月21日）。もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より、学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2024年10月11日～11月8日）。さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営するEBM普及推進事業Mindsによる「ガイドライン公開前評価」で評価を受けた（2024年10月14日～11月11日）。これらのパブリックコメント、専門家コメントの内容を考慮し、コメントによる修正を行った上で、最終的な推奨を決定した。

11. 今後の改訂とめざすべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともにメルケル細胞癌に対する診療内容も大きく変化すると予想される。そのため、本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる。他の皮膚がん診療ガイドラインと同様に、3～4年ごとを目途に改訂するとともに、必要に応じて臨時改訂を行い、日本皮膚科学会のホーム

図1 A. CPG 策定参加者と1親等内家族のCOI自己申告項目の開示基準額と金額区分. B. CPG 策定参加者にかかる組織COI申告項目と開示基準額以上の金額区分(参加基準ガイダンス³⁾より)

A

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(最近1年間の本株式による利益)
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料などの報酬
基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金
基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
8. 企業などが提供する寄附講座
企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
9. その他の報酬(研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など)
基準額 5万円/企業/年 金額区分: ①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤

B

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する教育・研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)
基準額 1000万円/企業/年 金額区分: ①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する寄附金
基準額 200万円/企業/年 金額区分: ①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤

ページに提示していく予定である。

12. 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討する。

13. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援をうけた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

14. 利益相反

(1) 利益相反の申告

2023年6月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」(以下、参加基

準ガイダンス³⁾に従い、ガイドライン作成委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(conflict of interest: COI)の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI、委員の配偶者のCOI、2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分(図1A, 1B)とともに申告した。

対象期間は2020年1月1日から2023年12月31日までとした。メルケル細胞癌診療ガイドライン作成委員およびシステマティックレビューチームに該当する者はなかった。また各CQの投票の際に前述の通り各種COIの有無について再度確認した。

第2章 メルケル細胞癌総論

1. メルケル細胞癌の疫学と病因

1.1 メルケル細胞癌の疫学

メルケル細胞癌は皮膚原発の神経内分泌腫瘍である。高齢者の露光部に好発し、稀な腫瘍ではあるものの近年明らかな増加傾向にある^{4,5)}。発症率としては、米国において2000年には0.5人/10万人・年、2013年には0.7人/10万人・年と報告され、年々徐々に増加しており、かつ今後も増加し続けることが予測されている⁵⁾。また、その発症率は50歳未満では非常に低いものの年齢が上がるにつれて高くなり、2013年のデータでは40～44歳では0.1人/10万人・年、60～64歳では1.0人/10万人・年、85歳以上では9.8人/10万人・年と、高齢者により多くみられることがわかる⁵⁾。

本邦においては、2016～2017年のNational Cancer Registryのデータ解析として年間200～230人の新規発症患者がいると推測されている⁶⁾。発症率は0.2人/10万人・年となり、米国と比べて少ない。

1.2 病因による分類

2008年にはメルケル細胞癌の腫瘍組織からメルケル細胞ポリオマウイルス(Merkel cell polyomavirus: MCPyV)が同定され、これががんの発症に関連することが判明した⁷⁾。陽性率は欧米で60～80%、オーストラリアでは約24%と地域差がある⁸⁾ものの、この発見がメルケル細胞癌発症の機序解明に大きな一歩となり、さらにこれによりメルケル細胞癌がウイルス発がんとなし、非ウイルス発がんに分けて考えられることとなった。

(1) MCPyV 陽性のメルケル細胞癌

MCPyVのゲノムは全長5,387塩基対の二本鎖DNAであり、ウイルス粒子の構造蛋白であるVP1、VP2、VP3と、早期腫瘍蛋白であるsmall T (sT) およびlarge T (LT) 抗原の遺伝子をコードしている。MCPyVの感染は、血清学的なデータで健康者の約60%と高頻度にみられるものであり、感染だけで本症を発症するわけではない。一般的にポリオマウイルスはその自然宿主では腫瘍原性は示さず、ウイルスゲノムの複製とウイルス粒子の産生により宿主細胞は細胞融解に陥る。MCPyVによる腫瘍発生にはウイルスゲノムが宿主細胞のゲノムに組み込まれるintegrationとウイル

スが自己複製できなくなるtruncationの二種類の遺伝子変異が必要とされている。これらの変異が重なることにより、MCPyV由来腫瘍蛋白であるLT抗原とsT抗原が恒常的に発現し、これが腫瘍細胞の生存、増殖を促すことでがん化を促進する。

もともとLT抗原はがん抑制遺伝子であるRb蛋白との結合領域などの細胞増殖に重要なドメインや、ウイルスの増殖に必要なorigin結合ドメインやヘリケースドメインなどがコードされている。これに前述のtruncationが起こることでLT抗原はウイルス複製に必要なヘリケースドメインを常に欠くことになり、ウイルス複製は行われぬものの、Rb結合領域が保たれていることからRbの働きを抑制し、細胞増殖、がん化を促進する。sT抗原はメルケル細胞癌におけるキャップ依存性翻訳に重要なリン酸化4E-BP1のターンオーバーを阻害する機序が知られるほか⁹⁾、sT抗原がNF-κB経路の活性化に寄与するとされている¹⁰⁾。

(2) MCPyV 陰性のメルケル細胞癌

MCPyV陰性のメルケル細胞癌は慢性の紫外線曝露による紫外線発がんとしており、メラノーマや基底細胞癌、有棘細胞癌でみられるような紫外線によるDNA損傷を高頻度に認める。遺伝子変異の少ないMCPyV陽性例と比べ、MCPyV陰性例は25～90倍遺伝子変異が多いと報告されている¹¹⁾。

MCPyV陰性メルケル細胞癌ではRbやTP53といったがん抑制遺伝子の不活性化もよくみられるほか、Notch1やNotch2変異もみられる。Rbは主に転写因子E2Fと結合してその活性を抑えることにより、細胞周期を調整している。そのためRb遺伝子の変異はE2Fを常に活性化することで細胞分裂が促進する。TP53はがん抑制タンパク質p53をコードしており、これは細胞周期の休止、DNAの修復、アポトーシス・血管新生の抑制に関与しており、TP53の変異などによるp53の機能低下は、がんの発生と進展を促進する。

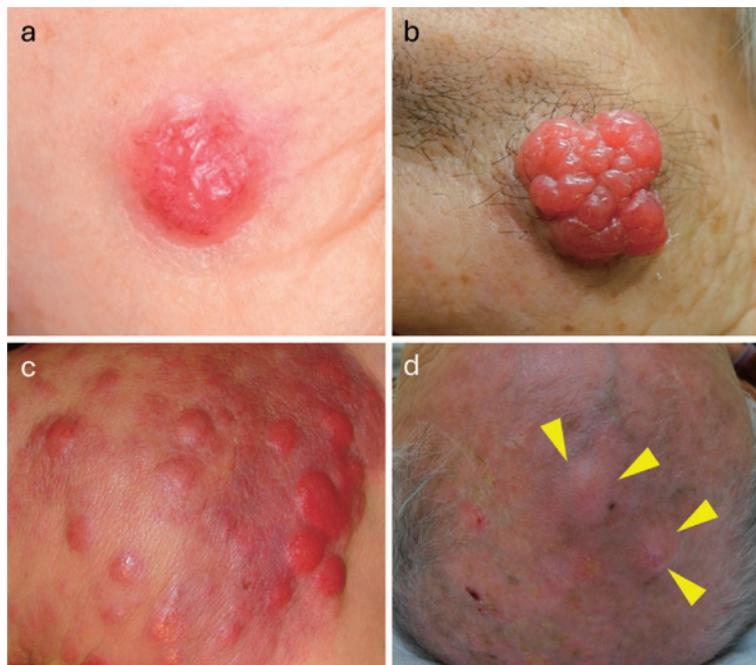
メルケル細胞癌の5～14%に同一病変内にボーエン病や有棘細胞癌を中心とする他の皮膚がんを併存する¹²⁾が、一般的にMCPyV陰性例に生じる¹³⁾。

1.3 危険因子

発症危険因子として、加齢、紫外線曝露および人種/皮膚色、免疫抑制状態が挙げられる。加齢については多くのがん種で加齢とともに発症は増加するが、メルケル細胞癌では特にその傾向が強い。さらに、85歳以上で発症率が減少に転ずる他の多くのがん種とは異な

図2 メルケル細胞癌のさまざまな臨床像

a. 紅色結節, b. 肉芽腫様の結節, c. 皮膚転移例, d. 皮下腫瘍として原発が多発した例



り、メルケル細胞癌の発症率は85歳以上でも一貫して増加する⁵⁾。長期紫外線曝露および人種/皮膚色については、米国ではUVB indexが発症率に関連することが示されている¹⁴⁾。また紫外線曝露の影響を受けやすい白人において、黄色人種である日本人と比べて発症リスクが高い^{5,6)}。医原性のリスクとしてPUVA (psoralen-UVA) 療法を受けた患者でも、発症リスクが高まるとされている¹⁵⁾。免疫抑制状態については、その発症リスクは、非免疫抑制状態の健常人と比較して、臓器移植患者では5~23.8倍^{16,17)}、悪性リンパ腫患者では15.7倍¹⁸⁾、HIV患者では2.3倍¹⁶⁾とされる。

予後に関与する危険因子に関しては、加齢、男性、免疫抑制状態¹⁹⁾、MCPyV、Programmed death ligand-1 (PD-L1)、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD) が挙げられる。MCPyV陰性例は陽性例と比べ予後不良であり²⁰⁾、腫瘍のPD-L1発現に関しては一般的な他のがん種と異なり、その発現が高くなると予後良好とされる^{21,22)}。ただしPD-L1の発現は腫瘍内で不均一であり、かつ治療などにより大きく変化するものであるため²³⁾、現時点での有用性は限られている。G6PDは腫瘍のPD-L1発現や経過中の転移に相関する因子であり、G6PD高発現メルケル細胞癌患者は低発現患者に比べ予後不良と

される²⁴⁾。上記危険因子以外にメルケル細胞癌ではメラノーマや造血器腫瘍を伴うリスクが上昇するとされ²⁵⁾、それらが予後に影響する可能性もある。

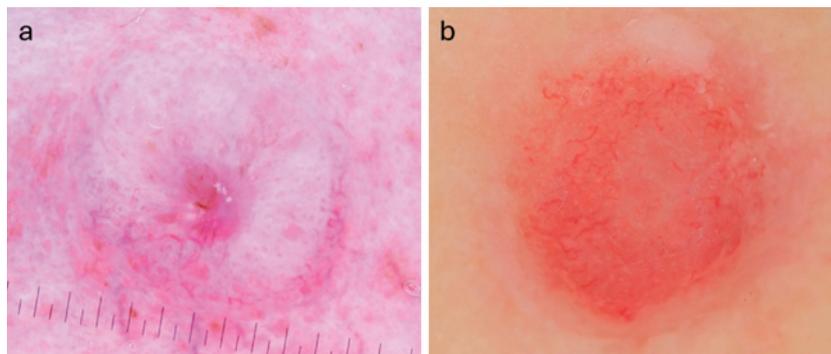
2. メルケル細胞癌の診断

2.1 肉眼による診断、臨床像

メルケル細胞癌の臨床像はさまざまであるが、無痛性で急速に増大する淡紅色から紫紅色の弾性硬結節として発症することが多く(図2)、露光部となる頭頸部ならびに上肢に好発する。時に非特異的な臨床像を呈し、せつや炎症性粉瘤、血管拡張性肉芽腫などの良性疾患や、有棘細胞癌、無色素性基底細胞癌、メラノーマ、付属器がん、皮膚リンパ腫、転移性皮膚腫瘍など他の皮膚がんとの鑑別が必要となることもある²⁶⁾。メルケル細胞癌195例の後ろ向き研究²⁷⁾では、臨床診断が記載されていたのは106例で、嚢腫またはざ瘡様皮疹56%(45例)、脂肪腫6%(9例)など56%(79例)が良性疾患と推定されており、悪性腫瘍と考えられていたのは非メラノーマ皮膚がん19%(27例)、悪性リンパ腫6%(9例)、転移性皮膚腫瘍2%(3例)など36%(51例)で、メルケル細胞癌と正しく診断されていたのは1%(2例)のみであった²⁷⁾。また、メルケル

図3 メルケル細胞癌のダーモスコピー像

a. 中央の紅色無構造領域と周囲の樹枝状血管, b. 多彩な血管所見



細胞癌 192 例の後向き研究でも，生検前の臨床診断は 嚢腫 33.3% (64 例)，基底細胞癌 31.8% (61 例)，有棘細胞癌 19.8% (38 例) であり，メルケル細胞癌と生検前に診断されたのは 6.8% (13 例) であった²⁸⁾．このように，視診のみで正しい臨床診断を行うことが困難な腫瘍である．黒色調を呈するメラノーマや基底細胞癌との鑑別は容易と思われるが，転移性皮膚腫瘍や有棘細胞癌，良性腫瘍との鑑別には病理組織学的診断が必須である．前述の後ろ向き研究では，メルケル細胞癌の臨床的特徴として，AEIOU の頭文字で表される 5 つの背景・症状 (Asymptomatic/lack of tenderness : 無症候性，圧痛なし，Expanding rapidly : 急速な増大，Immune suppression : 免疫抑制，Older than age 50 : 50 歳以上，UV-exposed site on a person with fair skin : 紫外線曝露部位) が診断に有用であると報告している²⁷⁾．上記臨床的特徴について記載のあった 62 例中 89% (55 例) が 3 つ以上の特徴を有し，32% (20 例) が 4 つ以上，7% (4 例) が 5 つすべてを有していた．

2.2 ダーモスコピー所見

ダーモスコピーは皮膚腫瘍に対して重要な診断機器として普及している²⁹⁾．メルケル細胞癌において，最も一般的なダーモスコピー所見は，乳白色もしくは紅色の無構造領域や小球と，多形血管ならびに線状・不規則血管である (図 3)^{30~32)}．乳白色・紅色領域は血管拡張性肉芽腫のような皮膚良性腫瘍や無色素性メラノーマで観察されることから，本症に特異的な所見ではない．診断確定には生検による病理組織学的検討が必要となる．

2.3 病理組織所見

メルケル細胞癌を電子顕微鏡で観察すると，メルケル細胞でも見られる有芯顆粒 (dense-core granule) が観察され，この所見により，かつてはメルケル細胞が由来であると考えられ現在の命名に至った^{33,34)}．そのため，古くはメルケル細胞癌の診断確定のためには電子顕微鏡所見が必須とされていた．しかし，近年，免疫組織化学 (免疫染色) の進歩により，特異度の高い抗体が使用されるようになり，診断は比較的容易となった．

メルケル細胞癌の病理組織学的特徴は，一般に表皮とは連続せず，真皮内から皮下脂肪織にかけて小型類円形の好塩基性腫瘍細胞がシート状あるいは索状に浸潤増殖する．Small round blue cell tumor とも言われ，腫瘍細胞の核/細胞質 (N/C) 比は高く，salt and pepper と称される微細顆粒状のクロマチンを有する核を有し，有糸分裂像も多く認める．組織型として，索状型 (trabecular type)，小細胞型 (small cell type)，中間型 (intermediate type) の 3 型に分類される³⁵⁾．腫瘍細胞周囲にはリンパ球，形質細胞などの稠密な炎症細胞浸潤がみられる．また，メルケル細胞癌は他の上皮系皮膚がんとの併存が多いことが知られており，中でも有棘細胞癌との併存は 5~14% と報告されている¹²⁾．これらの併存例は表皮を病変の主座としており³⁶⁾，メルケル細胞ポリオマウイルス (Merkel cell polyomavirus, MCPyV) 陰性であり，紫外線曝露が発がんに関与していると考えられている¹³⁾．MCPyV 陰性は予後不良因子であることから²⁰⁾，他の上皮系皮膚がんとの併存を確認し，診断することは重要である．

メルケル細胞癌腫瘍細胞の組織学的形態からは，肺

小細胞癌などからの転移性皮膚腫瘍、メラノーマ、悪性リンパ腫などが鑑別に挙がり、鑑別のためには各種マーカーに対する免疫染色が有用となる。なかでも、サイトケラチン 20 (cytokeratin 20, CK20) はメルケル細胞癌の腫瘍細胞核周囲に点状に染色されることが特徴である (図 4)³⁷⁾。一方、肺小細胞癌で陽性となる甲状腺転写因子 1 (Thyroid transcription factor 1, TTF1) が、メルケル細胞癌では陰性になることが多く³⁸⁾、この 2 種類の免疫染色の組み合わせが診断に頻用されている (表 2)。しかし、CK20 陰性のメルケル細胞癌も 24% と報告されている³⁹⁾ ことから、これらだけで診断を確定できるわけではない。その他のメルケル細胞癌で陽性となるマーカーとしては、神経特異的エノラーゼ (Neuron-specific enolase, NSE)、CD56、クロモグラニン A (Chromogranin A, ChgA)、シナプトフィジン (Synaptophysin, Syn) などの神経内分泌マーカー、低分子量サイトケラチン (CK8, CK18, CK19)、CAM 5.2、パンケラチン (AE1/AE3) などの上皮分化マーカーがある。さらに B 細胞マーカーである Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT 活性) や Paired Box protein 5 (PAX5), SRY-Box 11

(SOX11)⁴⁰⁾の他、インスリン関連タンパク 1 (Insulinoma-associated protein 1, INSM1)⁴¹⁾、Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2)⁴²⁾ などの有用性も報告されている。肺小細胞癌で陽性となる CK7 や、リンパ腫で陽性となる白血球共通抗原 (Leukocyte Common Antigen, LCA)、メラノーマで陽性となる S-100 や HMB45 が、陰性であることも診断を補強する。

2.4 メルケル細胞ポリオーマウイルス

メルケル細胞癌の発症には MCPyV の関与が報告⁷⁾ されており、MCPyV の検出も診断の一助となる。MCPyV の検出には、一般にポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction, PCR) と免疫染色が用いられる。MCPyV はメルケル細胞癌内ではゲノムに組み込まれた状態で存在し、コーディング領域の中の Large T 抗原を認識する LT1, LT3, ならびにキャプシドタンパクを認識する VP1 というプライマーセットを用いた PCR により検出される⁷⁾。MCPyV 陽性率に関する報告は多数あるが、その結果は地域により異なる⁴³⁾。米国や欧州ではメルケル細胞癌の約 80% が MCPyV 陽性だが、オーストラリアでは約 24% であり、これはオーストラリアでは紫外線発がんが多く MCPyV の寄与が少ない可能性が示唆されている⁸⁾。本邦での MCPyV 陽性率は 62.3~88.5% である^{44~46)}。PCR の陽性率はプライマーセットによっても異なり、また、DNA を抽出する検体がホルマリン固定パラフィン包埋標本、凍結標本のいずれから提出したかによっても異なるため、偽陰性の可能性も考慮しておく必要がある⁴⁶⁾。

免疫染色による MCPyV 検出では MCPyV-T 抗原の予測抗原エピトープに対するモノクローナル抗体である CM2B4 抗体が用いられる⁴⁷⁾。CM2B4 抗体の陽性率は、27.8%~86.4% とばらつきが大きい^{48~51)}。近年では Ab3 抗体による染色も報告されており⁵¹⁾、CM2B4 抗体

図 4 メルケル細胞癌の CK20 の点状染色像

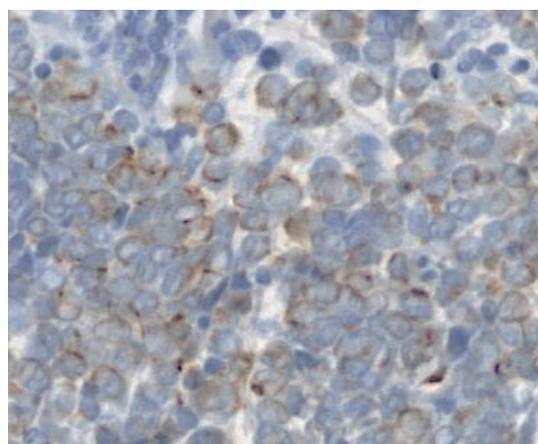


表 2 免疫染色による肺小細胞癌との鑑別

	CK20	NSE	CD56	ChgA	Syn	TTF1	CK7
メルケル細胞癌	+*	+*	+*	+*	+*	-	-
肺小細胞癌	-	-	-	-	-	+	+

CK : Cytokeratin, NSE : Neuron-specific enolase, ChgA : Chromogranin A, Syn : Synaptophysin, TTF : Thyroid transcription factor

* 典型例での所見であり陰性のこともある。

と比べて感度が高い可能性が示唆されている。

次世代シーケンスを用いた解析⁴⁸⁾では MCPyV が陽性であっても、PCR の一部や免疫染色で陰性とされた例も報告されており、PCR と免疫染色では偽陰性の可能性があることも念頭におくべきである。

2.5 画像検査

メルケル細胞癌は臨床的に原発巣のみ存在すると判断される場合でも、領域リンパ節転移や遠隔転移をきたしている割合がメラノーマと比べて約3倍高い⁵²⁾ことから、転移検索のための画像検査は病期決定の上で重要となる。また、転移検索のみならず、原発巣の局所浸潤を確認する上でも画像検査は必須である。加えて、衛星転移や in-transit 転移を生じることもあるため、周囲の皮膚病変に対しても慎重な評価が必要である⁵³⁾。

原発巣の局所浸潤の判定にはエコー検査と MRI が有用である。通常は低エコー結節として描出され、真皮から皮下脂肪深部への浸潤が観察される⁵⁴⁾。MRI では T1 強調画像で低～等信号、T2 強調画像または脂肪抑制画像で等～高信号であり、ガドリニウム強調画像では、通常びまん性または不均一な造影効果を示し、大きな病変では T1 強調画像と T2 強調画像の両方で不均一な信号強度を示すことがある⁵⁵⁾。MRI は CT と比べ、皮下の多発病変やリンパ管侵襲に伴う網状線条を検出しやすいことも報告されている⁵⁶⁾。

転移検索には CT が大半の施設で用いられているが、その検出力についてはリンパ節転移の感度 20%、特異度 87%、遠隔転移の感度 100%、特異度 48% との報告⁵⁷⁾や、リンパ節転移の感度 47%、特異度 97% との報告⁵⁸⁾もあり、微小転移を含めたリンパ節転移の検出に難がある。一方で、メルケル細胞癌は代謝の高い腫瘍であることから、FDG-PET (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography) で強い取り込みを示し、原発巣の SUVmax (maximum standardized uptake value) の平均は 4～6.5、転移巣では 5.6～11.5 と報告されている^{59, 60)}。メタアナリシスにおいて、メルケル細胞癌に対する FDG-PET の感度は 90%、特異度は 95% と解析され⁶¹⁾、リンパ節転移巣における前向き観察研究でも感度 95%、特異度 88% であることが示されており⁶²⁾、病期決定のための画像検査として有用と考えられる。しかし、後述するセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) と比較すると、リンパ節転移の検出精度は低いことが示唆されて

おり⁶³⁾、両者を合わせて実施する方がよいと考えられる。また、メルケル細胞癌はその表面にソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor, SSTR) を発現していることが多く、Gallium 68 (⁶⁸Ga) DOTA (tetraazacyclododecane tetraacetic acid)-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) 等を用いた SSTR-PET の有用性も報告されている。SSTR-PET は骨・軟部組織および脳転移の検出に優れているが、肝・肺転移については造影 CT に劣るとされる⁶⁴⁾。

2.6 センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node, SLN) は、原発巣からリンパ流に乗って最初に到達するリンパ節であり、初めにリンパ節転移をきたすリンパ節と考えられる。そのため、SLNB は、臨床的に潜在的なリンパ節転移を調べるための手段である。画像検査と比較しても、その感度は高いことが報告されており⁵⁷⁾、SLNB は病期決定のために重要となる。臨床的に明らかな転移がみられない病期 I, II のメルケル細胞癌 16 例で、SLNB により 10 例 (63%)、FDG-PET では 1 例 (6%) にリンパ節転移が同定されたとの報告もある⁶³⁾。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 1. 2024) では、臨床的リンパ節腫大のない手術が可能なすべてのメルケル細胞癌患者に対して SLNB を推奨している⁶⁵⁾。本症は頭頸部発症例が多く、領域リンパ節群となる頸部はリンパ流が複雑で、SLN の同定が困難なこともあるため、より高い感度と空間分解能、コントラスト分解能を有する SPECT/CT が有用であるとする報告がある⁶⁶⁾。摘出された SLN の病理診断においては、ヘマトキシリンエオジン染色のみでは検出できなかった微小転移が CK20 の免疫染色により検出される例が報告されており⁶⁷⁾、術中迅速診断は困難であることが示唆される。

メルケル細胞癌における SLNB の手技はメラノーマと同様に、色素法、radioisotope (RI) 法、インドシアニングリーン (indocyanine green, ICG) を用いた蛍光法を併用して行われる。色素法は手術室で執刀前にパテントブルーなどの色素トレーサーを原発巣近傍に皮内注射して、青染したリンパ節を特定する方法である。蛍光法は ICG を原発巣近傍に皮内注射して、医療用 Charge Coupled Device (CCD) カメラを用いてリンパ流をリアルタイムで観察し、蛍光したリンパ節を特定する方法である。RI 法は、^{99m}Tc スズコロイドや ^{99m}Tc フチン酸などの放射性同位元素を含む標識

表3 メルケル細胞癌のTNM分類

T 原発腫瘍	
Tx	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍が認められない
Tis	in situ (表皮内)
T1	腫瘍径が2 cm以下
T2	腫瘍径が2 cmより大きく5 cm以下
T3	腫瘍径が5 cmより大きい
T4	原発腫瘍が骨、筋肉、筋膜、軟骨に浸潤している
N 領域リンパ節	
臨床分類	
Nx	領域リンパ節の評価不能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり
N2	in-transit 転移あり、領域リンパ節転移なし
N3	in-transit 転移あり、領域リンパ節転移あり
病理学的分類	
pNx	領域リンパ節の評価不能
pN0	領域リンパ節転移なし (センチネルリンパ節生検陰性など)
pN1a	病理検査のみで領域リンパ節転移あり (臨床検査では陰性)
pN1b	臨床検査および病理検査でリンパ節転移あり
pN2	in-transit * 転移あり、領域リンパ節転移なし
pN3	in-transit * 転移あり、領域リンパ節転移あり
M 遠隔転移	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
* in-transit 転移：原発巣と領域リンパ節との間、または遠位の皮膚に発生する転移	

表4 メルケル細胞癌の病期分類

	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
IIA期	T2~3	N0	M0
IIB期	T4	N0	M0
IIIA期	Any T	N1a	M0
	T0	N1b	M0
IIIB期	Any T	N1b~3	M0
IV期	Any T	Any N	M1

剤 (RI トレーサー) を使用して SLN を特定する手法で、術前に RI トレーサーを原発巣近傍に皮内注射して RI が集積する hot node を確認し、SLN の解剖学的位置を画像的に評価するとともに、手術中にガンマプローブと呼ばれる検出器を術野で使用して、放射活性値を測定しながら SLN を特定する方法である。MCC は頭頸部が好発部位であるため、shine through 現象 (腫瘍周囲に残留する RI トレーサーにより近接するリンパ節の集積を確認することが難しくなる現象) を生じることがある。その対策として鉛板を用いて RI トレーサー注射部位を遮蔽したり、RI トレーサーを注射した原発巣を先に切除してから SLNB を行う場合がある。

3. メルケル細胞癌の病期分類と治療指針

3.1 TNM 分類

メルケル細胞癌の病期分類は、AJCC の作成した分類が用いられることが多い¹⁾。現在は第8版が公開されている (表3, 4)。

(1) T 分類

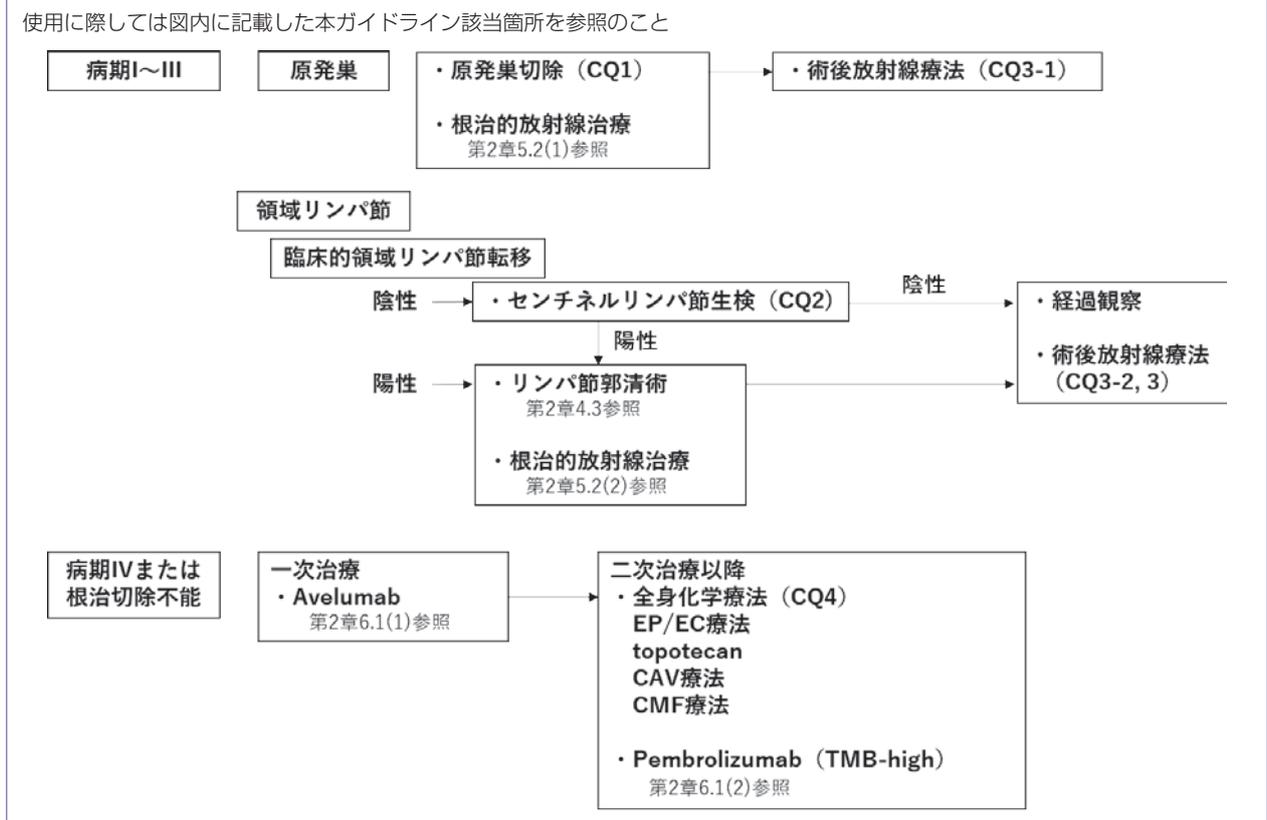
原発腫瘍 (原発巣) を認めないもの (原発不明メル

ケル細胞癌; MCC of Unknown Primary: MCCUP) を T0, 表皮内にとどまるものを Tis とする。MCCUP はリンパ節の原発腫瘍であるか皮膚の原発巣が自然消退したものが議論があったが、MCCUP には MCPyV 陰性例が多く⁶⁸⁾、MCCUP の多くに UV-signature と呼ばれる紫外線が原因となる遺伝子変異が多い⁶⁹⁾ ことから、皮膚の原発巣が自然消退したものであると考えられている。メルケル細胞癌は真皮に発生することが多いため、表皮内にとどまるメルケル細胞癌 (MCC in situ) は非常に稀である。MCC in situ は予後良好であることが報告されている⁷⁰⁾。腫瘍の最大径が2 cm 以下のものを T1, 2 cm を超えるものを T2, 5 cm を超えるものを T3, 筋膜、筋肉、軟骨、骨など皮膚を超えて深部の構造へ浸潤するものを T4 としている。

(2) N 分類

領域リンパ節に転移が無いものを N0, 転移があるものを N1 とする。AJCC 第8版の分類では、臨床分類と病理学的分類を分けており、触診などの身体所見や、エコー検査、CT などの画像所見で領域リンパ節転移が無いと判断したものは N0, 領域リンパ節転移があると判断したものは N1 となる。一方病理学的分類では、

図5 メルケル細胞癌・治療アルゴリズム



センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy : SLNB) やリンパ節郭清によって領域リンパ節転移が無いことが病理学的に確認できれば pN0、触診や画像検査では陰性であるが、病理学的にのみ陽性であれば pN1a、臨床的に明らかで病理学的にも領域リンパ節転移が陽性であれば pN1b となる。原発巣と領域リンパ節との間、または原発巣よりも遠位の皮膚に発生する転移を in-transit 転移とよぶ。領域リンパ節転移が無く、in-transit 転移のみがあるものを N2 (病理学的に確認できれば pN2)、領域リンパ節転移と in-transit 転移の両方を認めるものを N3 (病理学的に確認できれば pN3) とする。

(3) M分類

遠隔転移のないものを M0、あるものを M1 とする。さらに転移部位によって、領域リンパ節以外の遠隔リンパ節転移、遠隔皮膚・皮下転移を M1a、肺転移を M1b、それ以外の臓器への転移を M1c に分ける。

3.2 病期分類

基本的には局所病変にとどまり腫瘍の最大径が 2 cm 以下のものが病期 I、同様に局所病変のみである

が腫瘍の最大径が 2 cm を超えるものが病期 II、領域リンパ節病変を伴うものが病期 III、遠隔転移を伴うものが病期 IV となる。さらに病期 II では皮膚を超えて深部の構造に浸潤があるかどうかで IIA と IIB に、病期 III では原発腫瘍の有無と臨床的に明らかな領域リンパ節転移の有無、および in-transit 転移の有無により、IIIA と IIIB に分けられる。

3.3 病期別予後

メルケル細胞癌は再発転移が多く予後不良である。米国 National Cancer Data Base を利用して 5,823 例を解析した報告によると、5 年相対生存率が病期 I、II、では 64%、病期 III では 39%、病期 IV では 18% であった⁷¹⁾。

3.4 治療指針

本ガイドラインで取り扱うメルケル細胞癌の治療アルゴリズムと該当 CQ、該当総論記載箇所につき、図 5 に示す。

(1) 病期 I, II

病変が局所にとどまる場合、手術療法による病変の

表5 海外ガイドラインにおける原発巣の推奨側方マージン

NCCN ガイドライン	(2024 年)	1～2 cm マージン (術後放射線療法を施行するならば1 cm のマージンについても言及)
欧州ガイドライン	(2022 年)	1 cm マージンで切除して、術後放射線療法が望ましい (術後放射線療法をしなければ最大 2 cm までのマージン)
ドイツ S2k ガイドライン	(2022 年)	病期 I では 1 cm マージン 病期 II では 2 cm マージン

切除が選択肢となる⁶⁵⁾。推奨マージンについては議論があり、本ガイドラインの CQ1 (メルケル細胞癌原発巣の手術療法の際に、1cm 以下の側方マージンは勧められるか) で検討しており、そちらを参照されたい。切除後には術後放射線療法が選択されることが多いが、術後放射線療法の開始が術後 8 週を超えると、再発および疾患特異的の死亡リスクの増加につながるため⁷²⁾、拡大切除により創治癒までに時間のかかる再建が必要な場合には、術後放射線療法の開始時期に注意が必要である。手術療法を行わず、根治的な放射線療法が選択される場合もある。手術療法および放射線療法についてはそれぞれ該当する章および CQ (CQ1, 3) で詳述する。

(2) 病期 III

臨床的に明らかな領域リンパ節転移陽性例およびセンチネルリンパ節 (sentinel lymph node : SLN) 転移陽性例では、領域リンパ節郭清術または放射線療法が施行される。切除不能と判断される場合は免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬)も選択肢となる⁶⁵⁾。

(3) 病期 IV

切除不能な遠隔転移病変がある場合、免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬)として、本邦で唯一メルケル細胞癌に対して保険適用のある薬剤である抗 PD-L1 抗体 avelumab が第一選択となる。また、がん遺伝子パネル検査で判明した高い腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden-high : TMB-high) の症例には、抗 PD-1 抗体 pembrolizumab が保険適用され使用できるが、標準治療後に増悪した症例が対象であり、二次治療以降の選択肢となる。TMB-high と MCPyV 陰性には強い相関があり⁷³⁾、本邦症例の 20～30% を占める^{44～46)} MCPyV 陰性例は、TMB-high であることが多く pembrolizumab が使用できる可能性が高いが、avelumab 不応例に対する効果についてのエビデンスは無い。免疫療法の不応例、不適例に対する化学療法の是非については本ガイドライン CQ4 (免疫療法不応

または不適な進行期メルケル細胞癌に EP/EC 療法以外の全身化学療法は勧められるか?) で検討しており、そちらを参照されたい。

4. 手術療法

4.1 原発巣切除

遠隔転移がない手術療法可能な原発巣への初期治療として、一般に外科的切除が選択される。切除マージンについては、これまで海外ガイドラインを参考にしており、NCCN ガイドライン (Version 1, 2024) においては、1～2 cm の側方マージンが推奨されているが、1 cm 未満の切除の際には術後に放射線療法が推奨されている⁶⁵⁾。欧州のガイドライン (2022 年) では「1 cm マージンで切除し、術後放射線療法を推奨する。もし術後放射線療法をしなければ最大 2 cm までのマージンで切除が望ましい」との記載されている⁷⁴⁾。ドイツのガイドラインは、病期 I (T1 : 原発腫瘍が 2 cm 未満) では 1 cm マージン、病期 II (T2～4, N0) では 2 cm マージンを推奨している⁷⁵⁾ (表 5)。このように各国のガイドラインの推奨に差がある理由として、側方マージンについてのランダム化比較試験がなく後ろ向き研究でのエビデンスであることが考えられる。

近年では、側方マージンについての大規模な後ろ向き研究が複数報告されている。2020 年の Yan らの 6,401 例の患者を対象とした側方マージンについての後ろ向き研究では、側方マージン > 2 cm (265 例)、1～2 cm (2,396 例)、≤ 1 cm (2,050 例) の 3 群 (凍結療法やアブレーションなどの局所に限局した治療が 1,690 例) の 3 年生存率はそれぞれ 66.4%, 61.1%, 58.7%, 5 年生存率はそれぞれ 57.2%, 50.5%, 47.8% と報告されている。この研究のサブグループ解析では 75 歳以上の患者においては、側方マージンの多寡は全生存期間に有意な影響を与えなかった⁷⁶⁾。2021 年の Andruska らによる病期 I～II のメルケル細胞癌患者

表6 メルケル細胞癌センチネルリンパ節転移陽性率における過去の報告

報告者	報告年	症例数	SLN 転移陽性率
Conic et al	2019	1,174	30.8%
Karunaratne et al	2018	136	30.9%
Sims et al	2018	150	26.0%
Gunaratne et al	2016	721	29.6%
Kachare et al	2014	474	24.3%

6,156名を対象とした後ろ向き研究では、側方マージン >2.0 cm (526例), 1.1~2.0 cm (757例), ≤1 cm (2,550例) の3群を比較検討している。この研究では、多変量解析において側方マージン >1.1 cm は ≤1.0 cm と比較して有意に全生存期間の延長に関連していた (ハザード比 0.88, 95% 信頼区間 0.81~0.95, P<0.001) が、側方マージン >2.0 cm は 1.1~2.0 cm と比較して全生存期間の延長への関連はなかった (ハザード比 0.99, 95% 信頼区間 0.83~1.19, P=0.79)⁷⁷⁾。多変量解析が行われているものの、側方マージン >1.1 cm と ≤1.0 cm の両群の患者背景として、複数の因子で両群間に有意差があり (年齢分布: P<0.001, 原発巣発生部位: P<0.001, 脈管侵襲: P=0.04, 切除断端陽性率: P<0.001, 術後放射線療法施行の有無: P=0.008), 選択バイアスの影響を十分考慮する必要がある。さらにいずれの報告でも深部マージンについては十分に検討されておらず、今後のエビデンス構築が待たれる。

4.2 センチネルリンパ節生検 (SLNB)

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node: SLN) とは原発巣からのリンパ流が最初に到達するリンパ節である。複数個認められる場合もあるが、これらのリンパ節に転移を認めなければそれより下流のリンパ節への転移は無いものと判断される。本邦では2018年からメルケル細胞癌へのセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy: SLNB) が保険収載されている。

メルケル細胞癌の SLN 転移陽性率は、約 30% と複数の研究で報告されている^{79)~83)} (表6)。原発巣の最大径が増加すると領域リンパ節転移陽性率も増加するが、遠隔転移のない患者群において、領域リンパ節転移陽性率は原発巣の腫瘍径が 0.5 cm で 14%, 腫瘍径が 1.7 cm で 25% と報告されており⁸⁴⁾、原発巣が小さくても領域リンパ節転移の陽性率が高いことに注意が必要

である。

SLNB 施行例における予後については、SLN 転移陰性例は、SLN 転移陽性例と比較して予後良好と報告されている⁸³⁾。Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースを用いた検討では SLN 転移陰性群は SLN 転移陽性群と比べて、生存期間が延長している (5年疾患特異的生存率: 84.5% vs 64.6%, P<0.0001)。同時に SLNB 施行群は未施行群と比べて予後が改善していた (5年疾患特異的生存率: 79.2% vs 73.8%, P=0.004) が、この予後改善が SLNB、あるいは後治療のいずれの恩恵によるかについては、今後の検討が必要である。

SLNB における偽陰性も念頭におく必要がある。SLN 転移陰性例の予後は良好と前述した一方で、メルケル細胞癌の好発部位である頭頸部領域はリンパ流が複雑なこともあり SLNB の偽陰性率がやや高い。29編の論文を統合したシステマティックレビューでは SLN 転移陰性の頭頸部メルケル細胞癌 136 例中、10 例 (9.2%) に領域リンパ節群内に再発がみられたとの報告がある⁸⁰⁾。メルケル細胞はヘマトキシリンエオジン染色上、リンパ球に酷似していることから、病理学的評価における免疫染色を施行しないと偽陰性の原因となる可能性がある。そのため、NCCN ガイドライン (Version 1, 2024) では「最低 1 つ以上の免疫染色で染色して評価するべき」と記載されており⁶⁵⁾、2022 年改訂のドイツのガイドラインでは「CK20 染色を用いて評価するべき」と記載されている⁷⁵⁾。

以上、さまざまな問題点はあるものの、SLNB は SLN 転移の有無を評価することで病期決定や予後の予測に役立ち、術後の治療方針を決定する一助となり得る検査である。そのため、各国のガイドラインでは SLNB の施行が原則として推奨されており、本ガイドラインの CQ2 でも検討しているため、推奨の詳細はそちらを参照されたい。

4.3 リンパ節郭清術 (CLND)

SLN 転移陽性例に対してリンパ節郭清術 (completion lymph node dissection: CLND) を行うか、放射線療法 (radiotherapy: RT) を行うか、またはその両者を併用する (CLND+RT) かについては、まだ統一した見解がない。2019年のLeeらの単施設前向き研究では、SLN 転移陽性 163例におけるCLND群 (137例) とRT群 (26例) での比較では、2群間の無病生存期間および全生存期間に有意差はなかったと報告している (5年無病生存率: 52% vs 61%, $P=0.80$, 5年生存率: 71% vs 64%, $P>0.99$)⁸⁵⁾。SLN 転移陽性 447例を対象とした2020年のCramerらの後ろ向き研究では、症例は経過観察群 (71例), CLND 単独群 (64例), RT 単独群 (216例), CLND+RT 群 (96例) に分けられ、それぞれの3年生存率は50.0%, 52.9%, 67.9%, 79.5%であった。CLND 施行群 (CLND 単独群+CLND+RT 群) はCLND 未施行群 (経過観察群+RT 単独群) と比較して全生存期間の延長はなかったと報告されている (3年全生存率: 69.3% vs 63.9%, $P=0.169$)⁸⁶⁾。顕微鏡的なリンパ節転移陽性 962例を対象とした2023年のMaらの後ろ向き研究では、CLND 群 (606例) とRT 群 (173例) とCLND+RT (183例) の3群を比較しており、多変量解析により治療法が予後と関連が無いこと (RT vs CLND: ハザード比 0.842, 95% 信頼区間 0.621~1.142, $P=0.269$, RT+CLND vs CLND: ハザード比 1.029, 95% 信頼区間 0.775~1.367, $P=0.844$) を報告している⁸⁷⁾。

一方で、臨床的に明らかな領域リンパ節転移に対してのCLNDの有効性を評価した研究は無い。AJCC 8th 病期分類における、臨床的に明らかな領域リンパ節転移例 (病期 IIIB) の5年生存率は26.8%であり、臨床的に潜在性のリンパ節転移陽性例 (病期 IIIA) の40.3%よりも低く¹⁾、治療選択に関するエビデンス構築が急務である。

海外ガイドラインにおける領域リンパ節転移に対してのCLNDの位置づけは、SLN 転移陽性の症例の場合ではCLNDまたはRTと並列に記載されており、どちらを選択するかは実臨床での判断に委ねられている。しかし臨床的に明らかなリンパ節腫大がある症例の場合は、NCCN ガイドライン (Version 1, 2024) ではCLND+RTを推奨しており⁶⁵⁾、欧州のガイドライン (2022年) においてはCLNDが推奨されている⁷⁴⁾。

4.4 今後の課題と展望

メルケル細胞癌は高齢者頭頸部に好発するため整容面を加味して、より低侵襲な手術療法と術後放射線療法が主体となってきている。また、放射線単独療法での効果についても検討もされている。

日本人を対象としたデータは乏しく、この章で言及した海外のエビデンスも、免疫チェックポイント阻害薬の登場前のデータに基づくものが多い。今後、本邦患者を対象としたエビデンス発信が必要である。

5. 放射線療法

5.1 術後放射線療法

歴史的にメルケル細胞癌治療の主流は手術療法であった。放射線療法は、術後局所再発率の高さから、主に術後補助療法として用いられてきた。多くの研究で術後放射線療法は手術療法単独と比較して、再発の減少または全生存期間延長に関連していたが、特定の患者集団でしか予後改善と関連を認めなかった報告も認める^{52, 53, 57, 86, 88~130)}。一方で、術後放射線療法が予後との関連を認めなかった報告もある^{89, 91, 97, 125, 129, 131, 132)}。このように見解は統一しておらず、これらの研究は病期、原発巣の初発・再発、術式、術後照射部位など患者背景や治療法が一律でなく、またサンプルサイズも非常に小さいため、結果の解釈に注意が必要である。

(1) 病期 I~II における術後放射線療法

病期 I~II を対象とした研究では、原発巣に対する術後放射線療法が局所再発率、あるいは無再発生存期間を有意に改善していた^{88, 115, 125, 129, 133, 134)}。Kangらは、病期 I~II の42例を対象に、原発巣に術後放射線療法群は、手術療法単独群と比較して、局所無再発生存期間が有意に延長したと報告している (2年無局所再発生存率: 89% vs 36%, $P<0.001$)¹¹⁵⁾。さらに病期 I~II を対象とした多くの研究で、術後放射線療法により手術療法単独より全生存期間も改善していた^{94, 103, 104, 108, 115, 118)}。米国がん登録データベースを使用した3件の大規模コホート研究 (6,908例⁹⁴⁾, 14,414例¹⁰³⁾, 1,795例¹⁰⁴⁾) では、いずれも多数の病期 I~II 患者を対象に、術後放射線療法の効果を検討しており、手術療法単独と比較して全生存期間が大幅に延長すると結論づけている。また術後放射線療法は病期 I の低リスク例でも術後放射線療法なしの場合と比較して、無局所再発生存期間の延長が認められた (5年局所再発率:

0% vs 26.3%, $P=0.02$)¹¹⁹⁾, (5年局所再発率: 0% vs 16.7%, $P=0.007$)¹²⁸⁾. 術後放射線療法の効果を評価したメタアナリシスでは, 術後放射線療法は術後放射線療法なしの場合と比較して, 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果, 全生存期間 (ハザード比 0.81, 95% 信頼区間 0.75~0.86, $P<0.001$), 無再発生存期間 (ハザード比 0.45, 95% 信頼区間 0.32~0.62, $P<0.001$), 無局所再発生存期間 (ハザード比 0.30, 95% 信頼区間 0.22~0.42) の延長への影響を認めた¹¹⁶⁾. さらに病期 III の患者で特に術後放射線療法の効果は顕著となり, 局所再発を 80% 低下, 領域リンパ節群からの再発を 70% 低下させた¹¹⁶⁾. NCCN ガイドライン (Version 1, 2024) では術後放射線療法の適応を切除断端陽性, 原発巣の最大径 1 cm 以上, リンパ管浸潤陽性としているが, 病期 I~II 患者 1,858 例を対象とした研究では, 上記適応に従って術後放射線療法を受けた患者では, 術後放射線療法を受けていない患者と比べて全生存期間が有意に延長した ($P<0.003$)¹¹⁸⁾. 一方, 上記適応に一致しない患者が術後放射線療法を受けた場合, 術後放射線療法を受けていない患者と比べて全生存期間は延長しなかった ($P=0.478$)¹¹⁸⁾. また別の研究では, 2 cm 未満の原発巣で切除断端陰性, リンパ管浸潤陰性等の再発リスクの低い症例では, 術後放射線療法は省略できる可能性も報告されている¹¹⁹⁾.

(2) 領域リンパ節転移陽性例と陰性例における術後放射線療法

領域リンパ節転移の有無により術後放射線療法の有効性を評価した研究が複数ある^{57, 86, 89~95, 97~99, 108, 112, 124, 129, 130)}. Strom らの後ろ向き研究では, 臨床的に潜在性, あるいは臨床的に明らかなリンパ節転移陽性例を対象とした術後放射線療法施行は, 同対象における術後放射線療法未施行と比べて疾患特異的生存期間が有意に延長したが (3年疾患特異的生存率: 76.2% vs 48.1%, $P=0.035$), リンパ節転移陰性例を対象とした術後放射線療法施行と未施行との比較で疾患特異的生存期間は両群間に有意差はなかった (3年疾患特異的生存率: 90.1% vs 80.8%, $P=0.79$)⁹⁹⁾. その他の複数の後ろ向き研究では, SLN 転移陽性例における領域リンパ節群への術後放射線療法施行は術後放射線療法未施行と比べて無再発生存期間 (3年無再発生存率: 51% vs 0%, $P<0.01$)⁵⁷⁾, または無局所領域再発生存期間 (3年局所領域制御率: 95% vs 66.7%, $P=0.008$) を有意に延長させた¹³⁵⁾. 米国がん登録データベースを使用した SLN 転移陽性 447 例の大規模コホート研究では, Cox 比例ハ

ザードモデルによる多変量解析の結果, リンパ節郭清術+術後放射線療法は, リンパ節郭清単独 (ハザード比 2.54, 95% 信頼区間 1.36~9.18) または経過観察 (ハザード比 3.54, 95% 信頼区間 1.36~9.18) と比較して, 良好な全生存期間と関連していることが報告された⁸⁶⁾. また, いくつかの研究では, 臨床的および病学的なリンパ節転移陰性例への術後放射線療法の有用性が報告されている^{90, 93, 95, 98, 124, 135)}. 別の研究では, 領域リンパ節群への術後放射線療法は, 領域リンパ節転移の有無にかかわらず, 領域リンパ節群への放射線療法未施行と比較して領域制御の改善と関連していた ($P=0.01$)⁹⁸⁾. しかし, リンパ節転移陰性例における領域リンパ節群への術後放射線療法は, 局所領域制御の有効性を支持するものもあれば否定的な研究もある^{90, 129)}. 一方で, 遠隔転移のないメルケル細胞癌患者において, 手術と領域リンパ節を含めた術後放射線療法 (±化学療法) を受けた症例では, 領域リンパ節転移の有無は全生存期間や疾患特異的生存期間と関連はなかったと報告されており¹³⁶⁾, またこの報告も含めた前向き試験の統合解析で, 領域リンパ節に術後放射線療法を受けた場合には, リンパ節郭清時の断端の状況は局所および領域リンパ節からの再発と関連を認めなかったとの報告もあり¹³⁷⁾, 領域リンパ節への術後放射線療法は, 何らかの理由でセンチネルリンパ節生検 (SLNB) が施行できなかった場合に有効であるといえる.

5.2 根治的放射線療法

(1) 原発巣に対する根治的放射線療法

メルケル細胞癌は放射線感受性が高いことが知られているが, 前述のようにメルケル細胞癌治療の主流は手術療法のため, 放射線単独療法の有効性に関するデータは限られている. 手術の代替治療として根治的放射線療法を行った後ろ向き研究の報告は複数あるが, いずれも 10 例以下のサンプルサイズによる解析であり, 解釈には注意を要する^{89, 96, 107, 108, 110, 111, 138~149)}. 初期治療として根治的放射線療法または化学放射線療法を行った場合, 手術よりも予後不良の傾向を認めた報告は複数ある^{139, 150)}. 米国がん登録データベースを用いて, 根治的放射線療法群と手術療法±術後放射線療法群の治療成績を比較した大規模研究では, 両群の年齢, 併存疾患指数 (Charlson-Deyo score), 病理学的悪性度 (grade), 病期を統計的に 1:1 にマッチングした結果, 両群より 1,227 例が抽出された. 抽出された手術

±術後放射線療法群と根治的放射線療法群と比較して、いずれの病期でも全生存期間が有意に延長していた（病期 I~II：全生存期間中央値：76 カ月 vs 25 カ月， $P<0.001$ ，病期 III：全生存期間中央値：30 カ月 vs 15 カ月， $P<0.001$ ）¹⁵⁰。しかし、この研究の解釈には注意を要する。手術±術後放射線療法群では、マッチング後も原発巣の最大径が小さい、上肢の腫瘍である、診断までの期間が短い、大学病院での治療、化学療法が行われていないなど、予後良好に関連する因子を複数有していたことが明らかとなっている。

Performance status 悪化や併存症により手術適応が乏しい例、手術拒否例では、根治的放射線療法が有効な可能性がある。米国の Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースを使用したコホート研究では、手術を受けなかった 746 例の患者のうち、放射線療法を受けた患者は、受けなかった患者よりも疾患特異的生存期間が延長した（5 年疾患特異的生存率：73% vs 54%， $P<0.001$ ）¹⁵¹。メルケル細胞癌原発巣に対して根治的放射線療法を受けた患者の後向き研究では、照射野内再発は 25% 未満であり、照射野内再発までの期間中央値は 4~6.3 カ月であった^{90,152~157}。根治的放射線療法で治療されたメルケル細胞癌患者のメタアナリシスでは 264 例が解析対象となり、照射野内再発率は 12% であり、原発巣周囲よりも領域リンパ節に再発する傾向が高かった（16% vs 7.6%， $P=0.02$ ）¹⁵⁸。近年、放射線療法技術の進歩により頭頸部でも均等な広範囲照射が可能となったことや、治療精度の向上により、今後、局所領域メルケル細胞癌において、根治的放射線療法の意義が高まっていく可能性がある。

(2) 領域リンパ節に対する根治的放射線療法

臨床的に明らかなリンパ節転移に対してリンパ節郭清術か根治的放射線療法のいずれが有効かは、前向き試験がないため明確でない。20 例以上を解析したリンパ節転移を有するメルケル細胞癌の研究はいくつかあるが、いずれもリンパ節への治療法について詳細な記載がない^{90,92,94,110,141,146,150,158~161}。Wright らは、根治的放射線療法は手術±術後放射線療法と比較して、全生存期間が有意に短縮したと報告している（5 年全生存率：19% vs 34%， $P<0.01$ ）¹⁵⁰。一方で、Bhatia らは、手術のみと放射線療法のみ、あるいは手術+術後放射線療法群の全生存期間を比較したが、有意差がなかったと報告している⁹⁴。リンパ節への手術が予後を改善するという報告もあれば^{92,159~161}、放射線療法のみが予後を改

善するとする報告もあり^{90,158}、両者には明らかな差はないという報告も多く^{110,141,146,158,162}、見解は一致していない。

5.3 緩和的放射線療法

自覚症状を有する、あるいは将来的に症状出現が見込まれる病変（原発巣、転移巣を含む）がある場合、または高齢・基礎疾患などで根治を目指した集学的治療の実施が困難である場合、緩和的放射線療法は患者の生活の質（quality of life：QOL）を維持するために有効な手段である。一般にメルケル細胞癌は急速に病変が拡大し、頭顔部では感覚器に及ぶと著しい QOL の低下をきたし得る。したがってこのような病変の局所制御は重要であり、緩和照射を積極的に検討する必要がある。一方で、メルケル細胞癌の緩和照射における推奨線量について解析した報告はないのが実情である。一般的な緩和照射で使用される 30 Gy（3 Gy×10 回）以下の総線量では、局所制御は困難で早期に再増大する可能性も考えられることから、患者の予後を考慮して総線量を設定する必要がある。一方で照射範囲については、必要以上に広く設定せず有害事象を抑える必要がある。

5.4 照射線量

メルケル細胞癌に対する線量分割法については、いまだに標準化されていない。下記に NCCN ガイドライン（Version 1, 2024）から引用した推奨線量を治療目的別に表 7 に記載する⁶⁵。すべての線量は、2 Gy/日の標準分割である。

5.5 照射範囲

メルケル細胞癌放射線療法の適切な照射範囲に関するデータは限られている。原発巣への照射範囲については、近接する皮膚およびリンパ行性転移が多いため、衛星病変、in-transit 転移および領域リンパ節転移の有無について注意深く診察した上で照射範囲を決定する。腫瘍の進展範囲が肉眼的に確認できる領域（肉眼的腫瘍体積、gross tumor volume：GTV）を必要に応じ剃毛した上で、判断に苦慮する場合はパンチ生検を実施して病変か否かを決定する。臨床的に進展が疑われる領域（臨床標的体積、Clinical target volume：CTV）については、GTV の辺縁より 3~5 cm マージンに設定されている報告が多い^{151,153,163}。しかし、CTV が前額や眼周囲に及ぶ場合には、視力障害などの晩期

表 7 推奨線量

原発巣	
術後放射線療法	
1 切除断端陰性	50～56 Gy
2 切除断端が顕微鏡的陽性	56～60 Gy
3 切除断端が肉眼的陽性かつ追加切除不能	60～66 Gy
根治的放射線療法	60～66 Gy
領域リンパ節	
センチネルリンパ節生検やリンパ節郭清が未施行	
1 臨床的に明らかにリンパ節転移を認める場合	60～66 Gy
2 明らかなリンパ節転移はないがリンパ節転移のリスクのある症例	46～50 Gy
リンパ節郭清術未施行だがセンチネルリンパ節生検を実施	
1 センチネルリンパ節転移陰性	放射線療法はルーチンには推奨されない
2 センチネルリンパ節転移陽性	50～56 Gy
3 郭清した結果、多発リンパ節転移あるいは節外浸潤を認めた場合	50～56 Gy

有害事象の懸念からマージンを縮小する必要があり、浸潤程度を考慮してマージンを設定する必要がある。位置合わせに関する不正確性を考慮した領域である計画的標的体積（planning target volume：PTV）については、発生部位に応じ治療の再現性を考慮しマージンを設定する必要があるが、頭頸部領域ではCTVに0.3～0.5 cmのマージンの追加が推奨される。

メルケル細胞癌は、初診患者の24～53%に領域リンパ節転移を認める^{88, 99, 149, 169)}。領域リンパ節への予防照射による予後改善についてはエビデンスがなく、実施の是非については結論がでていないが、原発巣が領域リンパ節群に近接している、巨大な原発巣、切除不能な原発巣、原発巣切除後の断端近接あるいは陽性で追加切除ができない、などの症例に対しては領域リンパ節群を照射範囲に含むことを検討しても良いと考えられる^{120, 140, 153, 164)}。

5.6 照射方法

根治的照射、術後補助療法としての照射に関わらず、原発巣に対する適切な照射方法を定める際には、表在性か、一定以上深部に浸潤を認めるか、またリンパ節転移を認めるかを検討する必要がある。原発巣のみに照射する場合、表在性であれば電子線照射が一般的であり、病変が広範囲におよぶ場合は複数面に分割して照射を行う必要がある。電子線照射を行う際は、皮膚表面に十分な線量が照射できるように、必要に応じて適切な厚さのポーラスの使用、また照射野側縁と深縁がカバーされるように適切なエネルギーの選択が推奨される。一方、メルケル細胞癌の好発する頭頸部領域

への照射では、複雑な形状の頭頸部領域に広範囲に電子線照射を行うため、辺縁部で線量の減弱がみられること、多面照射の場合に1回ごとの照射に時間と労力を要すること、そして複数面に分割した電子線照射の境界領域において照射線量の不均一が生じやすいなどの注意点が挙げられる。そのため、最近では頭頸部領域に広範囲に病変を認める場合、強度変調放射線療法（intensity modulated radiation therapy：IMRT）が用いられるようになってきている。IMRTとは、X線を多方向から空間的・時間的に最適化して照射することにより標的病変への線量集中性と均一性を高める手法である。2010年4月からすべての限局性固形悪性腫瘍へ保険適用されており、メルケル細胞癌でも遠隔転移を認めなければ保険適用となる。原発巣が深部まで浸潤を認める場合や、リンパ節転移を認める場合には、電子線照射では病変全体に十分な照射を行うことが困難であり、従来法の3次元照射（three-dimensional conformal radiation therapy：3DCRT）かIMRTが推奨される。

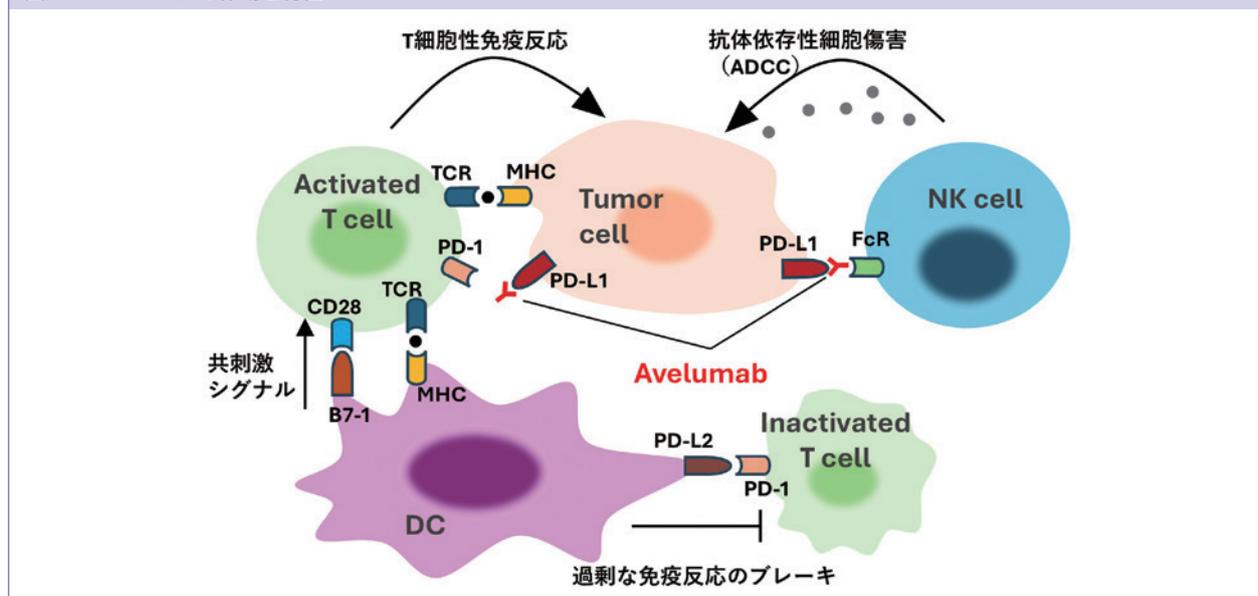
照射期間中は、放射線皮膚炎に対する局所処置として、洗浄やジメチルイソプロピルアズレン軟膏等による保湿を中心とした処置、ステロイド外用薬の塗布により有害事象を軽減する工夫も必要である。

6. 薬物療法

6.1 免疫療法

近年、さまざまながん種で免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）が目覚まし

図6 Avelumabの作用と特性



い効果をあげている。メルケル細胞癌においても、2017年9月に抗PD-L1抗体avelumabが本邦でも承認され、実臨床で使用されている。免疫チェックポイントとは、本来は自己に対する免疫応答や過剰な免疫反応を抑制するためのものであるが、がん細胞がこれを利用して、免疫細胞からの攻撃を回避している。免疫チェックポイントを阻害することで、免疫細胞本来の働きが戻り、がん細胞を攻撃することができる。このため、これまで広く使用されてきた殺細胞性抗がん剤とは異なり、少ない有害事象で全身のがん細胞の治療を行うことが可能になった。

(1) Avelumab

2017年9月27日に、根治切除不能なメルケル細胞癌に対し、厚生労働省所管・医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and medical devices agency : PMDA) より製造販売承認された。本邦ではこれまでメルケル細胞癌に対する承認された治療薬が皆無であったが、avelumabが承認された唯一の治療薬となった。同薬は国外では、2017年3月に米国食品医薬品局 (Food and drug administration : FDA) が、そして本邦とほぼ同時期の2017年9月18日、欧州医薬品庁 (European medicine agency : EMA) が、いずれも転移性メルケル細胞癌の治療薬として承認している。AvelumabはPD-L1に対する完全ヒトモノクローナルIgG1抗体である。他の多くの抗PD-1抗体、PD-L1抗体はIgG4アイソタイプであるか変異させたIgG1であ

るが、avelumabはそのネイティブFcドメインによりナチュラルキラー細胞等の自然免疫系に作用し、抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性を誘導するという、他のICIが持たない特性を有する (図6)。Avelumabは10 mg/kgを2週間隔で1時間以上かけて投与する。他のICIと比較し投与間隔が短いのは、このネイティブIgG1Fcドメインを持つことが1つの原因と思われる。また、他のICIとの相違点として、投与時反応 (infusion reaction : IR) が高率に発生することが挙げられる。投与時のIRはおよそ25%に発生し、そのほとんどが初回投与中に起こるが、大半は微熱、悪寒、頭痛、悪心などの軽微な症状に留まり、grade3/4のIRは0.7%であった¹⁶⁵⁾。このため、avelumab投与直前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の使用が定められている。

本症へのavelumabの有効性を検討した試験は、15以上の異なるがん種を対象にavelumabの安全性を検討した国際共同第I相試験 (JAVELIN) の結果を受け、転移性メルケル細胞癌を対象に行われた国際共同非盲検第II相試験 (JAVELIN Merkel 200) となる。パートAでは化学療法抵抗性の88例、パートBでは化学療法歴のない39例の転移性メルケル細胞癌が登録され、パートA、Bの奏効率はそれぞれ33% (完全奏効 (complete response : CR) : 11%, 部分奏効 (partial response : PR) : 22%), 39.7% (CR16.4%, PR23.3%) であり、その効果を示した^{166, 167)}。

(2) Pembrolizumab

PD-1 に対する完全ヒトモノクローナル IgG4 抗体である。第 I 相臨床試験 (KEYNOTE-001) において 1 例のエトポシド不応転移性メルケル細胞癌に投与され、56 週以上の CR を維持した¹⁷⁰⁾。その結果を受け実施された第 II 相臨床試験 (NCT02267603) では、化学療法歴のない病期 IIIB~IV のメルケル細胞癌 25 例に投与され、奏効率 56% (うち CR16%) であり¹⁷⁰⁾、米国では 2018 年 12 月にメルケル細胞癌に対して FDA の承認を得ている。本邦ではメルケル細胞癌に対する保険適用はないものの、“がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden (TMB)-High) を有する進行/再発の固形がん”として、がん遺伝子パネル検査において TMB-high であった場合に、第二選択薬以降として使用可能である。前述のように本邦で 20~30% を占める^{44~46)}メルケル細胞ポリオーマウイルス (Merkel cell polyomavirus: MCPyV) 陰性のメルケル細胞癌は TMB-high である可能性が高く⁷³⁾、pembrolizumab も選択肢となりえる。しかし avelumab 不応例に対する効果は不明であり、殺細胞性抗がん剤使用後の ICI リチャレンジ、有害事象による avelumab 忌避例での代替治療としての使用が考慮される。

6.2 殺細胞性抗がん剤による化学療法

メルケル細胞癌に対して、本邦で保険収載されている殺細胞性抗がん剤はない。これはメルケル細胞癌の希少性に起因しており、ランダム化比較検討を行った研究は無く、多くの後ろ向き研究は症例数が少なくエビデンスレベルが低い。

(1) 術後補助療法 (術後化学療法)

術後補助療法 (術後化学療法) として、過去には cisplatin または carboplatin の単剤療法、もしくは etoposide + cisplatin (EP 療法)、etoposide + carboplatin (EC 療法) が用いられた報告がある⁸⁹⁾。しかしその多くで術後放射線療法と併用されており、いくつかの研究で術後化学放射線療法は術後放射線療法と比べて、治療成績を改善しないことが明らかにされている。前向き試験で術後化学放射線療法を受けた患者 (40 例) と、対照群として過去に術後放射線療法を受けた患者 (62 例) のデータを比較した Poulsen の研究では、化学療法付加の有無は生存や再発に影響を及ぼさなかったと報告している¹³⁶⁾。一方、Chen らの頭頸部メルケル細胞癌 4,815 例の後ろ向き研究では、術後化

学放射線療法群、術後放射線療法群、術後化学療法群、手術単独群における全生存期間に統計学的有意差がみられ (5 年生存率: 術後化学放射線療法群 47.5%, 術後放射線療法群 42.8%, 術後化学療法 28.7%, 手術単独群 38.5%, $P < 0.001$)、数値上の 5 年生存率は術後化学療法群が最も低かった¹⁰²⁾。一方、切除マージン陽性の高リスク患者 457 例を対象に術後化学放射線療法と術後放射線療法を比較した後ろ向き研究では、術後化学放射線療法は術後放射線療法よりも全生存期間を有意に改善することが示された (ハザード比 0.48, 95% 信頼区間 0.25~0.93, $P = 0.03$)¹⁰²⁾。以上より術後化学療法は生存期間を延長する根拠に乏しく、特定の条件下では術後化学放射線療法として選択肢となり得るが、前向き試験による検証が必要と考えられる。

(2) 進行期病変に対する化学療法

EP 療法、EC 療法に加え、cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CAV 療法) の使用が主流である¹⁷¹⁾。他には 5-fluorouracil を含むレジメン¹⁷²⁾や topotecan などの使用も報告されている¹⁷³⁾。過去の報告における奏効率は比較的高く、Sharma らの過去の報告例集積では、cyclophosphamide + doxorubicin をベースとしたレジメン 26 例での奏効率は 69% (CR: 38%, PR: 31%)、EP 療法や EC 療法などの白金製剤を用いたレジメン 9 例での奏効率は 55% (CR: 44%, PR: 11%) であった¹⁷¹⁾。Tai らの報告でも、CAV 療法 37 例での奏効率は 75.7% (CR: 35.1%, PR: 35.1%)、EP/EC 療法 25 例での奏効率は 60% (CR: 36%, PR: 24%) であった¹⁷⁴⁾。一方で、Cowey らによる米国リアルワールドデータ 686 例の解析では、一次治療として何らかの化学療法を行った 51 例 (41 例が EP/EC 療法) では奏効率は 29.4% (CR: 19.6%, PR: 21.6%) であり、二次治療以降に何らかの化学療法を行った 14 例 (topotecan が 42.9%, CAV 療法が 28.6%) での奏効率は 28.6% (CR: 0%, PR: 28.6%) であった。一次治療、二次治療以降での奏効持続期間中央値はそれぞれ 6.7 カ月、1.7 カ月、無増悪生存期間中央値はそれぞれ 4.6 カ月、2.2 カ月であり¹⁷³⁾、二次治療以降で短い傾向であった。Iyer らの報告でも、一次治療としての化学療法施行 62 例 (EP/EC 療法が 69%) での奏効率は 55% (CR: 13%, PR: 42%) であったが、奏効持続期間中央値は 2.8 カ月、無増悪生存期間中央値は 3.1 カ月であった¹⁷⁵⁾。これはメルケル細胞癌の化学療法に対する耐性獲得の速さを表している。また、本症が高齢者に好発する点も、殺細胞性抗がん剤の適用を困難にして

いる。Voogらの報告によると、65歳以上の43例中7例(16%)が化学療法による有害事象で死亡している¹⁷²⁾。

第3章 メルケル細胞癌診療ガイドライン クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ1 メルケル細胞癌原発巣の手術療法の際に、1 cm以下の側方マージンは勧められるか?

推奨文		
術後放射線療法を施行しない場合は、1 cm以下の側方マージンでの切除を行わないことを推奨する。術後放射線療法を施行する場合は、1 cm以下の側方マージンでの切除を行わないことを提案する。		
術後放射線療法を施行しない場合		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
4 (実施しないことを推奨)	D (とても弱い)	(1回目) : 100% (8/8)
術後放射線療法を施行する場合		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3 (実施しないことを提案)	D (とても弱い)	(1回目) : 100% (8/8)

投票結果

術後放射線療法を施行しない場合

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ1 (1回目)				100% (8/8)	
					総投票数 8名 (棄権 0名)

術後放射線療法を施行する場合

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ1 (1回目)			100% (8/8)		
					総投票数 8名 (棄権 0名)

背景・目的

メルケル細胞癌は悪性度の高い腫瘍で、NCCNガイドライン (Version1, 2024) では、原発巣に対して拡大切除術を推奨している。しかし、その側方マージン (以下マージン) は1~2 cmと定まっていない。そして、リスク因子 (原発巣が1 cmを超える、原発巣が頭頸部、リンパ管浸潤あり、臓器移植患者、HIV患者、慢性リンパ球性白血病患者、T細胞免疫が慢性的に抑制されている患者) がある場合、術後放射線療法の併用を推奨している。本症が頭頸部に好発することから、実臨床では大半の症例が術後放射線療法を受けている現状である。術後放射線療法を併用しなかった場合と併用した場合について考慮した上で適切なマージンを明確にすることは、治療方針を決定する上で重要であることから、このCQを設定した。

科学的根拠

原発巣があり遠隔転移のないメルケル細胞癌を対象 (patient : P), 介入 (intervention : I) をマージン1 cm

以下での切除、比較対照 (comparison : C) をマージン \geq 1 cmでの切除とし、治療法ごとにアウトカム評価を行った。主要なアウトカム (outcome : O) は、無再発生存期間、局所再発率、全生存期間 (overall survival : OS), 切除断端陽性率とした。システマティックレビューの対象となった研究につき4編を採用し、いずれも後ろ向きコホート研究であった。

無再発生存期間では、システマティックレビューの対象となった研究は1編で、マージン \leq 1 cmとマージン $>$ 1 cmでの切除に有意差はなかった (ハザード比1.10, 95%信頼区間0.60~2.02, $P=0.74$)¹⁷⁶⁾。しかし、マージン \leq 1 cmとマージン $>$ 1 cmでの切除は共に、術後放射線療法を受けた症例が、それぞれ82.8%, 77.6%と高率に含まれていた。

切除断端陽性率では、システマティックレビューの対象となった研究は3編であった^{77, 176, 177)}。いずれの研究も術後放射線療法を併用した症例が過半数を占めた。3編を統合した結果、マージン \leq 1 cmでの切除断

端陽性率は、マージン>1 cm と比べ有意に高かった（相対リスク 3.40, 95% 信頼区間 2.89~4.02, $P<0.001$ ）。

局所再発率では、システマティックレビューの対象となった研究は3編であった^{109, 176, 177}。うち1編は、69%の症例が術後放射線療法を受けていたが¹⁷⁷、術後放射線療法の有無に分けずに局所再発率を解析し、マージン \leq 1 cm とマージン>1 cm での切除に有意差はなかった（ $P=0.67$ ）。他の2編は、術後放射線療法の有無に分けて解析を行っていた^{109, 176}。この2編を統合した結果、マージン \leq 1 cm での切除の局所再発率は、マージン>1 cm と比べ有意に高かった（ $P=0.007$ ）。一方、マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法とマージン>1 cm + 術後放射線療法で比較すると、両群間に有意差はなかった（相対リスク 0.62, 95% 信頼区間 0.14~2.73, $P=0.56$ ）^{109, 176}。

OS では、システマティックレビューの対象となった研究は3編であった^{77, 176, 177}。2編では、術後放射線療法を受けた症例が過半数を超えていたが、術後放射線療法の有無に分けずに解析しており、マージン \leq 1 cm とマージン>1 cm で、OS に有意差はなかった^{176, 177}。他の1編では、6,156例を集積し術後放射線療法併用の有無に分けて解析を行っていた⁷⁷。その結果、①マージン \leq 1 cm と比べて②マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法（ハザード比 0.81, 95% 信頼区間 0.74~0.89, $P<0.001$ ）③マージン>1 cm（ハザード比 0.80, 95% 信頼区間 0.71~0.89, $P<0.001$ ）④マージン>1 cm + 術後放射線療法（ハザード比 0.59, 95% 信頼区間 0.52~0.65, $P<0.001$ ）は、有意に OS を延長していた⁷⁷。また多変量解析では、②（マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法）と比較して④（マージン>1 cm + 術後放射線療法）は有意に OS 延長に影響していた（ハザード比 0.87, 95% 信頼区間 0.76~0.98, $P=0.03$ ）⁷⁷。また、②③間の OS は有意差がなかったが（ $P=0.87$ ）、マージンの多寡にかかわらず術後放射線療法の有無で比較すると、術後放射線療法は有意に OS 延長に影響していた（ハザード比 0.78, 95% 信頼区間 0.72~0.84, $P<0.001$ ）⁷⁷。

解説

実臨床では術後放射線療法が頻繁に併用されているように、システマティックレビューの対象となった4編でも、70~80%の症例で術後放射線療法が併用されていた。しかし、無再発生存期間では1編中1編、局所再発率では3編中1編、OS では3編中2編が術後放射線療法の有無に分けず、術後放射線療法が予後に与えるバイアスを含んだ状態で解析されていた。その

結果、マージン \leq 1 cm とマージン>1 cm での切除の両群間で、無再発生存期間、局所再発率、OS に有意差はなかった。

一方、術後放射線療法の有無に分けて予後を比較した研究では、マージン \leq 1 cm とマージン>1 cm での切除では、マージン \leq 1 cm での切除で局所再発率が高いが、マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法とマージン>1 cm で比較すると、両群に有意差を認めなかった。術後放射線療法を併用すると、局所再発率の低下に寄与することが示唆された。また OS は、①マージン \leq 1 cm と比較して、②マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法、③マージン>1 cm、④マージン>1 cm + 術後放射線療法のいずれでも有意に延長し、さらに②より④は有意に OS 延長に影響していたことから、マージンに関係なく、術後放射線療法は OS を改善させることが示唆された⁷⁷。なお、②と③の比較では、OS に有意差を認めなかった。

パネル会議では、システマティックレビューの対象となった研究は、全て後ろ向きコホート研究であったこと、マージンを多く取っている群は、腫瘍が切除しやすく、もともと予後良好な症例が多く含まれている可能性があることから、エビデンスの確実性はとても弱いと判断した。また十分なエビデンスに乏しく、益と害のバランスについて評価することは困難であった。システマティックレビューの対象となった4編全てで、70~80%の症例に術後放射線療法が併用され、術後放射線療法の有無に分けて予後を比較した研究では、いずれも術後放射線療法を併用すると、局所再発率が低下すること、OS の改善を示唆するデータが示されたことから、術後放射線療法の有無に分けず解析した論文は、術後放射線療法が予後に与えるバイアスを含んだ状態で解析されていたと判断した上で、各治療のアウトカムの評価を行った。その結果、術後放射線療法を併用しない場合では、局所再発率、OS の観点からマージン1 cm 以下での切除を行わないことを強く推奨するという投票結果となった。一方、術後放射線療法を併用する場合、マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法はマージン>1 cm での切除と比較して OS への影響に有意差がないが、マージン \leq 1 cm + 術後放射線療法とマージン>1 cm + 術後放射線療法との比較では、後者で有意に OS 延長に影響することから、1 cm 以下での切除を行わないことを提案する（弱く推奨する）という投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

部位や腫瘍の大きさにより、マージン>1 cmでの切除が困難なことがある。その場合、術後放射線療法の併用を考慮する。術後放射線療法を行う場合、一定期間の通院や入院が必要となる。故に、マージン>1 cmでの切除が可能であれば、メルケル細胞癌の状態だけでなく、患者の社会的事情（一定期間の通院が困難か否か）を考慮し、マージン>1 cmでの切除のみにするか、マージンの縮小を優先しマージン≤1 cm+術後放射線療法、OSの向上を優先して、マージン>1 cm+術後放射線療法にするか治療方針を決定する。また、術後放射線療法の開始が術後8週を超えると、再発および疾患特異的死亡リスクの増加につながるため²⁾、マージン>1 cmでの切除により創の治癒および放射線療法の開始までに時間のかかる再建が必要となる場

合には、マージン≤1 cmでの切除が考慮されるべきである。

今後の研究の可能性

メルケル細胞癌は希少がんであることから、これまでメルケル細胞癌のマージンに関する手術療法の前向き臨床試験の報告はない。今後もランダム化比較試験の実施は困難であり、マージン≤1 cmでの手術療法の前向き単群試験による historical control との比較による検証的試験にて、無再発生存期間、OS、局所再発率の比較検討が望まれる。切除困難なメルケル細胞癌では、放射線単独療法も行われることがある。ゆえに、背景因子を調整した上で放射線単独療法、マージン≤1 cm±術後放射線療法、マージン>1 cm±術後放射線療法の予後比較も望まれる。

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ1	メルケル細胞癌原発巣の手術療法の際に、1 cm以下の側方マージンは勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or "merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*): ti, ab, kw	108
2	([mh "Neoplasms, Multiple Primary"] or [mh "Neoplasms, Unknown Primary"] or primary: ti, ab, kw)	558,684
3	([mh "Dermatologic Surgical Procedures"] or (excision* or resection* or surg* or exeresis or operation*): ti, ab, kw)	341,425
4	[mh "Margins of Excision"] or margin*: ti, ab, kw	24,756
5	#1 and #2 and #3 and #4	3

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("carcinoma, merkel cell" [MeSH Terms] or "merkel cell carcinoma*" or "merkel cell cancer*" or "merkel cell tumor*" or "merkel cell tumour*")	4,471
2	("neoplasms, multiple primary" [MeSH Terms] or "neoplasms, unknown primary" [MeSH Terms] or "primary")	2,028,746
3	("dermatologic surgical procedures" [MeSH Terms] or "surgery" [MeSH Subheading] or "excision*" or "resection*" or "surg*" or "exeresis" or "operation*")	4,180,352
4	("Margins of Excision" [MeSH Terms] or "margin*" [Text Word]) and 1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	245,592
5	#1 and #2 and #3 and #4	109

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(Merkel細胞癌/TH or メルケル細胞癌/AL)	1,667
2	(腫瘍-多発性原発/TH or 腫瘍-原発不明/TH or 原発/AL)	218,461
3	(皮膚外科/TH or 切除/AL or 手術/AL or 外科/AL or SH = 外科的療法) or (切除組織断端/TH or マージン/AL)	3,798,611
4	DT = 1972:2023	13,770,235
5	#1 and #2 and #3 and #4	124

CQ2 メルケル細胞癌に対してセンチネルリンパ節生検は勧められるか？

推奨文		
メルケル細胞癌に対してセンチネルリンパ節生検を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：100%（8/8）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ2 (1回目)		100% (8/8)			
					総投票数 8名（棄権 0名）

背景・目的

メルケル細胞癌の初発転移の大半（79%）が領域リンパ節に生じる⁷⁸⁾。原発巣の最大径が0.5 cmでも領域リンパ節転移率は14%、1.7 cmでは25%と報告されており、原発巣が小さくてもリンパ節転移の危険性がある⁸⁴⁾。また、メルケル細胞癌のセンチネルリンパ節（sentinel lymph node；SLN）転移陽性率は約30%とメラノーマより高く^{79, 80, 82, 83)}、リンパ節腫大がなくても臨床的に潜在性の転移が生じている可能性がある。2018年にメルケル細胞癌に対するセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy；SLNB）が保険収載されているが、その実施率は米国の報告では病期Iで35.9%、病期IIで46.6%に留まり¹⁷⁹⁾、本邦においても実施率が低いことが想定される。本症は高齢者の頭頸部に好発することから、高齢に伴うperformance status低下や併存症の存在により侵襲を伴うSLNBの実施が困難な場合があること、頸部SLNBが不慣れである医師が多くSLNBを省略している可能性があることが実施率の低さの要因と推察される。一方で、SLNBの予後改善効果の有無を明らかにして、科学的な根拠をもとに上記要因に関わりなく適切な治療を選択する必要がある。

科学的根拠

臨床的に明らかな領域リンパ節転移がみられないメルケル細胞癌患者を対象（patient：P）とし介入（intervention：I）をSLNBの施行とし、比較対照（comparison：C）はSLNBを施行しないとした。主要なアウトカム（outcome：O）は、全生存期間（overall survival：OS）、無再発生存期間、治療関連有害事象、コストとした。

メルケル細胞癌におけるSLNBに関するランダム化比較試験や前向き研究はなかった。邦文誌ではメルケ

ル細胞癌のSLNBの予後に関して検討している論文はなかった。SLNBを施行した研究論文中にアウトカムに関する情報が十分記載され、今回のレビュー対象として採用した論文は後ろ向き研究4編であった^{83, 180~182)}。

OSに関して記載があったものは3編であった。2013年に報告されたSattlerらの後ろ向き研究では、SLNB施行群（n=19）はSLNB非施行群（n=28）に比べて、OSが有意に延長していた（平均生存期間：211カ月 vs 72カ月、P=0.008¹⁸²⁾。2020年に報告されたXiaらの大規模後ろ向き研究では、SLNB施行（n=690）と非施行（n=786）が単変量および多変量解析されており、SLNB施行が有意にOSの延長に影響すると報告されている（単変量解析：ハザード比（hazard ratio：HR）0.382、P<0.001、多変量解析：HR 0.327、P=0.005¹⁸¹⁾。2023年に報告された韓国のMoonらによる後ろ向き研究では、SLNB施行群（n=8）と非施行群（n=42）を比較してOSの延長傾向がみられたが有意差はなく（P=0.066）、両群ともにサンプルサイズが小さくイベント発生数も少なかったことが有意差がなかった要因として考察されている¹⁸⁰⁾。

なお、メルケル細胞癌本症は高齢者に好発することから原病死以外の死亡も多くなるため、本CQのアウトカムには含んでいないものの、疾患特異的生存期間（disease specific survival：DSS）についても検討した。DSSについては2編で検討されている。前述のXiaらの研究でのDSSに関する単変量および多変量解析では、SLNB施行が非施行と比べDSSの改善に影響すると報告されている（単変量解析：HR 0.412、P<0.001；多変量解析：HR 0.089、P=0.004¹⁸¹⁾。2014年に報告されたKachareらの後ろ向き研究では、SLNB施行群（n=474）が非施行群（n=719）と比較して、DSSが有意に延長した（5年DSS：79.2% vs 73.8%、

P=0.004) が、DSS 延長が SLNB、後治療選択のいずれによる効果なのかについては検討されていない⁸³⁾。

無病生存期間に関しては前述の Sattler らの後ろ向き研究で検討されているが、SLNB 施行群は非施行群に比べて延長傾向はみられたが有意差はなかった (平均無病生存期間: 147 カ月 vs 61 カ月, P=0.173)¹⁸²⁾。

前述の Moon らの後ろ向き研究での検討では、SLNB 施行群は SLNB 非施行群に比べて無再発生存期間が有意に延長したと報告されている (平均無再発生存期間: 62.57 カ月 vs 24.82 カ月, P=0.036)¹⁸⁰⁾。

治療関連有害事象、コストについて検討した論文はなかった。

解説

システマティックレビューのために採用した論文4編はすべて後ろ向き観察研究であった。SLNB の施行の有無の背景因子にばらつきがみられており、SLNB 非施行群では全身状態不良な症例、頭頸部原発症例、高齢者が多く含まれており、これらの要因がアウトカムに影響を与えるバイアスリスクであると考えられる。また、SLNB 後の後治療が予後に影響したかどうかは検討されていない。また4編中交絡因子の調整が行われていたのは Xia らの1編¹⁸¹⁾のみであった。そのため、メルケル細胞癌に対して SLNB を積極的に推奨するエビデンスは弱い。そのような弱いエビデンス総

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ2	メルケル細胞癌に対してセンチネルリンパ節生検は勧められるか?
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or ("merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*)): ti, ab, kw)	108
2	([mh "Sentinel Lymph Node Biopsy"] or "Sentinel Lymph Node": ti, ab, kw)	1,416
3	#1 and #2 with Publication Year from 1972 to 2023, in Trials	8

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"carcinoma" [Title] or "cancer" [Title] or "tumor" [Title] or "tumour" [Title]	1,936,694
2	merkel cell [Title]	3,534
3	#1 and #2	3,063
4	"carcinoma, merkel cell" [MeSH Terms]	3,170
5	#3 or #4	3,760
6	"Sentinel Lymph Node Biopsy" [MeSH Terms]	13,442
7	"Sentinel Lymph Node" [Title]	6,162
8	#6 or #7	14,820
9	1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	32,187,145
10	#5 and #8 and #9	203

体ではあるが、サンプルサイズの大きい研究にて OS、DSS ともに SLNB 施行群で延長がみられ、多変量解析でも SLNB 施行が OS、DSS の改善に影響する結果であった。このような点をパネル会議で投票前に十分議論した上で、「メルケル細胞癌に対してセンチネルリンパ節生検を行うことを提案する」との投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

SLNB 施行により OS の改善に影響を与えているが SLNB そのもの、あるいは後治療選択のいずれが予後に影響をあたえるのかは不明である。SLNB を実施することで領域リンパ節転移の有無を評価することは、後述の CQ3-2 で述べる後治療選択に役立つと考える。一方で、高齢者に多いため、現実的に SLNB の適用が難しい症例が存在することや、頸部 SLNB は経験が不慣れな医師が実施する場合、SLN 同定率や診断の精度に影響を与える可能性がある。

今後の研究の可能性

SLNB 施行群、未施行群の2群を比較するランダム化比較試験は本疾患の稀少性から実施困難であり、前向き単群試験による患者背景を調整した historical control との比較による検証的試験にて、各種アウトカムを比較する必要がある。

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	Merkel 細胞癌/TH	1,611
2	メルケル細胞癌/AL	958
3	#1 or #2	1,677
4	センチネルリンパ節生検/TH	7,848
5	センチネルリンパ節/AL	12,578
6	#4 or #5	12,578
7	#3 and #6 and (DT = 1972:2023)	83

CQ3-1 メルケル細胞癌原発巣切除後の断端陰性例に、原発巣に対する術後放射線療法は勧められるか？

推奨文		
メルケル細胞癌原発巣切除後の断端陰性例に、原発巣に対する術後放射線療法を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2 (実施することを提案)	D (とても弱い)	(1回目) : 100% (8/8)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ3-1 (1回目)		100% (8/8)			
					総投票数 8名 (棄権 0名)

背景・目的

メルケル細胞癌は一般的に高悪性度とされ、原発巣の切除のみでは高い局所再発率が報告されている。術後放射線療法の意義を評価したランダム化比較試験はないが、その有効性を示唆する後ろ向き研究の報告は多い。一方で、過去の研究では、術後照射部位が原発巣のみか、あるいは原発巣+領域リンパ節群か不明確である、あるいは両者が明らかに混在しているものも存在し、術後放射線療法の有益性に関するアウトカムの解釈が困難である。また、メルケル細胞癌は頭頸部に好発するため、放射線療法による晩期障害も重要な懸念事項となる。そのため、原発巣切除後の断端陰性例における原発巣への術後放射線療法の意義について検討する。

科学的根拠

原発巣を切除して断端陰性のメルケル細胞癌を対象 (patient : P) とし、介入 (intervention : I) を原発巣に対する術後放射線療法として、アウトカム評価を行った。比較対照 (comparison : C) は術後放射線療法なしとした。主要なアウトカム (outcome : O) は、全生存期間、無再発生存期間、局所再発率、有害事象とした。

本 CQ に関連したランダム化比較試験や前向き観察研究などの介入研究はなかった。全生存期間を解析し

ている後ろ向き研究については、米国がん登録データベースや Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベース等の大規模データを用いた研究も含め多数あるが、照射野の詳細が不明な研究が多く、それらは本 CQ の評価に用いるのは不適切と判断した^{94, 103, 104}。また、原発巣切除後の断端陰性例に特化した術後放射線療法の報告はなかったため、断端の有無にかかわらず術後放射線療法を行った論文を代替採用した。最終的にシステマティックレビューの対象として採用した研究は3編であった^{109, 115, 119}。

無再発生存期間については1編で評価されており、病期 I~II を対象とした Kang らの後ろ向き研究での介入群 (術後放射線療法) 32 例では対照群 (術後放射線療法なし) 10 例に対し有意に改善したが (2 年無再発生存率 : 89% vs 36%, $P < 0.001$)、サンプルサイズが小さく、また断端の状況について明確な記載はなかった¹¹⁵。

局所再発率については1編で評価されており、Tarabdkar らの後ろ向き研究で、局所再発率は介入群 140 例で対照群 48 例に対し有意に改善した (4 年局所再発率 1% vs 15%, $P = 0.001$)¹⁰⁹。しかし、本研究においても断端の状況について明確な記載はなく、また、介入群が対照群に比し頭頸部原発が少なく (26% vs 63%)、患者背景にばらつきがあった。

有害事象については2編で評価されており、頭頸部原発の病期Iでの介入群23例と対照群23例を比較したTakagishiらの研究¹¹⁹⁾、および頭頸部以外も原発に含む病期I~IIでの介入群43例・対照群10例を比較したKangらの研究¹¹⁵⁾では、ともに重篤な有害事象はなかったと報告している。しかし、サンプルサイズが小さく、照射線量や照射部位、放射線の種類、晩期有害事象の定義などは統一されていなかった。

全生存期間については、本CQ評価に適した文献はなかった。

解説

システマティックレビューにより、メルケル細胞癌原発巣切除後に原発巣に対する術後放射線療法により無再発生存期間の延長と、局所再発の減少が示唆されたが、全生存期間の改善は不明であった。また、術後放射線療法の有害事象への影響は結論付けられなかった。

パネル会議では、上記結果より術後放射線療法が局所再発を低下させる報告が多く、介入が優れている可能性が高いとの意見が多かった。一方で、全生存期間については評価できず、かつ今回採用した研究はいずれもサンプルサイズの小さな後ろ向き観察研究であるため、益と害のバランスを適切に評価するのが困難であることも議論となった。さらに、本CQに用いたエビデンスは、原発巣切除後の断端陰性例のみに術後放射線療法を行った研究に基づいた評価ではないことに留意する必要があることも議論となった。このような議論を経て「介入を弱く推奨する」との投票結果に留まった。

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ3-1	メルケル細胞癌原発巣切除後の断端陰性例に、原発巣に対する術後放射線療法は勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or ("merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*)): ti, ab, kw)	108
2	([mh "Radiotherapy, Adjuvant"] or (adjuvant NEXT (radiotherap* or radiation* or RT)): ti, ab, kw or (postoperative NEXT (radiotherap* or radiation*)): ti, ab, kw)	3,880
3	([mh "Neoplasms, Multiple Primary"] or [mh "Neoplasms, Unknown Primary"]) or primary: ti, ab, kw)	558,685
4	((surg* or excision* or resection* or operation*): ti, ab, kw)	341,101
5	#1 and #2 and #3 and #4 with Publication Year from 1972 to 2023, in Trials	10

臨床に用いる際の注意点

全生存期間に対する有効性は不明であるため、原発巣切除後の局所再発が低いと見込まれる症例では術後放射線療法を行わないことも検討すべきである。また、術後放射線療法を行う場合には、一定期間の通院、もしくは入院が必要となる。患者の社会的事情（高齢者で連日の通院が困難など）や希望などを考慮して介入の適否を決める必要がある。

今後の研究の可能性

多くのコホート研究で、術後放射線療法は手術療法単独と比較して、再発減少または全生存率向上に関連していたことが示されている。病期I~II患者4,843例^{94,103)}、1,795例¹⁰⁴⁾を対象とした米国がん登録データベースを用いた大規模研究では、手術療法単独と比較して全生存期間が大幅に向上すると結論づけられている^{94,103,104)}。しかし、これらの研究は照射野が不明確なため、今回のシステマティックレビューに採用していない。将来的には、照射野を原発巣のみに限定した、より大規模な研究報告が蓄積され、その上でシステマティックレビューを行うことにより、さらに的確な推奨が可能になることが期待される。

紫外線曝露やメルケル細胞ポリオーマウイルス(MCPyV)によって生じるメルケル細胞癌の発症率は人種間で異なるが、アジア人を対象とした原発巣への術後補助放射線療法の有用性についての研究はない。今後は、よりアジア人種が含まれ、MCPyV感染などの因子も含まれたデータを蓄積し、原発巣への術後補助放射線療法の有用性を検討することが期待される。

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"carcinoma, merkel cell" [MeSH Terms] or "merkel cell carcinoma*" [Text Word] or "merkel cell cancer*" [Text Word] or "merkel cell tumor*" [Text Word] or "merkel cell tumour*" [Text Word]	4,454
2	"radiotherapy, adjuvant" [MeSH Terms] or "adjuvant radiotherap*" [Text Word] or "adjuvant radiation*" [Text Word] or "adjuvant RT" [Text Word] or "postoperative radiotherap*" [Text Word] or "postoperative radiation*" [Text Word] or "radiotherapy" [MeSH Subheading]	234,060
3	"primary" [Text Word] or "neoplasms, multiple primary" [MeSH Terms] or "neoplasms, unknown primary" [MeSH Terms] or "margin negative" [Text Word]	2,021,465
4	"surg*" [Text Word] or "excision*" [Text Word] or "resection*" [Text Word] or "operation*" [Text Word] or "surgery" [MeSH Subheading]	4,153,301
5	1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	32,182,495
6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5	225

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	Merkel細胞癌/TH or メルケル細胞癌/AL	1,670
2	アジュバント放射線療法/TH or 術後放射線/AL or 術後照射/AL or SH = 放射線療法	15,297
3	腫瘍-多発性原発/TH or 腫瘍-原発不明/TH or 原発/AL	217,894
4	手術/AL or 切除/AL or 外科/AL or SH = 外科的療法	3,781,498
5	#1 and #2 and #3 and #4	23
6	DT = 1972:2023	13,734,846
7	#5 and #6	234

CQ3-2 センチネルリンパ節転移陰性の場合、領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？

推奨文

センチネルリンパ節転移陰性の場合、領域リンパ節群への術後放射線療法を行わないことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3 (実施しないことを提案)	D (とても弱い)	(1回目) : 75.0% (6/8)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ3-2 (1回目)				75.0% (6/8)	25.0% (2/8)
総投票数 8名 (棄権 0名)					

背景・目的

メルケル細胞癌は一般的に高悪性度腫瘍とされ、センチネルリンパ節 (sentinel lymph node : SLN) 転移陽性率は約 30% と高く、領域リンパ節群への術後放射線治療の有効性に関する多数の研究が報告されている。一方で、領域リンパ節転移の有無、リンパ節転移の際の大きさ・個数など、個々の症例においてその進行度はさまざまである。メルケル細胞癌は頭頸部に好発するため、同部位での放射線療法の有害事象は整容面、機能面で重要な懸念事項となる。そのため、どのような症例に術後放射線療法を適用すれば益と害のバランスにおいて最も有効かは依然として不明確であ

る。さらに SLN 転移偽陰性は真の陰性と比べて生存期間の悪化に有意に関連する (5 年疾患特異的生存率 : 51.3% vs 90.9%, $P < 0.001$)¹⁸³⁾ という報告もあることから、SLN 転移陰性例の領域リンパ節群への術後放射線療法の必要性を明らかにし、必要な患者をより適切に選択する必要がある。

科学的根拠

SLN 転移陰性のメルケル細胞癌を対象 (patient : P) とし、介入 (intervention : I) を領域リンパ節群に対する術後放射線療法として、アウトカム評価を行った。比較対照 (comparison : C) は領域リンパ節群に対する術後放射線療法なしとした。主要なアウトカム

(outcome : O) は、全生存期間、局所再発率とした。

本 CQ に関連したランダム化比較試験や前向き観察研究などの介入研究はなかった。米国がん登録データベースや Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースといった大規模データを用いた後ろ向き研究では全生存期間を解析しているが、照射野の詳細が不明であり、本 CQ の評価に用いるのは不適切と判断した^{94, 103, 104}。また、センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy ; SLNB) 陰性例に特化した術後放射線療法の報告はなかったため、SLNB 陽性で郭清を受けた患者への術後放射線療法を行った論文を代替採用した。その結果、最終的にシステマティックレビューの対象として採用した研究は 2 編であった^{129, 184}。

(領域リンパ節群内の) 局所再発については 2 編で評価されており、Dinges らの後ろ向き観察研究における介入群 (術後放射線療法) 10 例と対照群 (術後放射線療法なし) 20 例を比較したサブグループ解析と、介入群 14 例と対照群 97 例を比較した Grotz らの後ろ向き観察研究があった^{129, 184}。両研究ともに介入群と対照群間の再発率に有意差は認めなかった (10% vs 20%, $P=0.64$, 7% vs 14.4%, $P=0.45$)。

全生存期間については 1 編で評価されており、前述の Dinges らの研究では、介入群 10 例と対照群 20 例を比較し、有意差を認めなかった (1 年生存率 : 100% vs 95%, 5 年生存率 : 80% vs 73.7%, $P=0.65$)。

無再発生存期間、治療後有害事象、コストについてはシステマティックレビューの対象となる報告はなかった。

解説

厳密に照射野が明記された研究をレビュー対象とした結果、局所再発・全生存期間につき、介入・対照群間における統計学的有意差はなく、術後放射線療法

による有効性は示唆されなかった。またいずれも SLN 転移陰性例に特化した研究ではなく、SLN 転移陽性で郭清を受けた少数患者への術後放射線療法の成績であることから、パネル会議では SLN 転移陰性例に領域リンパ節群への術後放射線療法を行う意義はなおさら低いと考えた。さらには対象が異なる研究であるため、益と害のバランスを適切に評価するのが困難であり、確定的な結論を見出すには至らないという見解もあった。このような議論を経て、術後放射線療法を行わないことを提案する投票結果となったが、「推奨なし」とする投票も少数あった。

臨床に用いる際の注意点

本 CQ で用いた研究は、前述の通り、いずれも SLN 転移陰性例に特化した報告ではない点に注意が必要である。また、臨床的に領域リンパ節に転移がなく、病理的微小転移で郭清術を受けた症例が大多数のデータである。実臨床では、臨床的転移があつて郭清術を行う症例もあるため、その場合の放射線治療の恩恵については現在のところ不明確である。

今後の研究の可能性

本症は SLN 転移偽陰性の報告もあることから、NCCN ガイドライン (Version 1, 2024) では、SLN 転移陰性例に対しては、リンパ流の異常や SLN が複数あるなど偽陰性リスクが高い症例と、重度の免疫抑制のある患者で領域リンパ節群への術後放射線療法を考慮するとしている⁶⁵。ドイツ S2k ガイドラインでは、SLNB 陰性で T2 以上の症例やリンパ流が複雑である頭頸部例には領域リンパ節群への放射線療法を考慮とし、ほかは経過観察としている⁷⁵。将来的に、照射野をより明確に設定した前向き研究が蓄積され、その上でシステマティックレビューを行うことにより、さらなる正確な評価や的確な推奨が可能になると思われる。

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ3-2	センチネルリンパ節転移陰性の場合、領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or ("merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*)): ti, ab, kw)	108
2	([mh "Radiotherapy, Adjuvant"] or (adjuvant NEXT (radiotherap* or radiation* or RT)): ti, ab, kw or (postoperative NEXT (radiotherap* or radiation*)): ti, ab, kw)	3,880
3	([mh "Sentinel Lymph Node Biopsy"] or [mh "Sentinel Lymph Node"] or ("sentinel lymph node"): ti, ab, kw)	1,416

4	#1 and #2 and #3 with Publication Year from 1972 to 2023, in Trials	4
---	---	---

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	“carcinoma, merkel cell” [MeSH Terms] or “merkel cell carcinoma*” [Text Word] or “merkel cell cancer*” [Text Word] or “merkel cell tumor*” [Text Word] or “merkel cell tumour*” [Text Word]	4,455
2	“radiotherapy, adjuvant” [MeSH Terms] or “adjuvant radiotherap*” [Text Word] or “adjuvant radiation*” [Text Word] or “adjuvant RT” [Text Word] or “postoperative radiotherap*” [Text Word] or “postoperative radiation*” [Text Word] or “radiotherapy” [MeSH Subheading]	234,061
3	“sentinel lymph node biopsy” [MeSH Terms] or “Sentinel Lymph Node” [MeSH Terms] or “Sentinel Lymph Node” [Text Word]	18,073
4	1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	32,183,187
5	#1 and #2 and #3 and #4	99

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	Merkel 細胞癌/TH or メルケル細胞癌/AL	1,670
2	アジュバント放射線療法/TH or 術後放射線/AL or 術後照射/AL or SH = 放射線療法	15,297
3	センチネルリンパ節生検/TH or センチネルリンパ節/TH or センチネルリンパ節転移/AL	11,044
4	#1 and #2 and #3	15
5	DT = 1972:2023	13,734,846
6	#4 and #5	15

CQ3-3 領域リンパ節郭清後に領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？

推奨文

領域リンパ節郭清後に領域リンパ節群への術後放射線療法を行わないことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3 (実施しないことを提案)	D (とても弱い)	(1回目) : 87.5% (7/8)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ3-3 (1回目)			87.5% (7/8)		12.5% (1/8)
総投票数 8名 (棄権 0名)					

背景・目的

メルケル細胞癌は一般的に高悪性度とされ、領域リンパ節群への術後放射線治療の有効性に関する多数の研究が報告されている。一方で、領域リンパ節転移の有無、リンパ節転移の際の大きさ・個数など、個々の症例においてその進行度はさまざまである。メルケル細胞癌は頭頸部に好発するため、同部位での放射線療法の有害事象は整容面、機能面で重要な懸念事項となる。そのため、どのような症例に術後放射線療法を適用すれば、益と害のバランスにおいて最も有効かは、依然として不明確である。領域リンパ節群への術後放射線療法が必要な患者をより適切に選択する必要がある。

る。

科学的根拠

領域リンパ節郭清をうけたメルケル細胞癌を対象 (patient : P) とし、介入 (intervention : I) を領域リンパ節群に対する術後放射線療法として、アウトカム評価を行った。比較対照 (comparison : C) は領域リンパ節群に対する術後放射線療法実施なしとした。主要なアウトカム (outcome : O) は、全生存期間、無再発生存期間、局所再発率とした。

本 CQ に関連したランダム化比較試験や前向き観察研究などの介入研究は認めなかった。全生存期間を解析している後ろ向き研究については、米国がん登録

データベースや Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) データベースといった大規模データを用いた研究も含め多数あるものの、照射野について原発巣のみとしたかあるいは領域リンパ節を含めたか明記されていない、あるいは混在している研究が多く、その報告の多くは本CQの評価に用いるのは不適切と判断した^{94, 103, 104}。その結果、最終的にシステマティックレビューの対象となった研究は3編であった^{87, 112, 185}。

全生存期間については2編で評価されており、介入（領域リンパ節群への術後放射線療法）群11例と対照（術後放射線療法なし）群20例に加えて、領域リンパ節郭清なしで放射線療法を施行した群（放射線単独療法群）41例の3群を比較したPerezらの研究では、3群間に有意差を認めなかった（3年生存率：69% vs 71% vs 67%, $P=0.72$)¹¹²。介入群183例、対照群606例を比較したMaらの後ろ向き研究では、逆確率重み付け（inverse probability weighting）により両群の背景因子を調整して比較されたが、やはり有意差を認めなかった（5年生存率：46.3% vs 46.6%, $P=0.99$)⁸⁷。

無再発生存期間については1編で評価されており、介入群18例、対照群32例を比較したAndruskaらの研究では、多変量解析にて介入が無再発生存期間の延長に有意に影響したと報告された（ハザード比0.09, 95%信頼区間0.02~0.33, $P<0.001$)¹⁸⁵。

局所再発については2編で評価されており、前述のAndruskaらの研究では、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析にて、介入が局所再発の減少に有意に影響した（ハザード比0.04, 95%信頼区間0.01~0.37, $P=0.004$)¹⁸⁵。一方で、前述の介入群と対照群、放射線単独療法群の3群を比較したPerezらの研究では、3群間の無局所再発生存期間に有意差を認めなかった（2年局所無再発率：94% vs 100% vs 93%, $P=0.60$)¹¹²。

治療後合併症、コストに関する研究はなかった。

解説

システマティックレビューにより、全生存期間につき介入・対照群間における統計学的有意差はなく、領域リンパ節群への術後放射線療法による有効性は示唆されなかった。一方で、無再発生存期間に関しては、Andruskaらの研究で改善する可能性が示唆された。局所再発についても一定の結果は得られなかった。さらにはいずれの研究もサンプルが少数で、一部の研究

で多変量解析が行われているものの介入群では頭頸部原発が多い（介入群と対照群の頭頸部原発の割合：Andruskaらの研究で69% vs 22%, Perezらの研究で50.0% vs 27.3%）など患者背景に不均衡を認め^{112, 185}、益と害のバランスを適切に評価するのが困難との議論があった。そのためパネル会議では、領域リンパ節郭清術後は領域リンパ節群への術後放射線療法を行う意義は低いとの見解が多く、「推奨なし」とする投票も少数あったが、介入しないことを弱く推奨する投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

全生存期間に対する有効性は示唆されなかったが、無再発生存期間や局所再発を改善する報告も認めたことから、領域リンパ節郭清が十分に施行できずに局所再発が高いと見込まれる症例などでは術後放射線療法を行うことを検討しても良いと考えられる。一方で、術後放射線療法を行う場合には、一定期間の通院、もしくは入院が必要となる。患者の社会的事情（高齢者で連日の通院が困難など）や希望などを考慮して介入の適否を決める必要がある。

今後の研究の可能性

本CQにおいてはリンパ節転移郭清後に放射線療法の上乗せをするかどうかを検討しており、リンパ節郭清術をした前提での検討となっている。2023年に報告されたNational Cancer Databaseの大規模研究においては、領域リンパ節転移がある症例において2019年の時点で頻繁に選択されている治療はリンパ節郭清、放射線単独療法、リンパ節郭清+術後放射線療法の順であったが、年々放射線療法単独の割合が増えてきている⁸⁷。この研究では、リンパ節郭清と放射線単独療法間に全生存期間の有意差は認めなかった。また、2019年にLeeらが報告したセンチネルリンパ節（sentinel lymph node; SLN）転移陽性例を対象とした前向き研究においてもリンパ節郭清と放射線単独療法の比較において全生存期間、無病生存期間のいずれも有意差がないと報告されている⁸⁵。2008年より強度変調放射線治療が保険適用になり放射線治療の精度は向上してきている。今後は領域リンパ節転移がある症例に対して放射線単独療法を含めた、最適な治療選択のためのエビデンスを蓄積する必要がある。

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ3-3	領域リンパ節郭清後に領域リンパ節群への術後放射線療法は勧められるか？

データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌
--------	--

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or ("merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*)): ti, ab, kw)	108
2	([mh "Radiotherapy, Adjuvant"] or (adjuvant NEXT (radiotherap* or radiation* or RT)): ti, ab, kw or (postoperative NEXT (radiotherap* or radiation*)): ti, ab, kw)	3,880
3	([mh "Lymph Node Excision"] or ("lymph node" NEXT (excision or dissection)): ti, ab, kw or lymphadenectomy: ti, ab, kw)	5,563
4	#1 and #2 and #3 with Publication Year from 1972 to 2023, in Trials	1

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"carcinoma, merkel cell" [MeSH Terms] or "merkel cell carcinoma*" [Text Word] or "merkel cell cancer*" [Text Word] or "merkel cell tumor*" [Text Word] or "merkel cell tumour*" [Text Word]	4,471
2	"radiotherapy, adjuvant" [MeSH Terms] or "adjuvant radiotherap*" [Text Word] or "adjuvant radiation*" [Text Word] or "adjuvant RT" [Text Word] or "postoperative radiotherap*" [Text Word] or "postoperative radiation*" [Text Word] or "radiotherapy" [MeSH Subheading]	234,550
3	"lymph node excision" [MeSH Terms] or "lymph node excision" [Text Word] or "lymphadenectomy" [Text Word] or "lymph node dissection" [Text Word]	74,323
4	1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	32,195,425
5	#1 and #2 and #3 and #4	134

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	Merkel細胞癌/TH or メルケル細胞癌/AL	1,670
2	アジュバント放射線療法/TH or 術後放射線/AL or 術後照射/AL or SH = 放射線療法	15,297
3	腫瘍-多発性原発/TH or 腫瘍-原発不明/TH or 原発/AL	217,894
4	手術/AL or 切除/AL or 外科/AL or SH = 外科の療法	3,781,498
5	#1 and #2 and #3 and #4	23
6	DT = 1972:2023	13,734,846
7	#5 and #6	23

CQ4 免疫療法不応または不適な進行期メルケル細胞癌に EP/EC 療法以外の全身化学療法は勧められるか？

推奨文		
免疫療法不応または不適な進行期メルケル細胞癌に対して、いずれの全身化学療法レジメンも明確な推奨を決定できない。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
5 (推奨なし)	D (とても弱い)	(2回目) : 87.5% (7/8)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ4 (1回目)				12.5% (1/8)	87.5% (7/8)
	総投票数				8名 (棄権 0名)
CQ4 (2回目)				12.5% (1/8)	87.5% (7/8)
	総投票数				8名 (棄権 0名)

背景・目的

進行期メルケル細胞癌に対する薬物治療は国内に保険承認された殺細胞性抗がん剤はなく、これまで肺小細胞がん準じた etoposide + cisplatin/etoposide + carboplatin (EP/EC 療法) などの化学療法が試みられてきた。現状では、2017年に抗 PD-L1 抗体 avelumab が保険承認されたため、保険適用の視点からも avelumab が第一選択であることは異論ないものと思われる。また、がん遺伝子パネル検査を実施し、tumor mutational burden (TMB)-high が同定されれば、抗 PD-1 抗体 pembrolizumab の投与も選択肢となる。しかし、免疫療法不応または不適例に対する殺細胞性抗がん剤による化学療法について、その有用性は不明である。そのため、免疫療法不応または不適例に対し、EP/EC 療法を二次治療の基軸（みなし標準治療）と仮定して、EP/EC 療法以外の全身化学療法が有効か否かを明らかにすることを目的に、本 CQ を設定した。

科学的根拠

根治切除不能かつ免疫療法不応または不適なメルケル細胞癌を対象 (patient : P) とし、介入 (intervention : I) を EP/EC 療法以外の全身化学療法とし、治療法ごとにアウトカム評価を行った。比較対照 (comparison : C) は EP/EC 療法とした。介入で使用する治療薬は本邦で販売されているものに限定した。主要なアウトカム (outcome : O) は、奏効率 (overall response rate : ORR), 奏効持続期間 (duration of response : DOR), 全生存期間 (overall survival : OS), 無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS), 有害事象とした。

メルケル細胞癌に対する殺細胞性抗がん剤の報告は、そのほとんどが免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) 登場前の症例を扱ったものであり^{152, 173, 187, 188}、免疫療法不応例または不適例に対する研究、報告はなかった。そのため、主に一次治療としてメルケル細胞癌に対して用いられた殺細胞性抗がん剤に関する報告、研究を解析に用い、それらの結果を代替アウトカムとして使用した。また報告の希少さから、対照として EP/EC 療法のみを治療群と、介入として EP/EC 療法以外の化学療法のみを含む治療群を同じ治療ライン（一次治療同士、二次治療同士など）の条件で比較した研究もなかった。そのため、治療群内に複数の化学療法レジメンを含む場合でも、それぞれ対照と介入のレジメンが治療群内の半数以上を占める研究は、レビュー対象として採用する

こととした。以上の条件下での検索と二次スクリーニングの結果、採用した論文は後ろ向き研究5編であった。

・EP/EC 療法とそれ以外の殺細胞性抗がん剤による全身化学療法との比較

ORR については3編で評価されていた。Nghiem らのシステマティックレビューでは、etoposide の有無にかかわらず白金製剤 (cisplatin/carboplatin) を含むレジメンと白金製剤を含まないレジメンが比較されていたため、白金製剤レジメンを便宜的に代替対照 (C) と解釈したが、ORR は白金製剤を含むレジメンが高かった (50% vs 33.3%)¹⁸⁷。Covey らの後ろ向き研究では、EP/EC 療法 (55 例 (82.1%)) を多く含む化学療法群 (計 67 例) と、topotecan および cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CAV 療法) (12 例 (60%)) を多く含む化学療法群 (計 20 例) を比較したが、ORR に大差は無かった (29.4% vs 28.6%, 有意差検定なし)¹⁷³。Fenig らの後ろ向き研究では EP 療法、cyclophosphamide + methotrexate + 5-FU (CMF 療法), etoposide 単剤, CAV 療法を受けた症例が解析され、etoposide 単剤が高い ORR を示したが (EP vs CMF, etoposide, CAV : 60% vs 60%, 100%, 50%), EP 療法群 10 例, CMF 療法群 10 例, etoposide 単剤群 4 例, CAV 療法群 2 例と症例数が少なく有意差検定も行われていなかった¹⁵²。

DOR については2編で評価されていた。前述の Covey らの後ろ向き研究では、EP/EC 療法主体の化学療法群は topotecan および CAV 療法主体の化学療法群と比較して長い傾向にあった (DOR 中央値 : 6.7 カ月 vs 1.7 カ月, 有意差検定なし)¹⁷³。Fenig らの後ろ向き研究では、DOR 中央値はそれぞれ EP 療法群での 5 カ月に対して、CMF 療法群 20 カ月, etoposide 単剤群 3 カ月, CAV 療法群 2 カ月であった¹⁵²。

OS についても評価されたのは同じ2編であった。Covey らの後ろ向き研究では、OS は EP/EC 療法主体の化学療法群は topotecan および CAV 療法主体の化学療法群と比較して長い傾向であった (OS 中央値 : 10.5 カ月 vs 4.3 カ月, 有意差検定なし)¹⁷³。Fenig らの後ろ向き研究では、OS 中央値は EP 療法群での 17 カ月に対して、CMF 療法群 34 カ月, etoposide 単剤群 19 カ月, CAV 療法群 17 カ月であった¹⁵²。

PFS は Covey らの後ろ向き研究でのみ評価されており、EP/EC 療法主体の化学療法群は topotecan および CAV 療法主体の化学療法群と比較して長い傾向に

あった（PFS中央値：4.6カ月 vs 2.2カ月，有意差検定なし）¹⁷³⁾。

有害事象についても後ろ向き研究1編のみで評価されており，治療中止に至った有害事象発生率はEP/EC療法主体の化学療法群はtopotecanおよびCAV療法主体の化学療法群と比較して大差はなかった（33.3% vs 35.7%，有意差検定なし）¹⁷³⁾。

・EP/EC療法とavelumabとの比較

参考としてavelumabとEP/EC療法の差異についても比較検討した。

ORRについては，EP/EC療法主体の化学療法群（以下，本セクションでは化学療法群）に比べて，avelumab群は高い傾向にあった（42.5% vs 64.3%，有意差検定なし）¹⁸⁶⁾。

DORについては，同報告における化学療法群ではavelumab群より長い傾向にあった（DOR中央値：44.5カ月 vs 15.5カ月，有意差検定なし）¹⁸⁶⁾。

OS，PFSについては，中央値は化学療法群よりもavelumab群が長い傾向にあった（OS中央値：14.7カ月 vs 20.2カ月，PFS中央値：6.1カ月 vs 11.4カ月）¹⁸⁶⁾。

有害事象については，治療中止に至った有害事象の発生率は化学療法群の方がavelumab群より少なかった（12.5% vs 16.7%，有意差検定なし）¹⁸⁶⁾。

なお，本CQの介入の設定からは外れるが，無治療経過観察と全身化学療法全体を比較した研究では，2群間のOSに有意差はなかった（2年生存率：68% vs 41%， $P=0.222$ ）¹⁸⁸⁾が，学会抄録のみのため，研究の詳細は不明である。

解説

システマティックレビューの対象となった5編はいずれも二次治療におけるEP/EC療法とEP/EC療法以外の全身化学療法を比較したものでは無かった。さらにEP/EC療法とEP/EC療法以外の全身化学療法を比較できるものは1編しかなく症例数が少なかった¹⁵²⁾。

そのためパネル会議では，Nghiemらの白金製剤を含むレジメンと含まないレジメンの比較¹⁸⁷⁾，CoweyらのEP/EC療法主体の化学療法群とtopotecan，CAV療法主体の化学療法群の比較¹⁷³⁾，EP/EC療法主体の化学療法群とavelumab群の一次治療同士の比較¹⁸⁶⁾，一次治療の全身化学療法群と無治療経過観察群の比較¹⁸⁸⁾も含めて議論を行った。特にCoweyらの研究はサンプルサイズが大きい研究ではあるが，各群の化学療法レジメンが雑多であり，かつEP/EC療法主体の化学療法群は一次治療での使用，topotecan，CAV療法主体

の化学療法群は二次治療での使用と，異なる治療ラインでの比較であった。そのため本CQにおける，介入-対照間比較のための明確なアウトカムの抽出は不可能であり，適切な比較にはならないと判断した。

パネル会議では以上のような議論を経て，上記1回目の投票では1名が介入しないことを弱く推奨と回答し，残り7名は推奨なしという投票結果であった。再度十分な議論の上で2回目の投票を行ったが，投票結果は同様であり，「免疫療法不応または不適な進行期メルケル細胞癌に対していずれの全身化学療法も明確な推奨を決定できない」と結論付けた。

臨床に用いる際の注意点

一次治療として，これまでの報告で多く使用されている殺細胞性抗がん剤のレジメンはEP/EC療法であり，二次治療としてのEP/EC療法の効果は不明だが，実臨床では一次治療としての使用経験の多さから今後もavelumab不応・不適例への二次治療の見なし標準治療として使用されることが十分想定される。一方で，今回の検討ではEP/EC療法と比較して他の全身化学療法レジメンの優劣は不明であることから明確な推奨の決定はできなかったが，二次治療としてこれらの全身化学療法の使用を否定するものではなく，その提案は許容されると考える。

TMB-highなどの例を除くと，メルケル細胞癌に対して保険適用のある薬剤はavelumabのみであることから，その不応・不適例に対しては，年齢や合併症などを十分に考慮し，各施設の倫理委員会等の規定を遵守した上でEP/EC療法，topotecan，CAV療法などの殺細胞性抗がん剤の投与を検討することとなる。医薬品副作用被害救済制度の対象とならないことも説明する必要があり，緩和・支持療法も選択肢となる。

今後の研究の可能性

メルケル細胞癌に対する化学療法は保険適用を唯一有するavelumabが第一選択となるが，二次治療以降の治療戦略を立てるための十分なエビデンスは存在しない。希少がんであることからランダム化比較試験を実施するほどの症例集積は困難と思われる。そのため今後は本邦におけるavelumabの有効性，安全性の検討とともに，avelumab不応後の二次治療以降に投与されたEP/EC療法を含む殺細胞性抗がん剤の治療成績につきレジストリ研究や多施設共同後ろ向き研究で解明する必要がある。

文献検索式と文献選択

タイトル	メルケル細胞癌
CQ4	免疫療法不応または不適な進行期メルケル細胞癌にEP/EC療法以外の全身化学療法は勧められるか？
データベース	The Cochrane Library (CDSR, CCRCT), PubMed, 医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
1	([mh "Carcinoma, Merkel Cell"] or ("merkel cell" NEXT (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour*)): ti, ab, kw)	107
2	((systemic and (chemotherap* or pharmacotherap*)) or ("systemic drug" NEXT therap*)): ti, ab, kw	6,610
3	([mh "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"] or [mh "Immune Checkpoint Inhibitors"]) or [mh "Immune Checkpoint Inhibitors"])	18,703
4	([mh "Neoplasm Metastasis"] or (metasta* or unresectable or immunocompetent or "immunotherapy failure" or advanced)): ti, ab, kw	106,306
5	#2 or #3	24,279
6	#1 and #5 and #4 with Publication Year from 1972 to 2023, in Trials	11

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	"carcinoma, merkel cell/drug therapy" [MeSH Terms]	358
2	"merkel cell carcinoma*" [Text Word] or "merkel cell cancer*" [Text Word] or "merkel cell tumor*" [Text Word] or "merkel cell tumour*" [Text Word]	4,187
3	"systemic chemotherap*" [Text Word] or "systemic drug therap*" [Text Word] or "systemic pharmacotherap*" [Text Word] or "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols" [MeSH Terms] or "Immune Checkpoint Inhibitors" [Pharmacological Action] or "Immune Checkpoint Inhibitors" [MeSH Terms]	201,248
4	"Neoplasm Metastasis" [MeSH Terms] or "metasta*" [Text Word] or "unresectable" [Text Word] or "immunocompetent" [Text Word] or "immunotherapy failure" [Text Word] or "advanced" [Text Word]	1,238,735
5	1972/01/01:2023/06/30 [Date - Publication]	3
6	#2 and #3	206
7	#1 or #6	456
8	#7 and #4 and #5	284

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	Merkel細胞癌/TH or メルケル細胞癌/AL	1,672
2	薬物療法/TH or 免疫チェックポイント阻害剤/TH or 全身療法/AL or 化学療法/AL	892,518
3	腫瘍転移/TH or 転移/AL or 進行/AL or 切除不能/AL	528,235
4	(#1 and #2 and #3) and (DT = 1972:2023)	102

文献

- 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: 3564-3571.
- 森實敏夫, 奥村晃子, 佐藤康仁, 馬場俊明, 福岡敏雄, 吉田雅博: *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020*. Ver. 3.0.
- 日本医学会利益相反委員会: *診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス*, 2017, 1-18.
- Amaral T, Leiter U, Garbe C: Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy, *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18: 517-532.
- Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al: Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics, *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 457-463.e2.
- Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al: Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry, 2016-2017, *Cancer Sci*. 2023; 114: 2986-2992.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma, *Science*. 2008; 319: 1096-1100.
- Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, et al: Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North

- American than Australian Merkel cell carcinoma tumors, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 246–248.
- 9) Shuda M, Kwun HJ, Feng H, Chang Y, Moore PS: Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator, *J Clin Invest*, 2011; 121: 3623–3634.
 - 10) Zhao J, Jia Y, Shen S, et al: Merkel Cell Polyomavirus Small T Antigen Activates Noncanonical NF- κ B Signaling to Promote Tumorigenesis, *Mol Cancer Res*, 2020; 18: 1623–1637.
 - 11) Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al: The Distinctive Mutational Spectra of Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma, *Cancer Res*, 2015; 75: 3720–3727.
 - 12) Martin B, Poblet E, Rios JJ, et al: Merkel cell carcinoma with divergent differentiation: histopathological and immunohistochemical study of 15 cases with PCR analysis for Merkel cell polyomavirus, *Histopathology*, 2013; 62: 711–722.
 - 13) Suárez AL, Louis P, Kitts J, et al: Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC), *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 968–975.
 - 14) Agelli M, Clegg LX: Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 832–841.
 - 15) Lunder EJ, Stern RS: Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation, *N Engl J Med*, 1998; 339: 1247–1248.
 - 16) Lanoy E, Costagliola D, Engels EA: Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults, *Int J Cancer*, 2010; 126: 1724–1731.
 - 17) Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, et al: Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation, *J Natl Cancer Inst*, 2015; 107: dju382.
 - 18) Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, et al: Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma, *Br J Cancer*, 2009; 101: 1444–1447.
 - 19) Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al: Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 642–646.
 - 20) Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al: Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection, *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 819–827.
 - 21) Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, et al: PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival, *Cancer Immunol Res*, 2013; 1: 54–63.
 - 22) Nakamura M, Magara T, Nojiri Y, et al: Increased programmed death ligand-1 expression in metastatic Merkel cell carcinoma associates with better prognosis, *J Dermatol Sci*, 2020; 97: 165–167.
 - 23) Nakamura M, Magara T, Kobayashi Y, et al: Heterogeneity of programmed death-ligand expression in a case of Merkel cell carcinoma exhibiting complete regression after multiple metastases, *Br J Dermatol*, 2019; 180: 1228–1229.
 - 24) Nakamura M, Nagase K, Yoshimitsu M, et al: Glucose-6-phosphate dehydrogenase correlates with tumor immune activity and programmed death ligand-1 expression in Merkel cell carcinoma, *J Immunother Cancer*, 2020; 8: e001679.
 - 25) Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB: Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15: 1545–1549.
 - 26) Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al: Merkel Cell Carcinoma, *Biomedicines*, 2021; 9: 718.
 - 27) Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al: Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 375–381.
 - 28) Saqlain F, Shalhout SZ, Wright K, Miller DM: Evaluation of clinical characteristics and pre-biopsy impressions of primary Merkel cell carcinoma of the skin, *Dermatol Online J*, 2021; 27.
 - 29) Kato J, Horimoto K, Sato S, Minowa T, Uhara H: Dermoscopy of Melanoma and Non-melanoma Skin Cancers, *Front Med (Lausanne)*, 2019; 6: 180.
 - 30) Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, Phan A, Argenziano G, Thomas L: Dermoscopy of Merkel cell carcinoma, *Dermatology*, 2012; 224: 140–144.
 - 31) Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, Johnson TM, Bichakjian CK: Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 923–927.
 - 32) Jallilian C, Chamberlain AJ, Haskett M, et al: Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 294–297.
 - 33) Wolf-Peeters CD, Marien K, Mebis J, Desmet V: A cutaneous apudoma or merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior, *Cancer*, 1980; 46: 1810–1816.
 - 34) Tang C, Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study, *Cancer*, 1978; 42: 2311–2321.
 - 35) Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW: Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms, *Lab Invest*, 1985; 52: 334–353.
 - 36) Ferring T, Rogers HC, Metcalf JS: Merkel cell carcinoma in situ, *J Cutan Pathol*, 2005; 32: 162–165.
 - 37) Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW: Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies, *Am J Pathol*, 1992; 140: 427–447.
 - 38) Byrd-Gloster AL, Khoor A, Glass LF, et al: Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor, *Hum Pathol*, 2000; 31: 58–62.

- 39) Johansson B, Sahi H, Koljonen V, Böhling T: The expression of terminal deoxynucleotidyl transferase and paired box gene 5 in Merkel cell carcinomas and its relation to the presence of Merkel cell polyomavirus DNA, *J Cutan Pathol*, 2019; 46: 26–32.
- 40) Cho WC, Vanderbeck K, Nagarajan P, et al: SOX11 Is an Effective Discriminatory Marker, When Used in Conjunction With CK20 and TTF1, for Merkel Cell Carcinoma: Comparative Analysis of SOX11, CK20, PAX5, and TTF1 Expression in Merkel Cell Carcinoma and Pulmonary Small Cell Carcinoma, *Arch Pathol Lab Med*, 2023; 147: 758–766.
- 41) Leblebici C, Yeni B, Savli TC, et al: A new immunohistochemical marker, insulinoma-associated protein 1 (INSM1), for Merkel cell carcinoma: Evaluation of 24 cases, *Ann Diagn Pathol*, 2019; 40: 53–58.
- 42) Bellizzi AM: SATB2 in neuroendocrine neoplasms: strong expression is restricted to well-differentiated tumours of lower gastrointestinal tract origin and is most frequent in Merkel cell carcinoma among poorly differentiated carcinomas, *Histopathology*, 2020; 76: 251–264.
- 43) Wijaya WA, Liu Y, Qing Y, Li Z: Prevalence of Merkel Cell Polyomavirus in Normal and Lesional Skin: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front Oncol*, 2022; 12: 868781.
- 44) Nakamura M, Magara T, Kano S, Matsubara A, Kato H, Morita A: Tertiary Lymphoid Structures and Chemokine Landscape in Virus-Positive and Virus-Negative Merkel Cell Carcinoma, *Front Oncol*, 2022; 12: 811586.
- 45) Kuwamoto S, Higaki H, Kanai K, et al: Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma, *Hum Pathol*, 2011; 42: 632–640.
- 46) Hattori T, Takeuchi Y, Takenouchi T, et al: The prevalence of Merkel cell polyomavirus in Japanese patients with Merkel cell carcinoma, *J Dermatol Sci*, 2013; 70: 99–107.
- 47) Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, et al: Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas, *Am J Surg Pathol*, 2009; 33: 1378–1385.
- 48) Starrett GJ, Thakuria M, Chen T, et al: Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma, *Genome Med*, 2020; 12: 30.
- 49) Hoang MP, Donizy P, Wu CL, et al: TdT expression is a marker of better survival in Merkel cell carcinoma, and expression of B-cell markers is associated with Merkel cell polyomavirus, *Am J Clin Pathol*, 2020; 154: 38–47.
- 50) Zur Hausen A, Rennspiess D, Winpenninckx V, Speel EJ, Kurz AK: Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry, *Cancer Res*, 2013; 73: 4982–4987.
- 51) Arora R, Rekhi B, Chandrani P, Krishna S, Dutt A: Merkel cell polyomavirus is implicated in a subset of Merkel cell carcinomas, in the Indian subcontinent, *Microb Pathog*, 2019; 137: 103778.
- 52) Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P: Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 716–723.
- 53) Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC: Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 693–700.
- 54) Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R: Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases, *Br J Radiol*, 1996; 69: 226–233.
- 55) Akaike G, Akaike T, Fadl SA, Lachance K, Nghiem P, Behnia F: Imaging of Merkel cell carcinoma: What imaging experts should know, *Radiographics*, 2019; 39: 2069–2084.
- 56) Anderson SE, Beer KT, Banic A, et al: MRI of merkel cell carcinoma: histologic correlation and review of the literature, *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 185: 1441–1448.
- 57) Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P: Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 685–690.
- 58) Colgan MB, Tarantola TI, Weaver AL, et al: The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 1250–1256.
- 59) Concannon R, Larcos GS, Veness M: The impact of 18F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: Results from Westmead Hospital, Sydney, Australia, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 76–84.
- 60) Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, et al: Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 592–599.
- 61) Treglia G, Kakhki VRD, Giovanella L, Sadeghi R: Diagnostic Performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14: 437–447.
- 62) 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: 412–419.
- 63) Liu J, Larcos G, Howle J, Veness M: Lack of clinical impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with simultaneous computed tomography for stage I and II Merkel cell carcinoma with concurrent sentinel lymph node biopsy staging: A single institutional experience from Westmead Hospital, Sydney,

- Australas J Dermatol, 2017; 58: 99–105.
- 64) Buder K, Lapa C, Kreissl MC, et al: Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging, *BMC Cancer*, 2014; 14: 268.
- 65) NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Merkel Cell Carcinoma Version 1, 2024.
- 66) Doepker MP, Yamamoto M, Applebaum MA, et al: Comparison of Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography (SPECT/CT) and Conventional Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Patients with Cutaneous Malignancies, *Ann Surg Oncol*, 2017; 24: 355–361.
- 67) Schmalbach CE, Lowe L, Teknos TN, Johnson TM, Bradford CR: Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 131: 610–614.
- 68) Pan Z, Chen YY, Wu X, et al: Merkel cell carcinoma of lymph node with unknown primary has a significantly lower association with Merkel cell polyomavirus than its cutaneous counterpart, *Mod Pathol*, 2014; 27: 1182–1192.
- 69) Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, et al: Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival, *Clin Cancer Res*, 2018; 24: 963–971.
- 70) Truong K, Goldinger SM, Chou S, et al: Merkel cell carcinoma in situ: A systematic review of prognosis and management, *Australas J Dermatol*, 2022; 63: e6–12.
- 71) Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al: Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 751–761.
- 72) Alexander NA, Schaub SK, Goff PH, et al: Increased risk of recurrence and disease-specific death following delayed postoperative radiation for Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2024; 90: 261–268.
- 73) Knepper TC, Montesion M, Russell JS, et al: The genomic landscape of Merkel cell carcinoma and clinicogenomic biomarkers of response to immune checkpoint inhibitor therapy, *Clin Cancer Res*, 2019; 25: 5961–5971.
- 74) Gauci ML, 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: 203–231.
- 75) Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, et al: S2k Guideline - Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin)- Update 2022, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2023; 21: 305–320.
- 76) Yan L, Sun L, Guan Z, Wei S, Wang Y, Li P: Analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma outcomes after different surgical interventions, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 1422–1434.
- 77) 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: 540–548.
- 78) Song Y, Azari FS, Tang R, et al: Patterns of metastasis in Merkel cell carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2021; 28: 519–529.
- 79) Conic RRZ, Ko J, Saridakis S, et al: Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: Predictors of sentinel lymph node positivity and association with overall survival, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81: 364–372.
- 80) 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: 2704–2713.
- 81) Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA, et al: Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients, *Surg Oncol*, 2018; 27: 11–17.
- 82) 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: 273–281.
- 83) Kachare SD, Wong JH, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL: Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2014; 21: 1624–1630.
- 84) Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al: Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 637–643.
- 85) 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: 386–394.
- 86) Cramer JD, Suresh K, Sridharan S: Completion lymph node dissection for Merkel cell carcinoma, *Am J Surg*, 2020; 220: 982–986.
- 87) Ma KL, Sharon CE, Tortorello GN, et al: Radiation, lymph node dissection, or both: management of lymph node micrometastases from Merkel cell carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2023; 30: 4345–4355.
- 88) Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al: Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases, *Ann Surg Oncol*, 2001; 8: 204–208.
- 89) Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al: Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution, *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2300–2309.
- 90) Harrington C, Kwan W: Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience, *Ann Surg Oncol*, 2016; 23: 573–578.
- 91) Jouary T, Kubica E, Dalle S, et al: Sentinel node status and immunosuppression: recurrence factors in localized Merkel cell carcinoma, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 835–840.
- 92) Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J: Merkel cell carcinoma

- noma: 27-year experience at the Peter MacCallum Cancer Centre, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 80: 1430–1435.
- 93) Servy A, Maubec E, Sugier PE, et al: Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy, *Ann Oncol*, 2016; 27: 914–919.
- 94) 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: djw042.
- 95) Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, et al: Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001; 127: 149–154.
- 96) Poulsen M, Round C, Keller J, et al: Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb—a review of 60 cases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 76: 393–397.
- 97) Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al: Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma, *Cancer*, 2012; 118: 3311–3320.
- 98) Balakrishnan V, Berry S, Stew B, Sizeland A: Benefits of combined modality treatment of Merkel cell carcinoma of the head and neck: single institution experience, *J Laryngol Otol*, 2013; 127: 908–916.
- 99) Strom T, Carr M, Zager JS, et al: Radiation therapy is associated with improved outcomes in Merkel cell carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2016; 23: 3572–3578.
- 100) Siva S, Byrne K, Seel M, et al: 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience, *J Nucl Med*, 2013; 54: 1223–1229.
- 101) Kim JA, Choi AH: Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma: a propensity score surveillance, epidemiology, and end results database analysis, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 831–838.
- 102) Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL: The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015; 141: 137–141.
- 103) Vargo JA, Ghareeb ER, Balasubramani GK, Beriwal S: RE: Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base, *J Natl Cancer Inst*, 2017; 109.
- 104) 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: 126–134 e123.
- 105) Maloney NJ, Nguyen KA, So NA, et al: Risk factors for and prognostic impact of positive surgical margins after excision of Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 87: 444–446.
- 106) Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, et al: Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease—results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004, *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 1943–1952.
- 107) Howle JR, Hughes TM, GebSKI V, Veness MJ: Merkel cell carcinoma: an Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 33–40.
- 108) 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: 1862–1866.
- 109) Tarabakdar ES, Fu T, Lachance K, et al: Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 340–347.
- 110) Veness MJ, Perera L, McCourt J, et al: Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy, *ANZ J Surg*, 2005; 75: 275–281.
- 111) Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, et al: Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck*, 2007; 29: 249–257.
- 112) 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: 379–385.
- 113) Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH: The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 325–331.
- 114) Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD: Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin, *J Clin Oncol*, 2007; 25: 1043–1047.
- 115) Kang SH, Haydu LE, Goh RY, Fogarty GB: Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma, *Radiat Oncol*, 2012; 7: 171.
- 116) Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al: Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *Radiother Oncol*, 2019; 134: 211–219.
- 117) Bjorn Andtback H, Bjornhagen-Safwenberg V, Shi H, et al: Sex differences in overall survival and the effect of radiotherapy in Merkel cell carcinoma—a retrospective analysis of a Swedish cohort, *Cancers (Basel)*, 2021; 13: 265.
- 118) Wong WG, Stahl K, Olecki EJ, et al: Survival benefit of guideline-concordant postoperative radiation for local Merkel cell carcinoma, *J Surg Res*, 2021; 266: 168–179.
- 119) 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: 244–251.
- 120) Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al: Treatment of Merkel cell carcinoma, *Am J Clin Oncol*, 2004; 27: 510–515.
- 121) Guler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, et al: Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 90–94.
- 122) Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, et al: The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81: e583–591.
- 123) Joseph K, Wong J, Abraham A, et al: Patterns and predictors of relapse in Merkel cell carcinoma: Results from a population-based study, *Radiother Oncol*, 2022; 166: 110–117.
- 124) Hoeller U, Mueller T, Schubert T, et al: Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma, *Strahlenther Onkol*, 2015; 191: 51–58.
- 125) Hasan S, Liu L, Triplet J, et al: The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature, *Front Oncol*, 2013; 3: 276.
- 126) Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, et al: Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome, *Am J Surg*, 1997; 174: 688–693.
- 127) Eich HT, Eich D, Staar S, et al: Role of postoperative radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma, *Am J Clin Oncol*, 2002; 25: 50–56.
- 128) Jouary T, Leyral C, Dreno B, et al: Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study, *Ann Oncol*, 2012; 23: 1074–1080.
- 129) Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA, et al: Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma is Associated with a Low Risk of Same-Nodal-Basin Recurrences, *Ann Surg Oncol*, 2015; 22: 4060–4066.
- 130) Fujimura T, Furudate S, Kambayahsi Y, et al: Phospho-STAT5B Expression Is a Prognostic Marker for Merkel Cell Carcinoma, *Anticancer Res*, 2017; 37: 2335–2341.
- 131) Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al: Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 425–432.
- 132) Palencia R, Sandhu A, Webb S, et al: Systematic literature review of current treatments for stage I-III Merkel cell carcinoma, *Future Oncol*, 2021; 17: 4813–4822.
- 133) Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G: Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 885–892.
- 134) Sexton KW, Poteet SP, Hill JB, et al: Adjuvant radiation therapy increases disease-free survival in stage IB Merkel cell carcinoma, *Ann Plast Surg*, 2014; 73: 531–534.
- 135) 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*, 2017; 39: 48–55.
- 136) Poulsen MG, Rischin D, Porter I, et al: Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 114–119.
- 137) Finnigan R, Hruby G, Wratten C, et al: The impact of preradiation residual disease volume on time to locoregional failure in cutaneous Merkel cell carcinoma—a TROG substudy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 86: 91–95.
- 138) Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al: Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution, *Ann Surg*, 2011; 254: 465–473; discussion 473–475.
- 139) Liang E, Brower JV, Rice SR, et al: Merkel Cell Carcinoma Analysis of Outcomes: A 30-Year Experience, *PLoS One*, 2015; 10: e0129476.
- 140) Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B: Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck, *Arch Otolaryngol*, 1984; 110: 707–712.
- 141) Foote M, Veness M, Zarate D, Poulsen M: Merkel cell carcinoma: the prognostic implications of an occult primary in stage IIIB (nodal) disease, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 395–399.
- 142) Lok B, Khan S, Mutter R, et al: Selective radiotherapy for the treatment of head and neck Merkel cell carcinoma, *Cancer*, 2012; 118: 3937–3944.
- 143) McAfee WJ, Morris CG, Mendenhall CM, et al: Merkel cell carcinoma: treatment and outcomes, *Cancer*, 2005; 104: 1761–1764.
- 144) Tsang G, O'Brien P, Robertson R, et al: All delays before radiotherapy risk progression of Merkel cell carcinoma, *Australas Radiol*, 2004; 48: 371–375.
- 145) Koh CS, Veness MJ: Role of definitive radiotherapy in treating patients with inoperable Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience and a review of the literature, *Australas J Dermatol*, 2009; 50: 249–256.
- 146) Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al: Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma, *Cancer*, 2010; 116: 1783–1790.
- 147) Samimi M, Touze A, Laude H, et al: Vitamin D deficiency is associated with greater tumor size and poorer outcome in Merkel cell carcinoma patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 298–308.
- 148) Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ: Definitive radiotherapy for Merkel cell carcinoma confers clinically meaningful in-field locoregional control: A review and analysis of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77: 142–148 e141.
- 149) Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, et al: Management of cutaneous Merkel cell carcinoma, *Acta Oncol*, 2018; 57: 320–323.
- 150) 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: 384-387.
- 151) Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al: Merkel cell carcinoma: a population analysis on survival, *J Natl Compr Canc Netw*, 2016; 14: 1247-1257.
- 152) Fenig E, Brenner B, Katz A, et al: The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma, *Cancer*, 1997; 80: 881-885.
- 153) Veness M, Foote M, GebSKI V, Poulsen M: The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 78: 703-709.
- 154) Sundaresan P, Hruby G, Hamilton A, et al: Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012; 24: e131-136.
- 155) Harrington C, Kwan W: Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision, *Ann Surg Oncol*, 2014; 21: 3401-3405.
- 156) Veness M, Howle J: Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience of 41 patients, *Australas J Dermatol*, 2015; 56: 19-24.
- 157) Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, et al: Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy, *Head Neck*, 2016; 38 Suppl 1: E452-458.
- 158) Santamaria-Barría JA, Boland GM, Yeap BY, et al: Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution, *Ann Surg Oncol*, 2013; 20: 1365-1373.
- 159) Shaw JH, Rumball E: Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment, *Br J Surg*, 1991; 78: 138-142.
- 160) Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al: A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2002; 28: 113-117; discussion 117.
- 161) Deneve JL, Messina JL, Marzban SS, et al: Merkel cell carcinoma of unknown primary origin, *Ann Surg Oncol*, 2012; 19: 2360-2366.
- 162) Boyle F, Pendlebury S, Bell D: Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 315-323.
- 163) Liu KX, Milligan MG, Schoenfeld JD, et al: Characterization of clinical outcomes after shorter course hypofractionated and standard-course radiotherapy for stage I-III curatively-treated Merkel cell carcinoma, *Radiother Oncol*, 2022; 173: 32-40.
- 164) Gollard R, Weber R, Kosty MP, et al: Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations, *Cancer*, 2000; 88: 1842-1851.
- 165) Kelly K, Infante JR, Taylor MH, et al: Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase I JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials, *Cancer*, 2018; 124: 2010-2017.
- 166) Kaufman HL, Russel 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: 7.
- 167) D'Angelo SP, Lebbé 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; 9: e002646.
- 168) 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: 1374-1385.
- 169) Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al: Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors, *Clin Cancer Res*, 2015; 21: 4286-4293.
- 170) Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma, *N Engl J Med*, 2016; 30: 2542-2552.
- 171) Sharma D, Flora G, Grunberg SM: Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature, *Am J Clin Oncol*, 1991; 14: 166-169.
- 172) Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY: Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma, *Cancer*, 1999; 85: 2589-2595.
- 173) Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al: Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA, *Future Oncol*, 2017; 13: 1699-1710.
- 174) Tai PT, Yu E, Winquist E, et al: Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases, *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2493-2499.
- 175) Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al: Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma, *Cancer Med*, 2016; 5: 2294-2301.
- 176) 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: 921-929.
- 177) 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: 3334-3340.
- 178) 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: 1027-1034.
- 179) Yaghi M, Benedetto P, Greskovich J, et al: Merkel cell carcinoma: Epidemiology, disease presentation, and current clinical practice outcomes, *JAAD Int*, 2022; 9: 128-

- 136.
- 180) Moon IJ, Na H, Cho HS, et al: Clinicopathological characteristics and prognosis of Merkel cell carcinoma: a single-center retrospective study in Korea, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023; 149: 10065–10074.
- 181) Xia Y, Cao D, Zhao J, et al: Clinical Features and Prognosis of Merkel Cell Carcinoma in Elderly Patients, *Med Sci Monit*, 2020; 26: e924570.
- 182) Sattler E, Geimer T, Sick I, et al: Sentinel lymph node in Merkel cell carcinoma: to biopsy or not to biopsy? *J Dermatol*, 2013; 40: 374–379.
- 183) Straker RJ 3rd, 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: 6995–7003.
- 184) Dinges LA, Eichkorn T, Regnery S, et al: Postoperative radiotherapy and the role of regional lymph node irradiation in localized Merkel cell carcinoma: a single-center retrospective analysis, *Cancers (Basel)*, 2022; 14: 6140.
- 185) Andruska N, Mahapatra L, Brennenman 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: 246–253.
- 186) Bhanegaonkar A, Liu FX, Boyd M, et al: Real-world clinical outcomes in patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma treated in U.S. *Oncology Clinical Practices: results from SPEAR-merkel*, *Oncol*, 2021; 26: e1633–1643.
- 187) Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma, *Future Oncol*, 2017; 13: 1263–1279.
- 188) Sabol AJ, Markovic S, Otley C, Price KAR: Benefit of chemotherapy (CT) in patients (pts) with Merkel cell carcinoma (MCC) with distant metastases (mets) and visceral organ involvement, *J Clin Oncol*, 2016; 34: e21000.