
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
der Universität des Saarlandes
Fachbereich Klinische Medizin
Direktor: Univ.Prof. Dr.ThomasVogt

Retrospektive, monozentrische Untersuchung zur Evaluation der Versorgungsrealität von Patienten mit Merkelzellkarzinom

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von

Georg Rudolf Vogel

geb. am: 04.07.1992

Widmung

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1	ZUSAMMENFASSUNG	8
	1.1 Deutsche Zusammenfassung	8
	1.2 Abstract	10
2	EINLEITUNG	11
3	GRUNDLAGEN	12
	3.1 Das Merkelzellkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose	12
	3.2 Klinik und Diagnostik	13
	3.2.1 Klinik	13
	3.2.2 Diagnostik	15
	3.3 Pathologie	15
	3.3.1 Pathogenese	15
	3.3.2 Histologie	16
	3.4 Stadieneinteilung	17
	3.5 Therapiemöglichkeiten	19
	3.5.1 Operative Therapie	19
	3.5.2 Strahlentherapie	20
	3.5.3 Systemische, experimentelle und palliative Therapieansätze in der inoperablen metastasierten Situation	20
	3.6 Ziel der Arbeit / Fragestellung	22
4	MATERIAL UND METHODEN	23
	4.1 Datenerfassung	23
	4.2 Einschlusskriterien und Patientenkollektiv	23

4.3	Parameter	24
4.3.1	Grundlegende Parameter	24
4.3.2	Primärversorgung und adjuvante Therapie	24
4.4	Pathologie	25
4.5	Metastasen und Lokalrezidiv	25
4.6	Statistische Methodik	26
5	ERGEBNISSE	27
5.1	Grundlegende Parameter	27
5.1.1	Patientenkollektiv	27
5.1.2	Gesamtüberleben nach Geschlecht	29
5.2	Primärversorgung	30
5.2.1	Operation	30
5.2.2	Sicherheitsabstand	30
5.2.3	Sentinellymphknoten-Biopsie	31
5.2.4	Lymphknotendissektion	33
5.3	Pathologie	34
5.3.1	Lokalisation des Primärtumors	34
5.3.2	Tumordurchmesser	36
5.3.3	Tumordicke	38
5.3.4	Tumorbiologie	40
5.3.5	Immunhistochemie	42
5.3.6	Tumorklassifikation	42

5.4	Adjuvante Therapie	42
5.4.1	Adjuvante Therapie allgemein	42
5.4.2	Radiotherapie	43
5.4.2.1	Primärtumorregion	44
5.4.2.2	Intransit-Strecke	44
5.4.2.3	Lymphknotenstation	45
5.4.2.4	Gesamtstrahlendosis der Primärtumorregion	45
5.5	Metastasen und Lokalrezidiv	45
5.5.1	Lokalrezidiv	45
5.5.2	Metastasen	46
6	DISKUSSION	48
5.1	Das Patientenkollektiv im Vergleich	48
5.2	Diagnostik	49
5.3	Operative Therapie	52
5.4	Strahlentherapie	54
5.5	Systemische Therapie	57
5.6	Lokalrezidiv, Metastasierung und Nachsorge	58
7	SCHLUSSFOLGERUNG / FAZIT	59
8	LITERATURVERZEICHNIS	60
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
10	TABELLENVERZEICHNIS	72
11	DANKSAGUNGEN	73
12	LEBENS LAUF	74

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ADO	Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
CTx	Chemotherapie
DOTATOC-PET	Dotatoc Positronenemissionstomographie
ED	Erstdiagnose
Ed	Einzeldosis
e.g.	exempli gratia
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alteri
f	female
FDA	Food and Drug Administration
F-FDG-PET	Fluor-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
Gd	Gesamtdosis
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Grey
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i.d.R.	in der Regel
m	male
mm	Millimeter
M	Mittelwert
max	maximal
MCC	Merkelzellkarzinom

MCPyV	Merkelzellpolyomavirus
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCLC	small cell lung cancer = kleinzelliges Bronchialkarzinom
SA	Sicherheitsabstand
SD	Standardabweichung
SLNB	Sentinellymphknotenbiopsie
SLN	Sentinellymphknoten
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
u.a.	unter Anderem
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener Hauttumor. Die betroffenen Patienten und Patientinnen sind meist über 70 Jahre alt. Das MCC tritt bei Frauen seltener als bei Männern auf und ist meist im Kopf-Hals-Bereich und an den Extremitäten lokalisiert. In der Pathogenese spielen das Merkelzell-Polyomavirus und eine chronische UV-Exposition eine zentrale Rolle, aber auch ein kompromittiertes Immunsystem (z.B. bei Transplant-Patienten und/oder hämatologischen Krankheitsbildern) stellt einen Risikofaktor dar. Bei einem Fünftel der betroffenen Patienten und Patientinnen liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen vor. Darüber hinaus sind in den lokoregionären Lymphknoten von ca. einem Drittel der Patienten und Patientinnen Mikrometastasen nachweisbar. In der Therapie des MCC stehen die Biopsie des Sentinellymphknotens (SLND), die leitliniengerechte Operation des Primarius und eine adjuvante Strahlentherapie im Vordergrund.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von Patienten und Patientinnen mit MCC aus dem MCC-Register der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Jahre 2000 bis 2015 in einer retrospektiven monozentrischen Studie analysiert.

Es wurden 59 Patienten in die Studie eingeschlossen (m=28, f=31). Das mittlere Alter lag bei 73,47 Jahren (range 41-100). Die männlichen Patienten lebten nach Diagnosestellung durchschnittlich länger als die weiblichen Patientinnen (Männer: 40,07 Monate; Frauen: 23,71 Monate). Das Gesamtüberleben der Studienpopulation lag bei 31,47 Monaten. Bei einem Großteil der Patienten und Patientinnen (47 von 59 Patienten) wurde der Primärtumor im Rahmen der operativen Versorgung mit einem leitliniengerechten Sicherheitsabstand reseziert. Die Patienten dieser Gruppe überlebten im Mittel 32,49 Monate und damit länger als die Patienten und Patientinnen, bei denen kein adäquater Sicherheitsabstand eingehalten wurde (22,88 Monate).

Bei 19 Patienten erfolgte eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLND). Fünf Patienten erhielten eine selektive Neck-dissection, die einer SLND Biopsie gleichzusetzen ist. Über die Hälfte aller Patienten und Patientinnen (52,5%; 31/59) erhielten eine adjuvante Strahlentherapie.

Die Diagnostik und Therapie des MCC erfolgt in der Realität oftmals nicht entsprechend den Leitlinienempfehlungen. Um eine bestmögliche Versorgung der MCC-Patienten zu gewährleisten, müssen die Ursachen hierfür genauestens analysiert werden.

1.2 Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare skin tumor. Affected patients are usually over 70 years of age. MCC occurs less frequently in women than in men and is mostly localized in the head and neck area and on the extremities. Merkel cell polyomavirus and chronic UV exposure play a central role in the pathogenesis of MCC. A compromised immune system (e.g., in transplant patients and/or hematologic disease patterns) is also a risk factor. In one fifth of affected patients, clinically manifest lymph node metastases are present at the time of initial diagnosis. In addition, micrometastases are detectable in the locoregional lymph nodes of approximately one third of the patients. In the therapy of MCC, biopsy of the sentinel lymph node (SLND), surgery of the primary tumor according to guidelines, and adjuvant radiotherapy are Essential. In the present study, data from patients with MCC from the MCC registry of Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) from 2000 to 2015 were analyzed in a retrospective monocentric study.

Fifty-nine patients were included in the study (m=28, f=31). The mean age was 73.47 years (range 41-100). On average, male patients lived longer than female patients (males: 40.07 months; females: 23.71 months). The overall survival of the study population was 31.47 months. In a large proportion of male and female patients (9.7%; 47/59), the primary tumor was resected during surgical management with a guideline-compliant safety margin. Patients in this group survived a mean of 32.49 months, longer than patients in whom no adequate safety margin was maintained (22.88 months).

Biopsy of the SLND was performed in 19 patients. Five patients underwent selective neck dissection that can be considered equivalent to SLND biopsy. More than half of all patients (52.5%; 31/59) received adjuvant radiotherapy. In reality, the diagnosis and therapy of MCC is often not performed according to guideline recommendations. In order to ensure the best possible care for MCC patients, the causes of this must be analyzed in detail.

2. Einleitung

Merkelzellen sind langsam adaptierende Mechanorezeptoren, die sich im Stratum basale oder spinosum der Epidermis befinden. Als SA1- Rezeptoren (slow adapting) dienen sie der Wahrnehmung von Druck- und Tastempfinden (Halata, Grim and Baumann, 2014).

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein primär maligner Tumor, der sich sowohl neuroendokrin als auch epithelial differenzieren kann. Zwar teilen die Tumorzellen des MCC viele Eigenschaften mit der Merkelzelle (Morphologie, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften), jedoch konnte bisher noch kein Beweis für eine histogenetische Verbindung geliefert werden (Becker *et al.*, 2019).

Leitlinien sind Entscheidungshilfen für den praktizierenden Arzt, um eine angemessene Vorgehensweise für jeden individuellen Fall zu bestimmen. Sie gewährleisten Transparenz und Qualität auf der Basis des Transfers der Wissenschaft in den klinischen Alltag. Da die Wissenschaft ständig an Erkenntnissen dazu gewinnt, ist es unerlässlich, Leitlinien in gewissen Zeitabständen zu hinterfragen und zu überprüfen.

Im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde zur Diagnostik und Therapie eine „S2k - Kurzleitlinie – Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom)“ erstellt, die 2018 als überarbeitete Version veröffentlicht wurde (Becker *et al.*, 2019). Eine erneute Überarbeitung wurde Anfang 2023 publiziert.

3. Grundlagen

3.1 Das Merkelzellkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose

Derzeit beträgt die Inzidenz des MCC ca. 0,4 / 100.000 Einwohner / Jahr; in den letzten Jahren gab es aber einen starken Anstieg sowohl der Inzidenz als auch der mit ihr einhergehenden Mortalität (Becker J.C. *et al.*, 2018; Kieny, 2019). Der Tumor tritt bevorzugt an UV-exponierten Arealen wie dem Kopf-/Halsbereich und den Extremitäten, jedoch in seltenen Fällen auch am Stamm auf (Pelitteri, 2010). Neue Arbeiten konnten eine Bevorzugung der linken Körperhälfte zeigen (T. Gambichler, Wieland and Dreißigacker, 2017). Das MCC ist ein Karzinom des älteren weißen Menschen und tritt bei Männern etwas häufiger auf als bei Frauen (Stang *et al.*, 2017). Neben dem Alter und der Hautfarbe sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines MCC UV-Strahlung und Immunsuppression (z.B. transplantierte Patienten, Patienten mit hämatoonkologischer Grunderkrankung oder HIV-Patienten) (Wennberg-Lark, 2016). Die Genese des MCC steht in Zusammenhang mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCV); in welchem Ausmaß die virale Onkogenese das Karzinom beeinflusst, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (Schrama *et al.*, 2011).

Prognostisch gesehen ist das Stadium der Erkrankung von großer Bedeutung, wobei eine Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB) dem genaueren Staging dient (Girschik *et al.*, 2011; Lemos *et al.*, 2011; Ryan C Fields *et al.*, 2011). Die Bedeutung einer SLNB wird deutlich, wenn man bedenkt, dass bei bis zu 20% der Patienten bereits beim Zeitpunkt der Erstdiagnose eine lymphogene Metastasierung vorliegt, (Leoncini *et al.*, 2014a).

Das MCC hat eine schlechtere Prognose als das Melanom, was auch daran liegt, dass der Großteil der Rezidive bereits in den ersten 2 Jahren nach Diagnose auftritt (Girschik *et al.*, 2011; Paulson *et al.*, 2011; Ryan C Fields *et al.*, 2011). Es gibt statistisch gesehen aber keine relevanten Unterschiede bezüglich der Prognose zwischen jungen und alten oder weiblichen und männlichen Patienten (Reichgelt and Visser, 2010).

Durch größere Studien wurden folgende negative Prognosefaktoren neben der Stadieneinteilung herausgearbeitet: Männliches Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors im Kopf-/Halsbereich oder am Stamm und bestehende Immunsuppression (Becker *et al.*, 2019).

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist der Befall des Sentinellymphknoten (SLN), weshalb nicht nur zwischen positiven oder negativen SLN unterschieden wird, sondern auch eine

intermediäre Risikogruppe für Patienten mit unbekanntem SLN-Status gebildet werden muss (Lemos *et al.*, 2011).

3.2 Klinik und Diagnostik

3.2.1 Klinik

Die klinischen Eigenschaften des MCC können durch das Akronym AEIOU: A = Asymptomatisch, E = rasche Expansion, I = Immunsuppression, O = older than 50 years und U = durch UV-Licht exponierte Hautareale charakterisiert werden (Wang and Pen, 2007). Farblich stellt sich der Tumor häufig hautfarben-rötlich, selten auch livide dar und hat dabei eine glatte glänzende Oberfläche bei relativ weicher Konsistenz.

Nur in den seltensten Fällen und besonders im Spätstadium sind Ulzerationen zu sehen. Der normalerweise halbrunde, knotige Tumor kann sich am Stamm auch als plaqueartige Variante präsentieren (Wang and Pen, 2007; Reichgelt and Visser, 2010).

Abb. 1: Schematische Darstellung eines Merkelzellkarzinoms

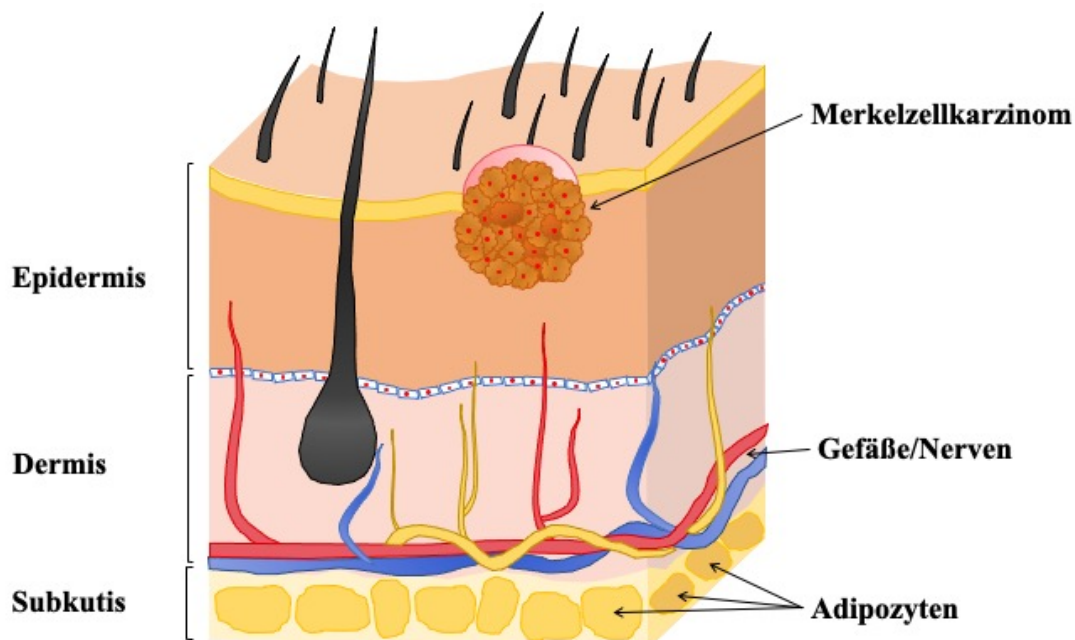


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Merkelzellkarzinoms (frei nach infoportal-hautkrebs.de; Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs (NVKH) e.V.)

Abb. 2: Bilder Merkelzellkarzinom



Abb. 2: Bilder Merkelzellkarzinom Archiv Universitätsklinikum des Saarlandes

3.2.2 Diagnostik

Das MCC ist keine klinische Diagnose, weshalb der erste Schritt die Biopsie oder komplette Exzision mit anschließender histologischer und immunhistologischer Aufarbeitung sein sollte. Nach Diagnosestellung sollte auch eine Palpation des gesamten Hautorgans und der Lymphknoten erfolgen, sowie eine bildgebende Diagnostik (Sonographie des Abdomens und der drainierenden Lymphknoten, Röntgenthorax, ggf. Schnittbildverfahren) (Becker *et al.*, 2019).

Auf Grund der hohen lymphogenen Metastasierungsrate sollte eine Biopsie des SLN erfolgen. Diese Empfehlung gilt für alle Patienten, da die Lymphknoten auch bei kleinem Primarius häufig betroffen sind (Assouline *et al.*, 2011; Howle *et al.*, 2011; Lemos *et al.*, 2011). Bei bis zu 20% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine lymphogene Metastasierung vor (Leoncini *et al.*, 2014a).

Aktuell gibt es noch keine Head-to-head-Studie, die die Sensitivität und Spezifität der Positronenemissionstomographie (PET) mit 18-Fluordesoxyglukose im Vergleich zur Somatostatinrezeptor-PET untersucht hat; jedoch lässt sich sagen, dass eine alleinige Computertomographie (CT) weniger Sensitivität als eine CT in Kombination mit einem der beiden PET-Verfahren besitzt (Cassler *et al.*, 2016).

3.3 Pathologie

3.3.1 Pathogenese

Bis heute ist nicht abschließend geklärt von welcher Zelle das MCC abstammt (Sauer *et al.*, 2017). Neben dem Ansatz, dass das MCC von der Merkelzelle abstammt, gibt es weitere Ansätze wie den des Ausbildens von sog. „Synaps like contacts“ (dt.: Kontaktstellen ähnlich einer Synapse) und die Abstammung von pluripotenten Stammzellen aus dem Stratum basale der Epidermis (Reichgelt and Visser, 2010). Es wurden mittlerweile zwei Untergruppen hinsichtlich der pathogenetischen Entstehung definiert; unterschieden wird zwischen MCCs, die durch UV-Strahlung verursacht wurden und welchen, die Virus positiv sind, wobei die zweitgenannte Gruppe eine bessere Prognose zeigt, (Gauci *et al.*, 2022). Bei beiden Typen liegen Veränderungen bezüglich der Struktur und Funktion des retinoblastoma proteins (RB-protein) und des p53-Gens in der Pathogenese zu Grunde (Gauci *et al.*, 2022). So kann das Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) durch Ausbildung eines Antigens an das RB-Protein binden

und somit dessen Tumor suppressierende Wirkung inaktivieren (DeCaprio, 2017).

3.3.2 Histologie

Im histologischen Bild stellt sich das MCC als dermales Proliferat kleiner bis mittelgroßer, monomorpher Zellen dar. Häufig infiltrieren die Tumore die Dermis sowie die Subcutis, wohingegen die Epidermis, die papilläre Dermis und die Adnexe meist nicht betroffen sind (Andea *et al.*, 2008). Da die Histomorphologie sich im Hämatoxylin- und Eosin-gefärbten Schnitt uncharakteristisch präsentiert, müssen für eine endgültige Diagnose immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden (Andea *et al.*, 2008). Hierzu werden die in Tabelle genannten Marker verwendet, die eine Abgrenzung zu anderen primär kutanen Tumoren und Lymphomen erlauben.

Tabelle 1: Immunhistochemische Marker verschiedener maligner Hauttumore

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

+ = Marker ist positiv, - = Marker ist negativ, +/- = Marker kann positiv oder negativ sein,

= In der Mehrzahl der Fälle

Tabelle 1: Immunhistochemie des MCC im Vergleich mit Lymphomen, Melanomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC) nach (Becker *et al.*, 2019)

Zusätzlich zu den in Tabelle genannten Markern ist das Huntingtin-interagting Protein 1 (HIP1) ein weiterer spezifischer Marker für das MCC (Ames *et al.*, 2012). Im Zusammenspiel aus Histopathologie (Aufreten von kleinzelligen neuroendokrinen Zellen) und Immunhistochemie (CK20 positiv und TTF-1 negativ) wird die Diagnose MCC bestätigt (Gauci *et al.*, 2022).

3.4 Stadieneinteilung

Bisher wurde das MCC nach dem Klassifikationsvorschlag von Lemos eingeteilt, dem die klinische und pathologische Untersuchung von 5823 Fällen mit MCC zugrunde lag (Lemos *et al.*, 2011). In der aktuellen Leitlinie wird die Empfehlung zur postoperativen Einteilung anhand der Stadieneinteilung nach TNM gemäß der 8. Ausgabe der AJCC Klassifikation ausgesprochen (Becker *et al.*, 2019). In diese Einteilung fließen folgende klinischen Parameter mit ein: Tumordurchmesser, Infiltration des umliegenden Gewebes (Faszien, Muskeln, Knorpel, Knochen), Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung.

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

Stadium		Primärtumor	Regionale Lymphknoten	Fernmetastasen
0		In situ	Unauffällige Lymphknoten	keine
I	pathologisch ¹	<= 2cm maximaler Tumordurchmesser	Pathologische Untersuchung unauffällig	keine
I	klinisch ²	<= 2cm maximaler Tumordurchmesser	Klinisch unauffällig (keine Pathologische Untersuchung erfolgt)	keine
IIA	pathologisch ¹	>2cm maximaler Tumordurchmesser	Pathologische Untersuchung unauffällig	keine
IIA	klinisch ²	>2cm maximaler Tumordurchmesser	Klinisch unauffällig (keine Pathologische Untersuchung erfolgt)	keine
IIB	pathologisch ¹	Faszien/ Muskel/ Knorpel/ Knochen Infiltration	Pathologische Untersuchung unauffällig	keine
IIB	klinisch ²	Faszien/ Muskel/ Knorpel/ Knochen Infiltration	Klinisch unauffällig (keine Pathologische Untersuchung erfolgt)	keine
IIIA		Unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Pathologische Lymphknoten ohne klinischen Verdacht	keine
		Kein Primärtumor (unknown primary)	Klinischer Verdacht und Pathologische Untersuchung positiv	keine
IIIB		Unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Klinischer Verdacht und Pathologische Untersuchung positiv oder „in transit“ Metastasen ³	keine
IV	klinisch	Unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	Klinischer Verdacht auf Fernmetastasierung
IV	pathologisch	Unabhängig von Tumordurchmesser oder Infiltration	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	Klinischer Verdacht auf Fernmetastasierung

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM gemäß der 8. Ausgabe AJCC Klassifikation (nach Becker et al., 2019)

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

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

³ In-transit-Metastasen sind von ihrer Lokalisation her definiert als: (1) zwischen Primärtumor und regionalem Lymphabflussgebiet oder (2) distal des Primärtumors liegende Metastasen

3.5 Therapiemöglichkeiten

3.5.1 Operative Therapie

Nach Ausschluss von Organmetastasen ist die komplette chirurgische Exzision des Primarius mit adäquatem Sicherheitsabstand als Basistherapie zu empfehlen (Becker *et al.*, 2019). Schon bei klinischem Verdacht ist eine vollständige Exzision des Primärtumors einer Biopsie stets vorzuziehen (Haymerle *et al.*, 2014). Während in der früheren MCC-Leitlinie (Assaf *et al.*, 2012) noch ein generell anzuwendender Sicherheitsabstand von 2cm unter Berücksichtigung von funktionellen Aspekten in der Kopf-Hals-Region empfohlen wurde, empfiehlt die aktuelle Leitlinie ein differenzierteres Vorgehen. Die aktuelle Empfehlung für den individuell bei der Primäroperation einzuhaltenden Sicherheitsabstand bezieht sich auf die Stadieneinteilung nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (vgl. Tabelle 1) (Harms *et al.*, 2016; Harms, 2017). Der aktuelle Goldstandard bei der Primäroperation ist ein Sicherheitsabstand im Stadium I von 1cm, wohingegen ab Stadium II ein Sicherheitsabstand gewählt werden sollte, der mindestens 2cm beträgt. Kann der SA nicht eingehalten werden, sollte eine vollständige histologische Aufarbeitung der Schnittländer (z.B. mittels dreidimensionaler Histologie) erfolgen (Levy and Hanke, 2010).

Ist der SLN nach erfolgter Biopsie positiv, sollte eine Lymphadenektomie der betroffenen Region durchgeführt werden (Becker *et al.*, 2019). Als Äquivalent zur SLNB im Kopf-/Halsbereich wird meist eine modifizierte Neck-Dissection durchgeführt, welche bei einem Primarius in der Mittellinie mit unilateraler Lymphknotenmetastasierung zusätzlich auch kontralateral erfolgen sollte (Pelliteri *et al.*, 2011).

Bei Lokalrezidiven, in-transit-Metastasen oder klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen sollte eine operative Therapie sowie eine Strahlentherapie stets in kurativer Intention und in Abhängigkeit des übrigen Gesundheitszustandes des Patienten durchgeführt werden (Veness and Howle, 2015).

3.5.2 Strahlentherapie

Nach chirurgischer Intervention sollte eine kombinierte lokoregionäre Radiatio (zur Exzisionsnarbenumgebung und regionäre Lymphknotenstation) als adjuvante Therapie erfolgen (Veness *et al.*, 2005; Clark *et al.*, 2007; Poulsen *et al.*, 2010; Ghadjar *et al.*, 2011). Durch Radiotherapie der Lymphabflusswege kann eine signifikante Reduktion der Rate an Lokalrezidiven erzielt werden (T Jouary *et al.*, 2012). Liegen prognostisch günstige Faktoren vor, wie z.B. Tumorlokalisation außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs, Resektionsrand ≥ 1 cm, Tumordurchmesser ≤ 1 cm und Immunkompetenz kann im Einzelfall abgewogen werden und auf eine Radiatio des Tumorbettes verzichtet werden (Becker *et al.*, 2019). Die adjuvante Strahlendosis sollte ≥ 50 Grey (Gy) betragen und in Einzeldosen von 2 Gy fünfmal wöchentlich verabreicht werden (Ghadjar *et al.*, 2011; T Jouary *et al.*, 2012). Die Radiatio subklinischer Tumore sollte mit einer Gesamtstrahlendosis von 50-56 Gy erfolgen, wohingegen bei makroskopisch bzw. klinisch vorhandenen Tumoren eine Gesamtdosis von ≥ 56 Gy empfohlen wird (Becker *et al.*, 2019). Ist eine R0-Resektion als first-line-Therapie nicht umsetzbar, kann eine Bestrahlung auch als Primärtherapie im kurativen oder ggf. neoadjuvanten Ansatz erfolgen (Fang *et al.*, 2010; Pape *et al.*, 2011).

Liegt bereits eine Fernmetastasierung vor, kann die Strahlentherapie im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte zusätzlich neben der chirurgischen Exzision und/oder systemischen Therapie (Immuntherapie oder Chemotherapie) zum Einsatz kommen und in palliativer Intention durchgeführt werden (Hennes and Vereecken, 2008).

3.5.3 Systemische, experimentelle und palliative Therapieansätze in der inoperablen metastasierten Situation

Bis heute wird an experimentellen Therapieansätzen für das metastasierte inoperable Merkelzellkarzinom geforscht. Schwerpunkte sind hierbei die Immuntherapie und die zielgerichteten Therapien (= targeted therapies). Ziel der „targeted therapy“ ist die direkte Inhibierung von Molekülen, die der Tumor für Wachstum und Progression benötigt. Im Rahmen der Immuntherapie kommen z.B. monoklonale Antikörper zum Einsatz, die den Wachstumszyklus der Krebszelle inhibieren sollen (Cassler *et al.*, 2016).

Bei fortgeschrittenem MCC sollte den Patienten als first-line Therapie eine Immuntherapie mit anti-PD-1 oder anti-PD-L1-Antikörpern angeboten werden (Gauci *et al.*, 2022).

Durch die aktuelle Studienlage wurde der anti-PD-L1-Antikörper Avelumab sowohl von der Food and Drug Administration (FDA), als auch von der European Medicines Agency (EMA) für die Therapie des fortgeschrittenen MCC zugelassen (Kaufman, Russell and Hamid, 2017; Kaufman *et al.*, 2018; D'Angelo, Russell and Lebbé, 2019).

Aktuell kontrolliert eine randomisierte Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) mit dem Namen ADMEC die adjuvante Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Ipilimumab.

Eine Chemotherapie (CTx) kommt bei MCC Patienten bei fehlendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit der Immuntherapie mit anti-PD-L1- Antikörpern oder im Rahmen von klinischen Studien in Frage (Gauci *et al.*, 2022). Die CTx des metastasierten MCC basiert meist auf einem Platin-haltigen Regime (häufig Carboplatin oder Cisplatin) mit zusätzlicher Gabe von Etoposiden (Cassler *et al.*, 2016). Wie auch andere neuroendokrine Tumore zeigt das MCC eine hohe Ansprechrates auf eine Chemotherapie, jedoch hält die Remission meist nur für kurze Zeit an, so dass Rezidive meist nach 4 – 15 Monaten auftreten. Die Chemotherapie wird deshalb nur in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankungen angewandt und ist stets eine Einzelfallentscheidung, zumal insbesondere die Kombinationschemotherapie mit hohen Toxizitäten verbunden ist (Cassler *et al.*, 2016). In palliativer Situation (inoperable lokoregionäre oder Fernmetastasierung) werden meist multimodale Therapiekonzepte eingesetzt, die sich aus Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöser Therapie zusammensetzen (Becker *et al.*, 2019). Neueste Ansätze der palliativen Therapie sind eine Einzeldosis-Radiotherapie, sowie eine hochdosierte Brachytherapie (Cassler *et al.*, 2016).

3.6 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es herauszuarbeiten, inwiefern die Versorgung von Patienten mit Merkelzellkarzinom am Universitätsklinikum des Saarlands (UKS) mit den aktuellen Leitlinien übereinstimmt. Dazu wurde das im Abschnitt 4 (Material und Methoden) beschriebene Patientenkollektiv anhand folgender klinisch-pathologischer Parameter analysiert:

- 1) Pathologie des Primärtumors
- 2) Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs
- 3) Primärversorgung
- 4) Adjuvante Therapie
- 5) Metastasen und Lokalrezidiv

Abschließend sollten die Stärken und Schwächen in der aktuellen Versorgungsstruktur von MCC-Patienten aufgezeigt und mögliche Verbesserungsvorschläge für die zukünftige Betreuung von Patienten mit dieser Erkrankung herausgearbeitet werden.

4. Material und Methoden

4.1 Datenerfassung

Die Daten wurden sowohl aus dem Merkelzellkarzinomregister der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) als auch über das klinikinterne Patientenmanagementprogramm SAP in Excel-Tabellen erfasst. Nach Abschluss der Datenextraktion wurden die Daten per SPSS, einer Statistik- und Analyse-Software, der Firma IBM ausgewertet.

Grundlegende Parameter wie das Geschlecht der Patienten, Datum der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose und das Letzte Follow-Up Datum wurden erfasst. Außerdem wurden die den Primärtumor betreffenden Werte wie Lokalisation, Tumordurchmesser und vertikale Tumordicke eingetragen. Darüber hinaus wurden Parameter, welche die Primärtherapie und die adjuvante Versorgung betreffen erhoben; hierzu gehören neben der grundsätzlichen Frage, ob überhaupt eine Operation stattgefunden hat, die Angaben zum Sicherheitsabstand, die Durchführung einer Sentinelbiopsie oder Lymphknotendissektion bzw. Radiatio.

In Bezug auf die Histopathologie des MCC wurden die Parameter Tumorbiologie, Immunhistologie und Tumorklassifikation erfasst. Abschließend geprüfter Parameter war der Progress im Verlauf der Krankheitsgeschichte des jeweiligen Patienten.

4.2 Einschlusskriterien und Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden die Akten von 59 Patienten, welche im Merkelzellkarzinomregister der ADO und im Patientenmanagementprogramm SAP der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorlagen, ausgewertet. Sämtliche Akten stammen von Patienten, die im Zeitraum von Februar 2000 bis Dezember 2015 die gesicherte Erstdiagnose eines MCC bekommen haben. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 59 Patienten, davon 31 weibliche (w = 31; 52,5 %) und 28 männliche (m = 28; 47,5 %) Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 73,47 Jahre (Range 41 - 100 Jahre); hierbei errechnete sich ein medianes Patientenalter bei Erstdiagnose von 75,00 Jahren.

4.3 Parameter

4.3.1 Grundlegende Parameter

Zusätzlich zum Geschlecht der Patienten wurde zur zeitlichen Einordnung der Ereignisse das Geburtsdatum, das Datum der Erstdiagnose und das letzte Follow-Up Datum recherchiert. Hieraus konnte das Alter der Patienten bei Erstdiagnose (in Jahren) und das Überleben nach Erstdiagnose (in Monaten) dargestellt werden.

4.3.2 Primärversorgung und adjuvante Therapie

Die therapeutische Versorgung des Patientenkollektivs wurde über die folgenden Parameter bestimmt:

Operation

Die Fragestellung, ob nach Erstdiagnose eine Operation des MCCs erfolgt ist, wurde ausreichend geklärt.

Sicherheitsabstand

Der bei operierten Patienten sich ergebende Sicherheitsabstand zu den Tumorrändern wurde als größte exzidierte Strecke in Millimetern erfasst.

Sentinellymphknoten-Biopsie

Die Frage, ob eine Biopsie des Sentinellymphknotens erfolgte, wurde mit ja oder nein beantwortet; zusätzlich hierzu gab es neben Patienten, deren Daten nicht verfügbar waren auch ein Kollektiv, was durch eine modifizierte Neck-Dissektion als äquivalent einer SLND definiert wurde.

Lymphknotendissektion

Als weitere therapeutische Maßnahme nach der Biopsie wurde die Frage, ob eine Lymphknotendissektion erfolgt ist, beantwortet.

Adjuvante Therapie

Neben der Frage, ob eine adjuvante Therapie erfolgt ist, wurden vor allem Daten zur Radiatio der Tumoren recherchiert.

Sowohl die Frage, ob eine Radiatio stattgefunden hat, als auch die Frage, ob diese Radiatio Teil der adjuvanten Therapie war, konnte in der Datenbank erfasst werden.

Weiterhin wurde bei bestrahlten Patienten nochmals die Differenzierung zwischen den verschiedenen Ausdehnungen der Bestrahlung dargestellt; so wurde die Bestrahlung der Primärtumorregion abgegrenzt von der Bestrahlung der in-transit Strecke und der Radiatio der Lymphknotenstationen.

Zusätzlich wurde jeweils die Gesamtstrahlendosis der Primärtumorregion in Gray (Gy) erfasst.

4.4 Pathologie

Lokalisation des Primärtumors

Dieser Parameter wurde in fünf Subgruppen unterteilt: Kopf-/Hals-Region, obere Extremität, untere Extremität, Körperstamm, sonstige Lokalisation und Patienten mit einem okkulten Primärtumor.

Tumorbiologie

Histologisch wurde die Biologie des MCC in ihre drei Haupterscheinungsformen klassifiziert: kleinzellige Karzinome, trabekuläre Karzinome und gemischte Erscheinungsformen.

Immunhistochemie

Unter diesem Parameter wurde erfasst, ob eine Immunhistochemie im Laufe der pathologischen Aufarbeitung erfolgt ist.

Tumorklassifikation

Bei diesem Parameter wurde lediglich unterschieden, ob es eine valide Tumorklassifikation zu finden gab oder nicht, jedoch wurde nicht bestimmt, nach welcher Tumorklassifikation eingeteilt wurde.

4.5 Metastasen und Lokalrezidiv

Innerhalb des Follow-Up wurden als Langzeitparameter Daten über Metastasierung und Lokalrezidiv festgehalten. Hierbei wurde nicht nach der Lokalisation der vorhandenen Metastase oder des vorhandenen Lokalrezidivs unterschieden; es wurde lediglich die An- oder Abwesenheit von einer Metastase oder einem Lokalrezidiv beschrieben.

4.6 Statistische Methodik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde SPSS Statistics der Firma IBM (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA) genutzt. Die Analyse des Datensatzes und die grafische Aufarbeitung erfolgte hinsichtlich Mittelwertes, Median, Standardabweichung und der prozentualen Verteilung innerhalb des Datensatzes.

5. Ergebnisse

5.1 Grundlegende Parameter

5.1.1. Patientenkollektiv

Das Kollektiv bestand aus 31 Frauen (52,5%) und 28 Männern (47,5%).

Abbildung 3: Geschlechterverteilung

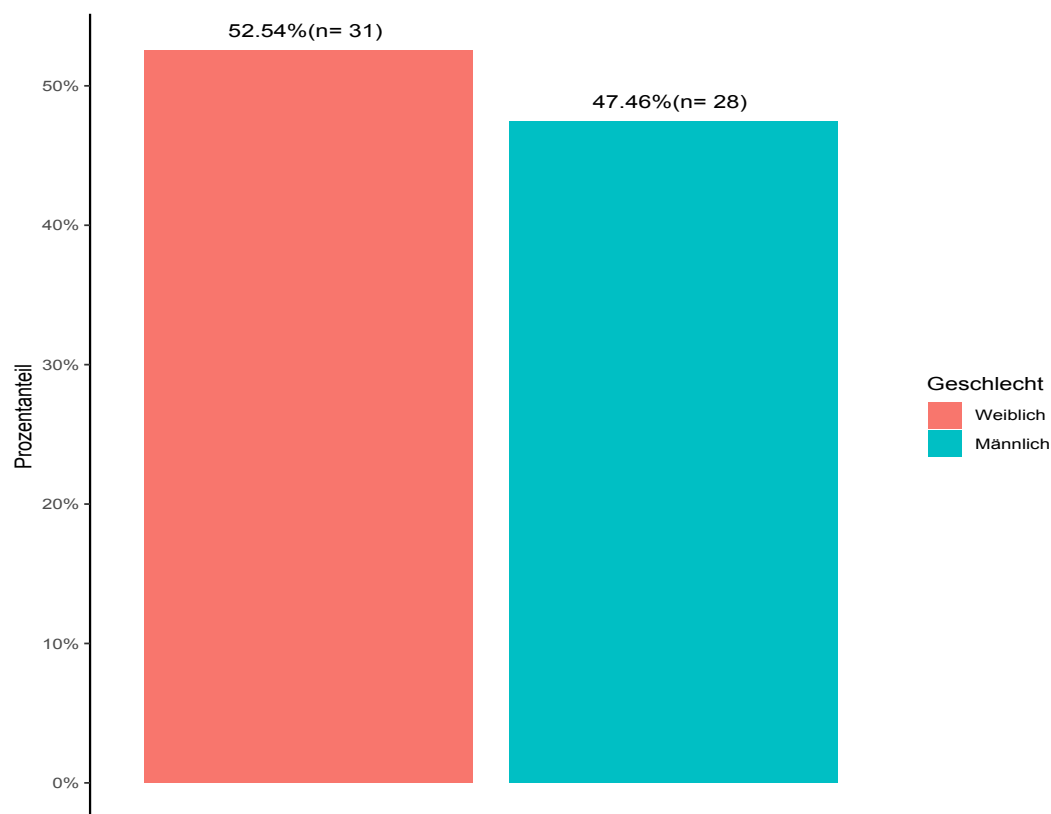


Abb. 3: Übersicht des Patientenkollektivs nach Geschlecht

X-Achse: Geschlecht; y-Achse: Patientenanzahl in Prozent.

Bei einem Minimum von 41 Jahren und einem Maximum von 100 Jahren, ergab sich ein Durchschnittsalter von 73,47 Jahren bei Erstdiagnose. Der Median des Alters bei der Erstdiagnose betrug 75,00 Jahre. 4 Patienten (6,78%) waren bei Feststellung der Erstdiagnose jünger als 60 Jahre.

Tabelle 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose

	0 - 20. LJ	21 – 40. LJ	41 – 60. LJ	61 - 80 LJ	81 - 100 LJ
männlich	0	0	3	20	5
weiblich	0	0	1	21	9
gesamt	0	0	4	41	14

Tabelle 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose (in LJ = Lebensjahren) mit Aufteilung nach Geschlecht

Abb. 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht

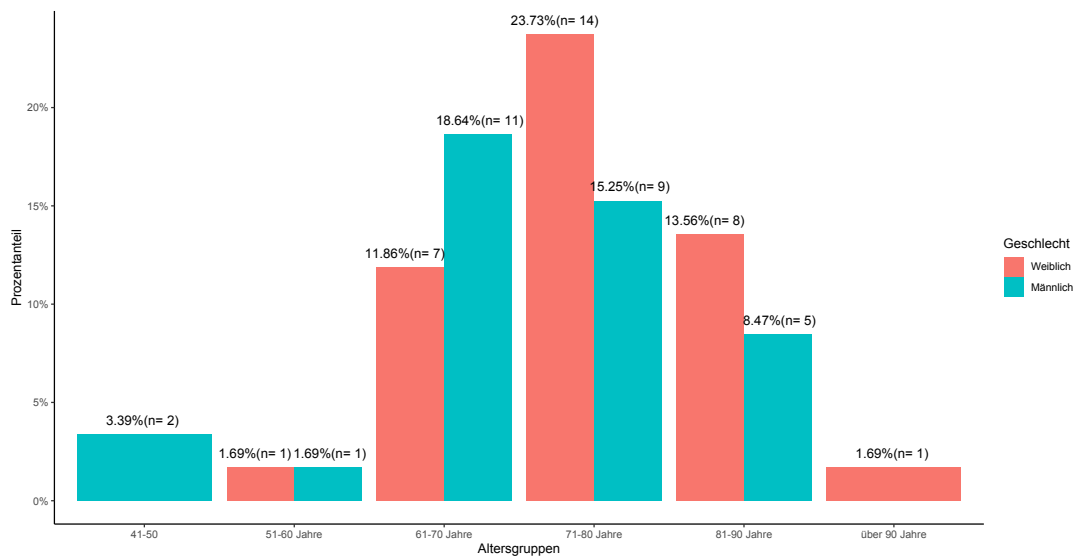


Abb. 4: Verteilung des Alters bei Erstdiagnose nach Geschlecht

X-Achse: Altersgruppen in Jahren, wobei auf Grund der niedrigen Fallzahlen die Range 0. bis 60. LJ zusammengefasst wurde; y- Achse: Patientenzahl nach Geschlecht.

5.1.2 Gesamtüberleben nach Geschlecht

Durch die Bestimmung des Datums der Erstdiagnose und der Follow-Up-Daten konnte das Gesamtüberleben für das gesamte Kollektiv errechnet werden. Es präsentierte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 31,47 Monaten (SD: 32,04). Die weibliche Population wies im Durchschnitt ein Gesamtüberleben von 23,71 Monaten (SD: 27,27) auf. Der Median für das Gesamtüberleben der Frauen lag bei 15,00 Monaten. Bei den Männern errechnete sich ein Mittelwert von 40,07 Monaten (SD: 35,12). Der Median der männlichen Population lag für das Gesamtüberleben bei 33,00 Monaten.

Abb. 5: Gesamtüberleben der untersuchten Population

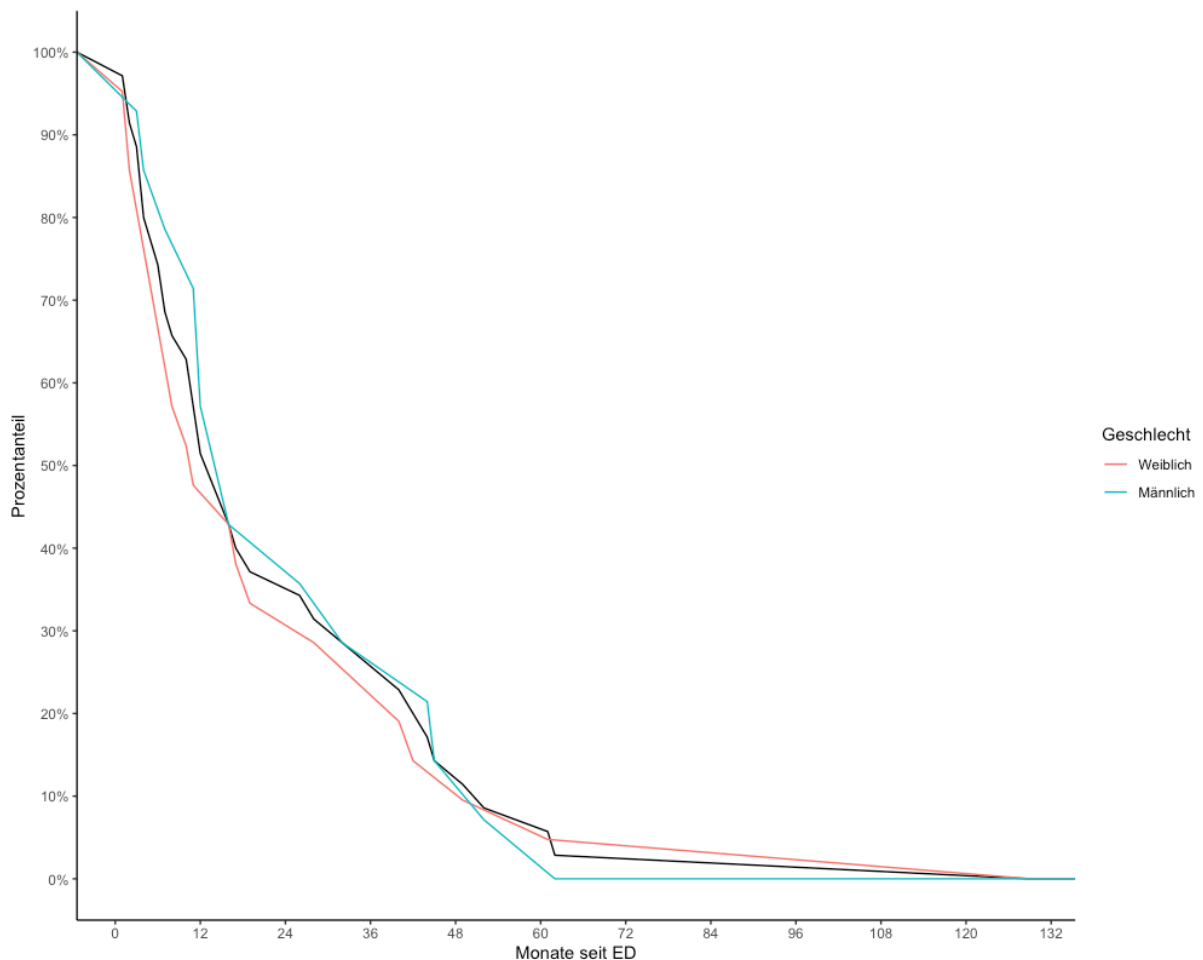


Abb. 5: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Monaten nach Erstdiagnose

X-Achse: Gesamtüberleben in Monaten nach ED; y- Achse: prozentualer Patientenanteil. Mittelwert aller Patienten eingezeichnet als schwarze Linie.

5.2 Primärversorgung

5.2.1 Operation

Eine primär operative Therapie erfolgte bei 55 Patienten (93,2%). Diese Kohorte zeigte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 32,11 Monaten (SD: 32,28). Bei den 2 Patienten (3,4%) ohne Primäroperation stellte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 5,00 Monaten (SD: 1,41) dar. Weitere 2 Patienten (3,4%) mussten ausgeschlossen werden, da sie einen okkulten Primarius aufwiesen.

5.2.2 Sicherheitsabstand

Es gab 47 Patienten (79,7%), bei denen die Operation mit dem erforderlichen Sicherheitsabstand durchgeführt wurde. Diese Kohorte zeigte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 32,49 Monaten (SD: 32,28). Innerhalb der Gruppe, welche nicht mit erforderlichem Sicherheitsabstand operiert wurde, errechnete sich ein durchschnittlicher Sicherheitsabstand von 23,26 Millimetern (SD: 9,44). Der größte Sicherheitsabstand, der bei einem Patienten erreicht werden konnte, lag bei 43 mm.

Bei zwei Patienten (3,4%) wurde der Tumor bei der primären Operation zwar R0 reseziert, jedoch konnte der erforderliche Sicherheitsabstand nicht erreicht werden, so dass sich für diese Gruppe ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 9,00 Monaten (SD: 2,89) errechnen ließ.

Die acht Teilnehmer (13,6%) ohne vorhandenen Sicherheitsabstand wiesen ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 28,88 Monaten (SD: 35,26) auf.

Abb. 6: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Sicherheitsabstand

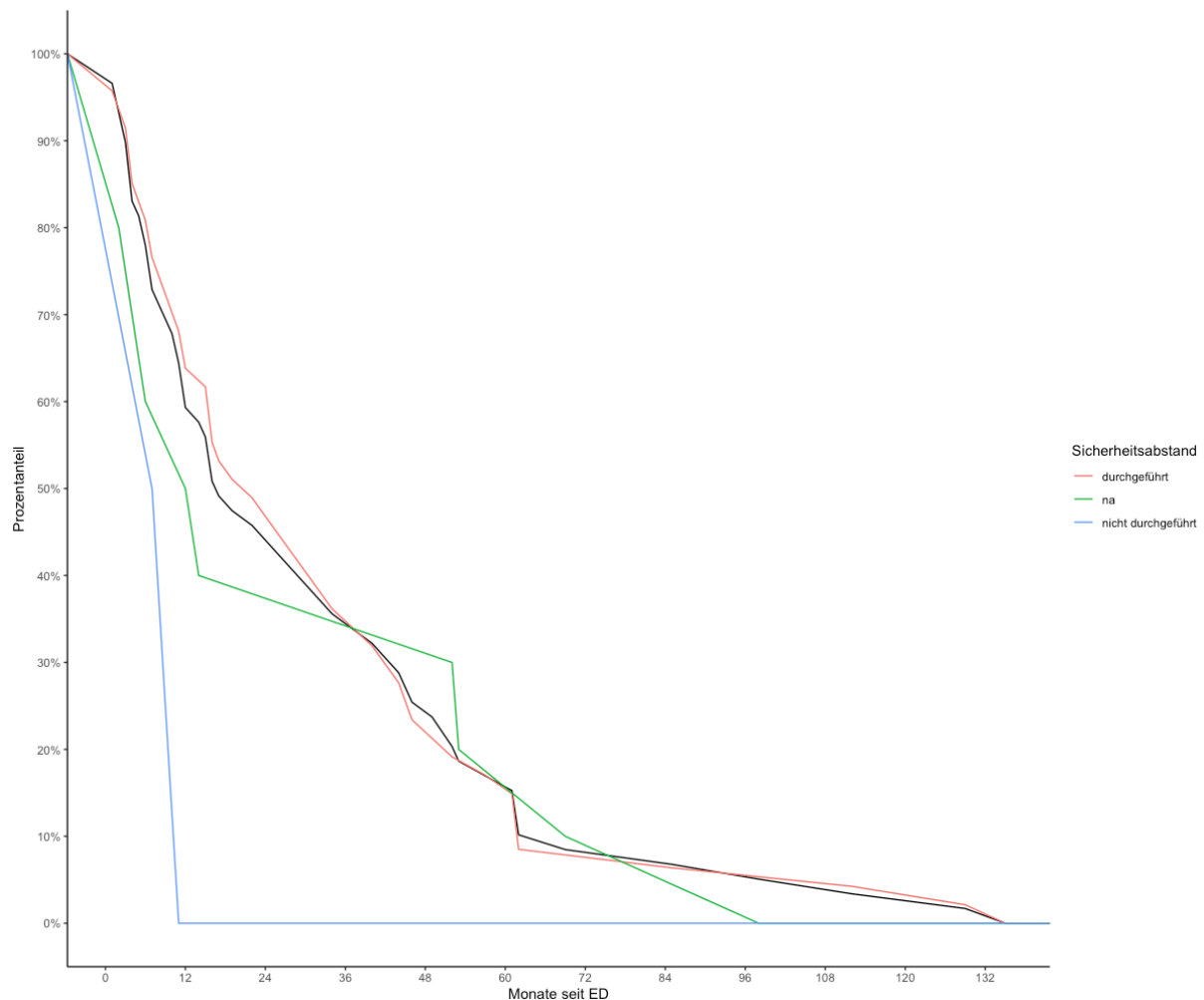


Abb. 6: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Monaten seit ED abhängig von der Einhaltung des Sicherheitsabstandes

X-Achse: Gesamtüberleben in Monaten nach ED; Y- Achse: prozentualer Patientenanteil. Mittelwert aller Patienten eingezeichnet als schwarze Linie.

5.2.3 Sentinellymphknoten-Biopsie

19 Patienten (32,2%) erhielten eine Biopsie des SLN, wohingegen 31 Patienten (52,5%) nicht biopsiert wurden. 5 Teilnehmer (8,5%) erhielten als Äquivalent eine modifizierte Neck-Dissection. Für die Patienten, die sich einer Biopsie des SLN unterzogen (n=19), errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 30,37 Monaten (SD: 25,06), wohingegen die Kohorte ohne Biopsie (n= 31) ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 34,16 Monaten (SD: 37,70) zeigte. Das Kollektiv der Patienten, welche eine Neck-Dissection erhielten, präsentierte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 28,60 Monaten (SD:27,56). Bei vier weiteren Patienten (6,8%) zeigte sich die Datenlage als unzureichend, weshalb keine Aussage über eine

erfolgte Biopsie getroffen werden konnte. Hierbei resultierte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 19,50 Monaten (SD:23,63).

Abb. 7: Rate an Sentinellymphknotenbiopsien bzw. modifizierten Neck-dissektionen

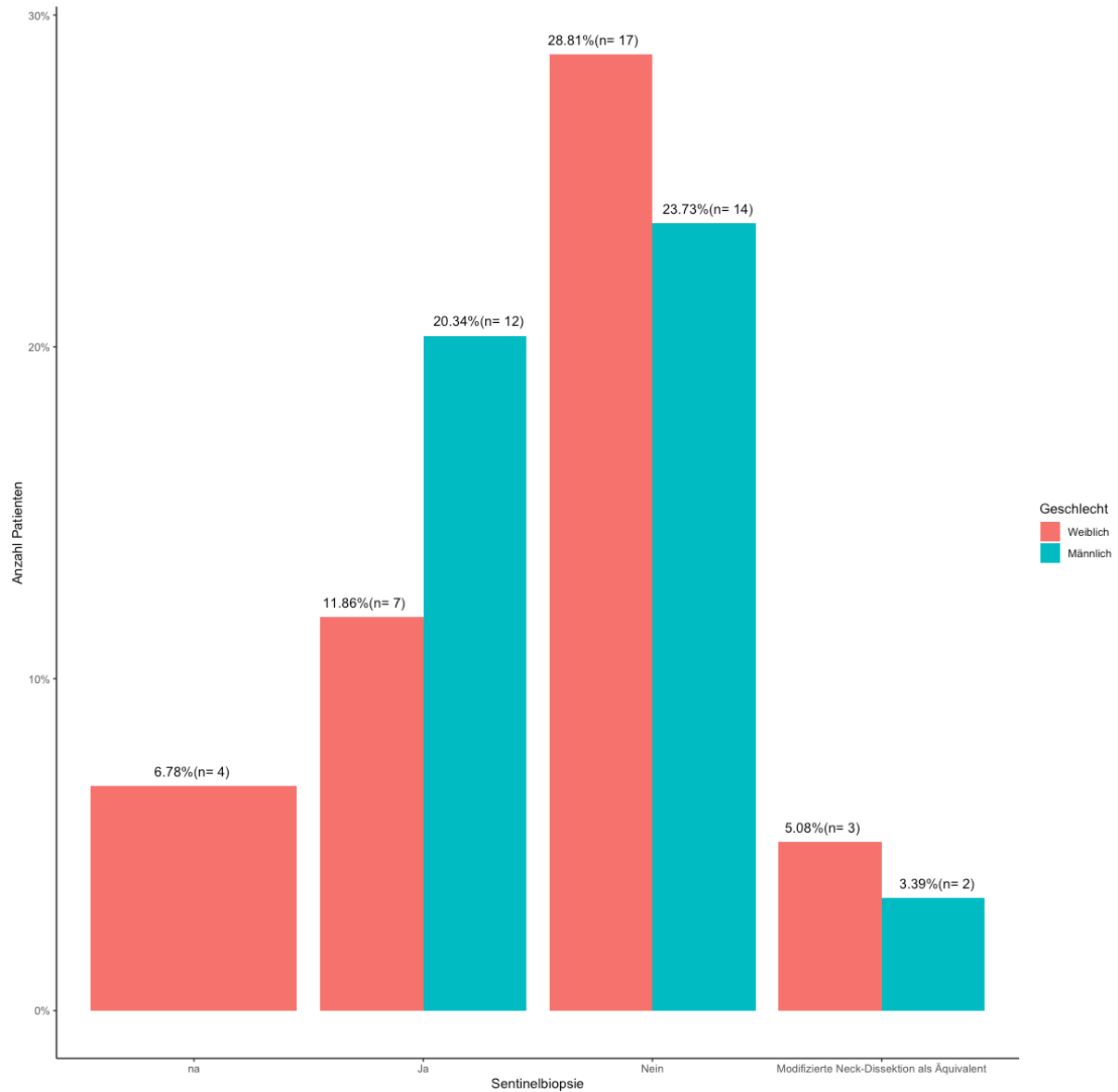


Abb. 7: Übersicht über die Rate an Biopsien des SNL

X- Achse: Im hier abgebildeten Balkendiagramm wurde eine Aufteilung in die Gruppen not available, SNL-Biopsie durchgeführt, SNL-Biopsie nicht durchgeführt und durchgeführte modifizierte Neck-Dissektion als Äquivalent zur SNL-Biopsie vorgenommen, wobei jeweils nach Geschlecht unterschieden wurde; Y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.2.4 Lymphknotendissektion

Eine Kohorte von neun Patienten (15,3%) erhielt eine komplettierende Lymphknotendissektion, wohingegen sich 46 Teilnehmer (78,0%) dieser Prozedur nicht unterzogen. Von den Patienten mit erfolgter Lymphknotendissektion war die vorangegangene Biopsie des SLN bei 5 Patienten (8,5%) positiv und bei einem Patienten (1,7%) negativ; bei weiteren 3 Patienten (5,1%) war die Datenlage zur Biopsie des SLN unzureichend, um eine Aussage treffen zu können.

Bei erfolgter Dissektion errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 44,44 Monaten (SD: 37,84). Aus den Daten für die Kohorte, welche keine Dissektion erhielt, resultierte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 29,98 Monaten (SD: 31,34). Bei weiteren vier Patienten (6,8%) war die Datenlage unzureichend, um eine Aussage über eine erfolgte Dissektion zu treffen; hier zeigte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 19,50 Monaten (SD: 23,63).

Abb. 8: Rate an komplettierenden Lymphknotendisektionen

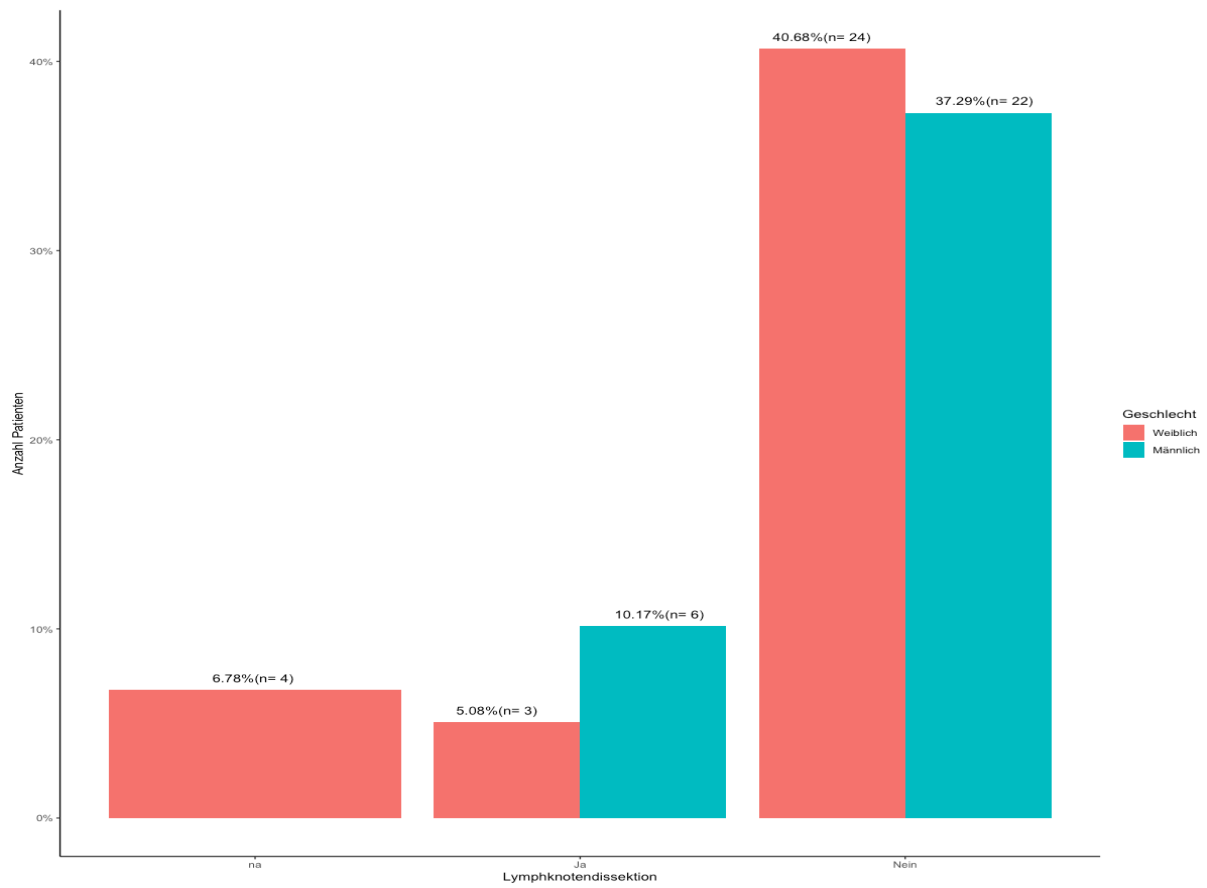


Abb. 8: Übersicht über die Rate an komplettierenden Lymphknotendisektionen

5.3 Pathologie

5.3.1 Lokalisation des Primärtumors

Mit einem Anteil von 24 Betroffenen (40,7%) stellt die obere Extremität die häufigste Primariuslokalisierung dar, gefolgt von 20 Patienten (33,9%), die einen Primärtumor in der Kopf-Hals-Region aufwiesen. Bei sieben Betroffenen (11,9%) war die untere Extremität befallen, sechs Personen (10,2%) wiesen einen Primarius am Körperstamm auf und zwei weitere Patienten (3,4 %) wiesen einen okkulten Primärtumor auf.

Abb. 9: Lokalisation des Primärtumors

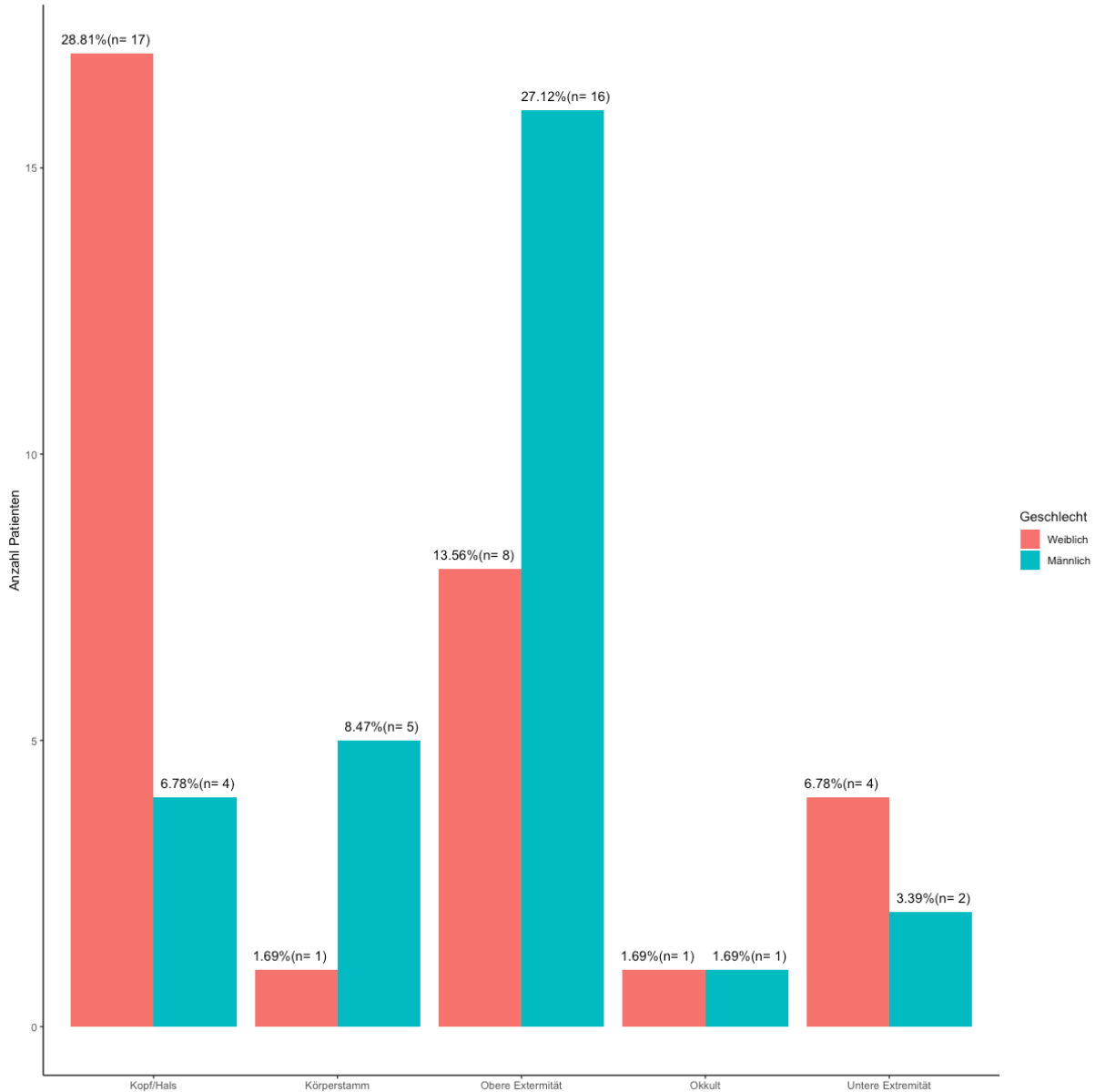


Abb. 9: Lokalisation des Primarius nach Körperregion im Geschlechtervergleich
X- Achse: Lokalisation des Primärtumors; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

Abb. 10: Genaue Lokalisation des Primärtumors (Detailansicht)

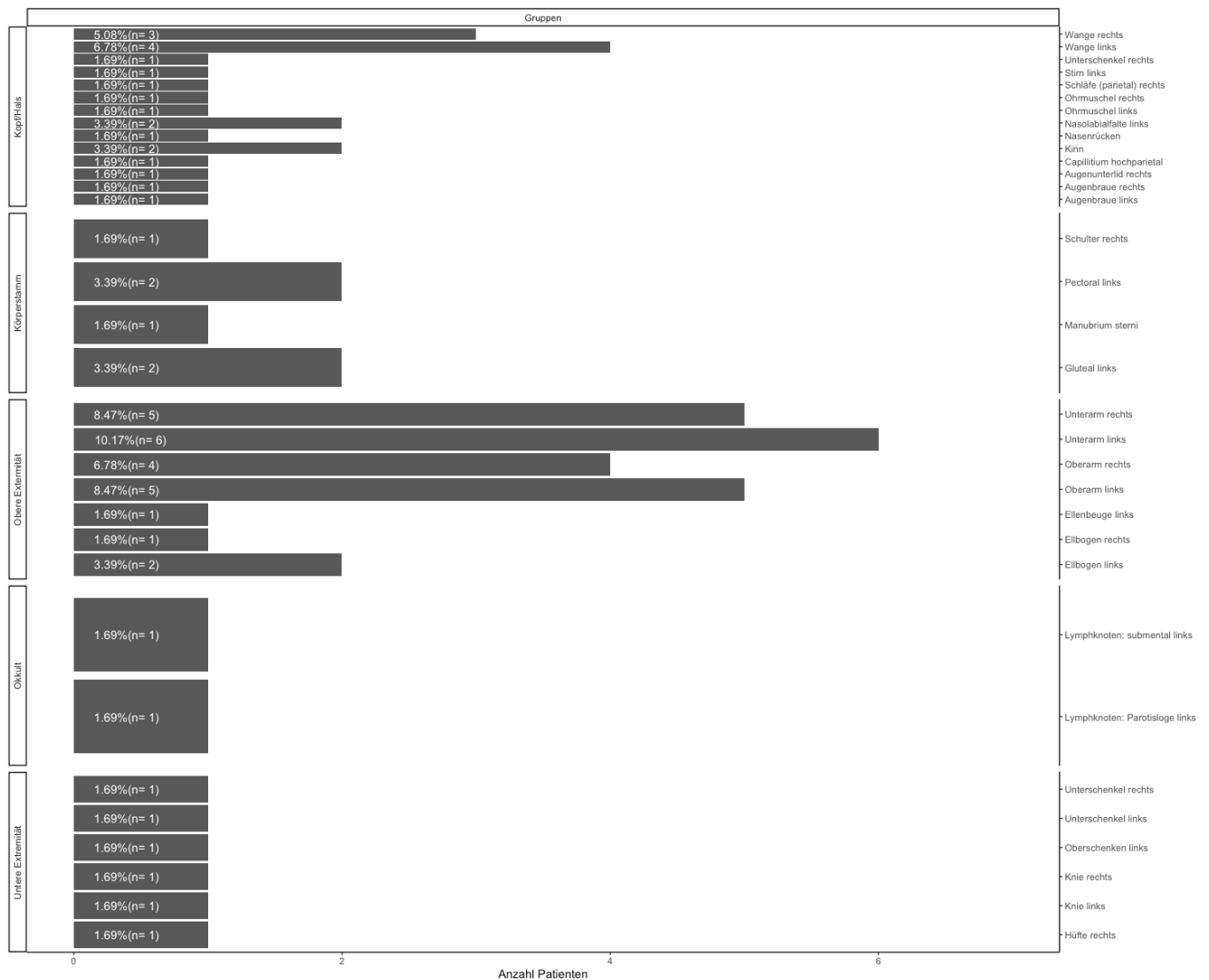


Abb. 10: Genaue Lokalisation des Primarius nach Körperregion (Detailansicht)

5.3.2 Tumordurchmesser

Valide Daten standen bei 28 Personen (47,46%) zur Verfügung, wohingegen sich die Datenlage bei 31 Teilnehmern (52,54%) als unzureichend darstellte. Es errechnete sich aus den verfügbaren Werten des Tumordurchmessers ein Mittelwert von 16,81 Millimetern, wobei der kleinste Primarius nur 1mm und der größte 50mm (Range=49) maß. Es ergab sich für das Kollektiv mit vorhandenem Durchmesser des Primarius ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 24,80 Monaten (SD: 29,58). Für die Kohorte ohne vorhandenen Tumordurchmesser ergab sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 38,22 Monaten (SD: 33,86).

Abb. 11: Tumordurchmesser der Primärtumoren

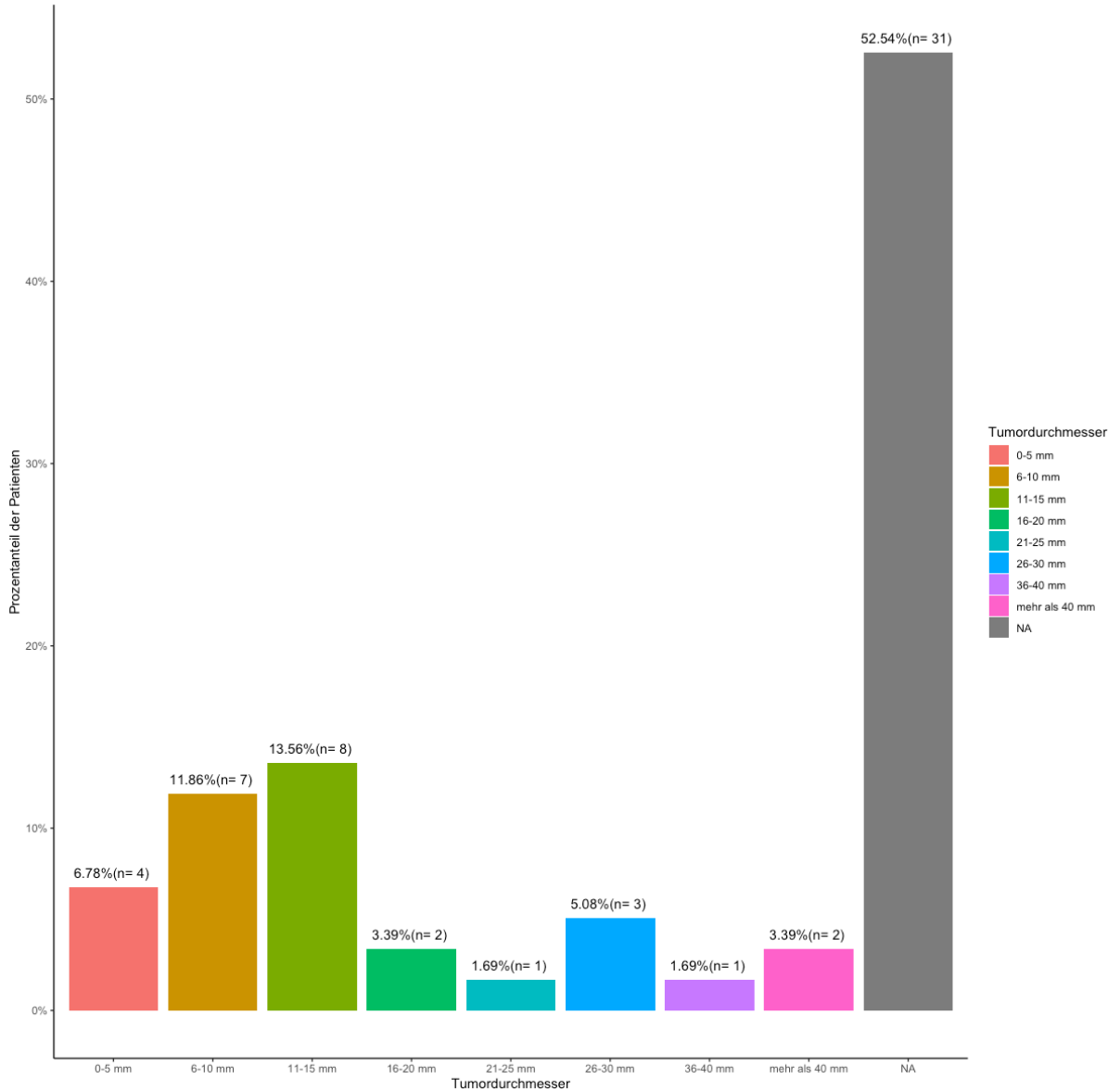


Abb. 11: Tumordurchmesser in der Übersicht

X- Achse: Tumordurchmesser in Millimeter; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

Abb. 12: Tumordurchmesser des Primärtumors in Bezug auf das Geschlecht

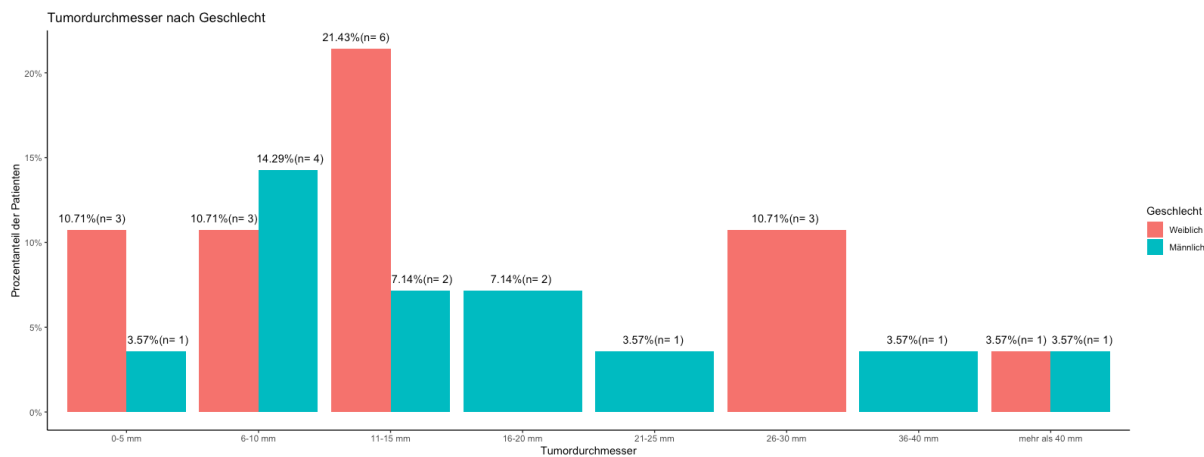


Abb. 12: Tumordurchmesser nach Geschlecht

X- Achse: Tumordurchmesser in Millimeter; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.3.3 Tumordicke

Bei 35 Patienten (59,3%) lagen verwendbare Daten für die Tumordicke vor, wobei wiederum bei 22 Personen (37,3%) eine unzulängliche Datenlage für diesen Parameter vorlag. Die durchschnittliche Tumordicke betrug 12,36 Millimeter, wobei der dickste Tumor 58,0 mm und der dünnste 2,2 mm maß. Das Gesamtüberleben der Kohorte mit feststellbarem Tumordurchmesser (n=35) präsentierte einen Mittelwert des Gesamtüberlebens von 24,09 Monaten (SD: 25,87). Die Patienten, welche keinen notierten Tumordurchmesser aufwiesen (n=22), zeigten ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 42,41 Monaten (SD: 38,08).

Abb. 13: Tumordicke des Primärtumors

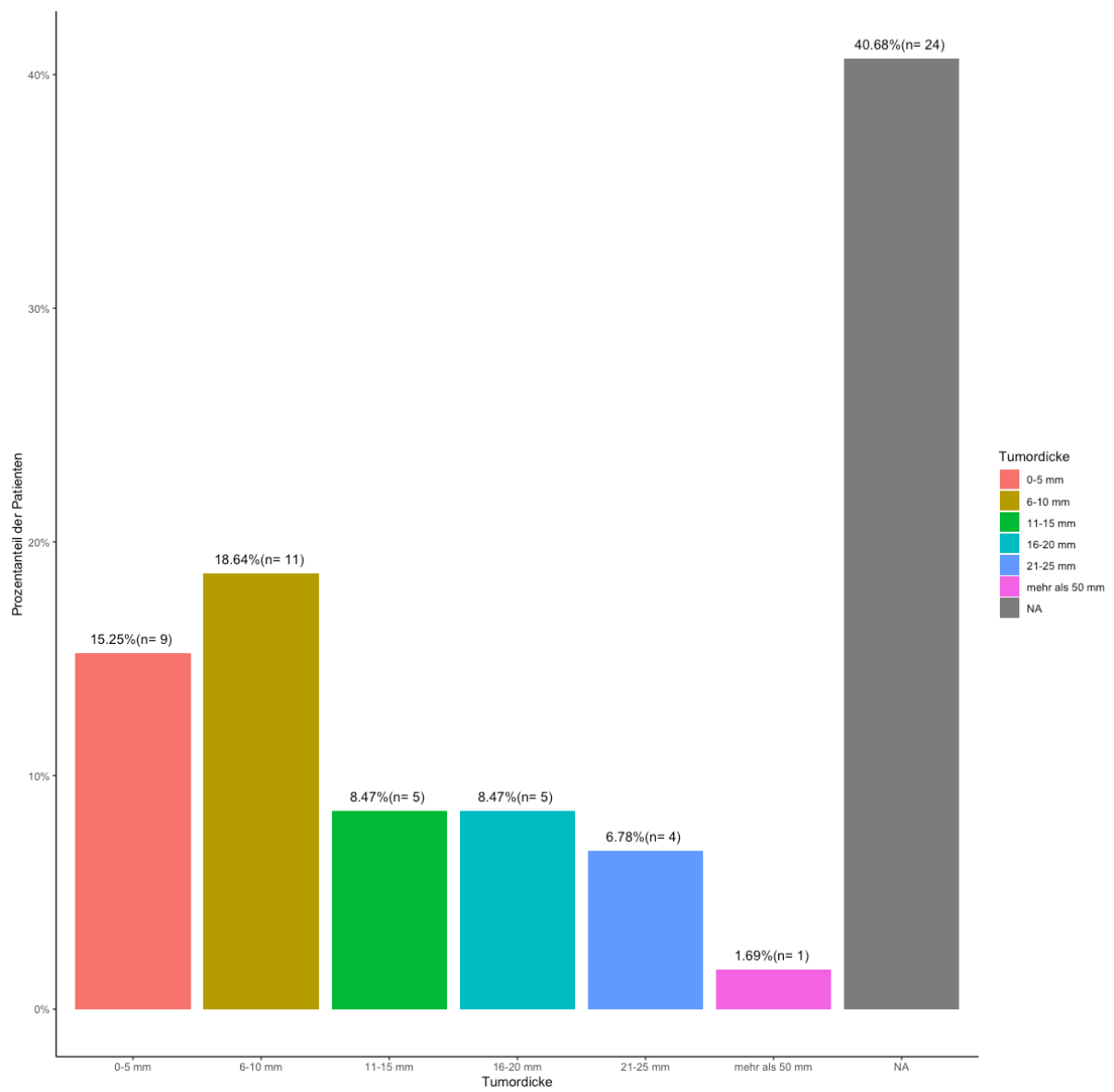


Abb. 13: Tumordicke in der Übersicht

X- Achse: Tumordicke in Millimeter; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

Abb. 14: Tumordicke des Primärtumors in Bezug auf das Geschlecht

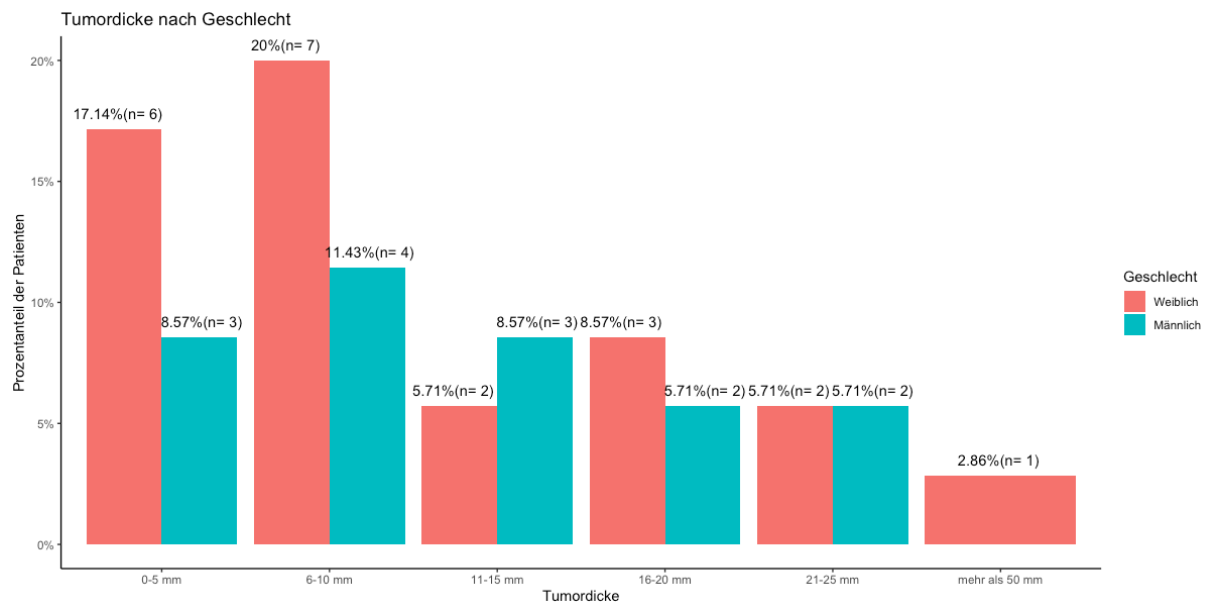


Abb. 14: Tumordicke nach Geschlecht

X- Achse: Tumordicke in Millimeter; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.3.4 Tumorbilogie

Es präsentierten sich 14 kleinzellige Karzinome (23,7%), 3 trabekuläre Karzinome (5,1%), sowie 14 Tumore mit einer gemischten Tumorbilogie (23,7%). Für Patienten mit einem kleinzelligen MCC errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 30,36 Monaten (SD:26,44). Personen mit einem trabekulären Karzinom präsentierten ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 25,33 Monaten (SD:31,57). In der Kohorte, die eine gemischte Tumorbilogie aufwies, zeigte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 21,21 Monaten (SD: 17,90). Bei 28 Personen (47,5%) war die histologische Dokumentation zu dürftig, um die Biologie des Tumors feststellen zu können, wobei in dieser Kohorte das durchschnittliche Gesamtüberleben bei 37,82 Monaten (SD:39,23) lag.

Abb. 15: Histologischer Subtyp des Primärtumors

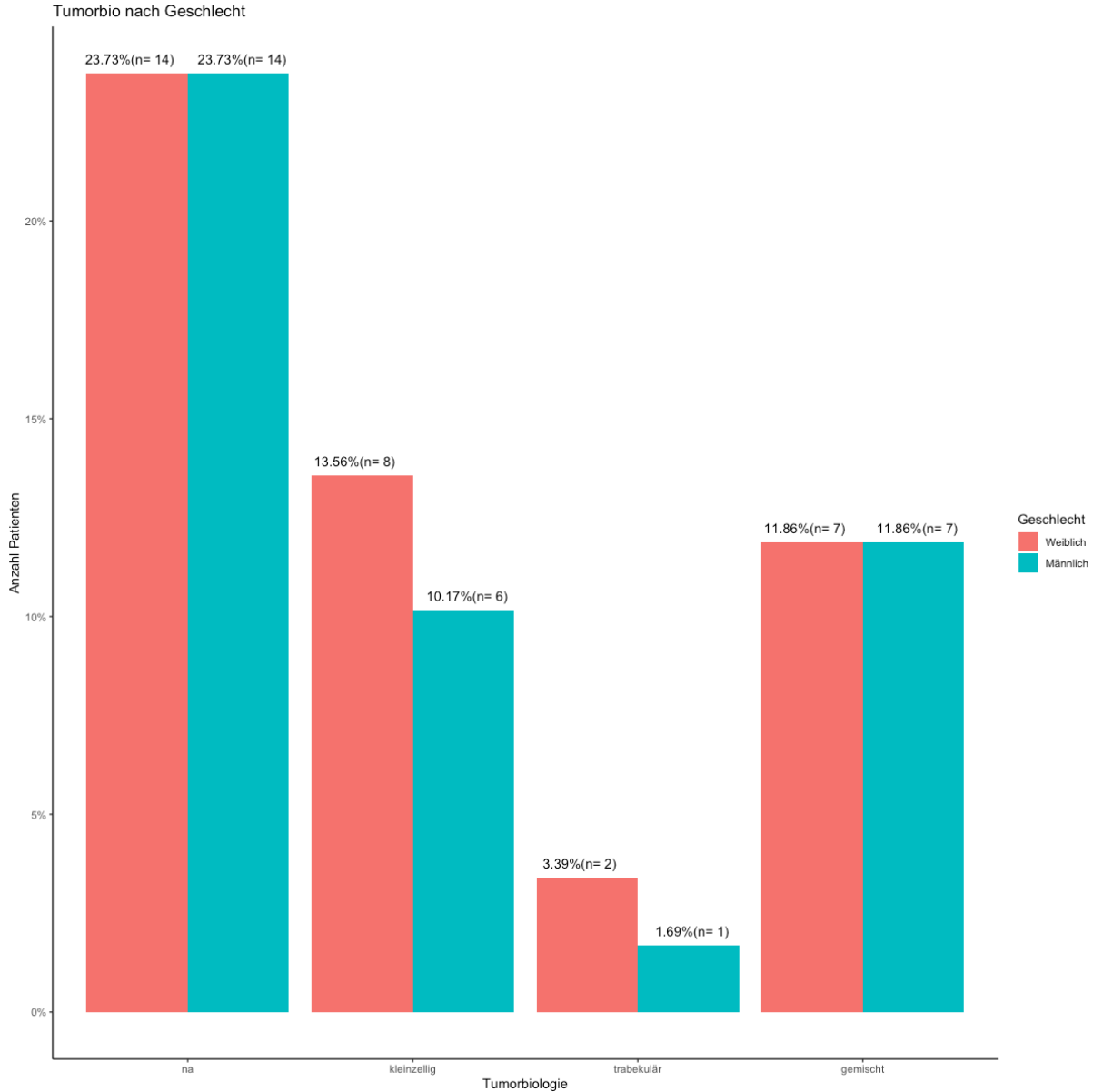


Abb. 15: Übersicht über die verschiedenen histologischen Subtypen

X- Achse: Tumorbologie. y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.3.5 Immunhistochemie

Bis auf einen Patienten (1,7%) erfolgte bei den restlichen 58 Patienten (98,3%) eine immunhistologische Aufarbeitung des Resektats.

5.3.6 Tumorklassifikation

Bei 38 Personen (64,4%) fand sich eine valide Klassifikation des Karzinoms, wohingegen die gegenüberstehende Kohorte aus 21 Personen (35,6%) bestand.

5.4 Adjuvante Therapie

5.4.1 Adjuvante Therapie allgemein

31 Patienten (52,2%) erhielten eine adjuvante Therapie, wohingegen bei 26 Personen (44,1%) keine erfolgte.

Bei 2 weiteren Patienten (3,4%) war die Datenlage unzureichend, um ein valides Follow-Up zur adjuvanten Therapie zu erstellen.

Abb. 16: Adjuvante Therapie

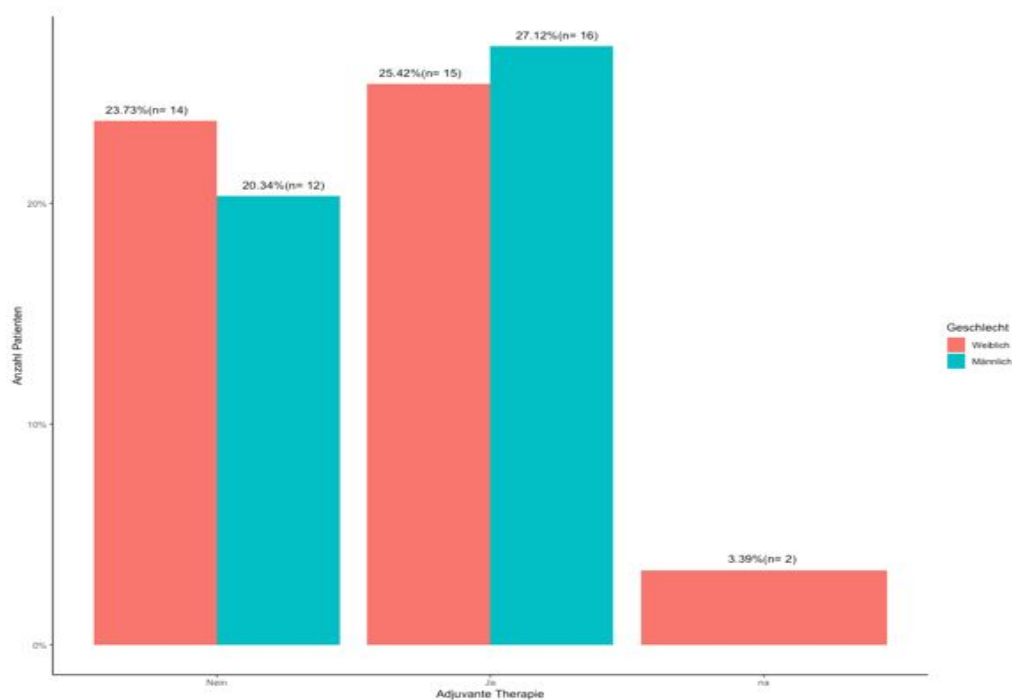


Abb. 16: Übersicht über die erfolgte adjuvante Therapie im Patientenkollektiv nach Geschlecht

X-Achse: adjuvante Therapie: nicht durchgeführt, durchgeführt und not available, jeweils nach Geschlecht; y-Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.4.2 Radiotherapie

23 Patienten (39,0%) wurden innerhalb des Follow-Ups keiner strahlentherapeutischen Maßnahme zugeführt. 31 Personen (52,5%) erhielten eine Radiatio in adjuvanter Intention. Bei 2 Patienten (3,4%) wurde der Tumor im Rahmen der Primärtherapie bestrahlt. Bei 2 weiteren Patienten war der Primarius okkult (3,4%) Ein weiterer Patient (1,7%) ließ auf Grund der zu geringen Datenlage kein gültiges Follow-Up zu.

Abb. 17: Einsatzgebiete der Radiotherapie

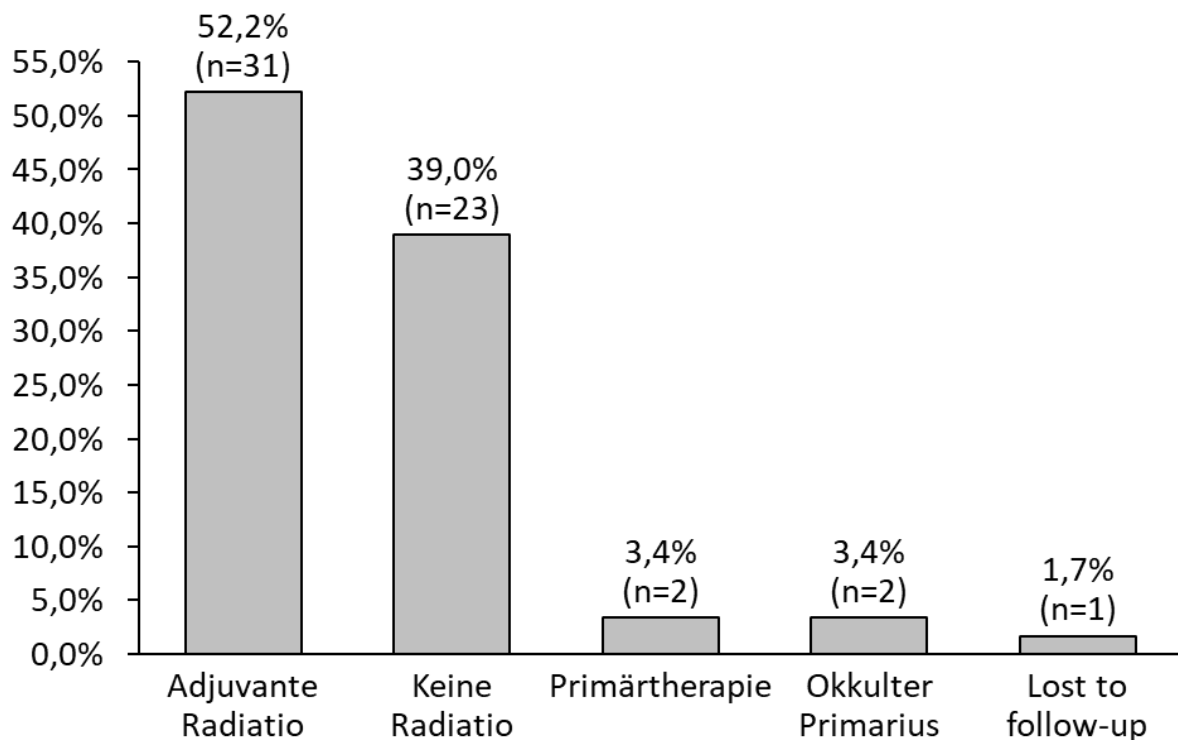


Abb. 17: Übersicht über die Einsatzgebiete der Radiotherapie.

X-Achse: Einsatzgebiete der Radiatio; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.4.2.1 Primärtumorregion

Die Primärtumorregion wurde bei 35 Patienten (59,3%) bestrahlt, woraus sich für diese Gruppe ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 38,69 Monaten (SD:33,77) bestimmen ließ. In der konträren Kohorte, bestehend aus 22 Patienten (37,3%), ergab sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 22,68 Monaten (SD:27,17).

5.4.2.2 in-transit-Strecke

Eine Bestrahlung der in-transit-Strecke erfolgte bei 8 Personen (13,6%); das durchschnittliche Gesamtüberleben errechnete sich auf 32,63 Monate (SD:41,80). Gegenüberstellend erreichten die nicht intransit bestrahlten 49 Patienten (83,1%) ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 32,49 Monaten (SD: 30,79).

5.4.2.3 Lymphknotenstation

Die zugehörige Lymphknotenstation wurde bei 26 Patienten (44,1%) bestrahlt. Für diese Kohorte präsentierte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 38,42 Monaten (SD:32,37). Bei 31 Personen (52,5%) erfolgte keine Radiatio der dazugehörigen Lymphknotenstation. Diese Gruppe zeigte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 27,55 Monaten (SD:31,55).

5.4.2.4 Gesamtstrahlendosis der Primärtumorregion

Die Gesamtstrahlendosis konnte bei 29 Patienten (49,2%) ermittelt werden. Es ergab sich für diese Kohorte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 39,14 Monaten (SD:31,34). Die anderen 30 Patienten (50,8%) präsentierten ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 24,07 Monaten (SD:31,45). Die durchschnittliche Gesamtstrahlendosis lag bei 54,62 Gy (SD: 5,16), bei einem Minimalwert von 50 Gy und einem Maximum von 66 Gy.

5.5 Metastasen und Lokalrezidiv

5.5.1 Lokalrezidiv

Sieben Personen (11,9%) erlitten innerhalb ihrer Krankheitsgeschichte ein Lokalrezidiv, wohingegen bei 50 Patienten (84,7%) kein Lokalrezidiv im Verlauf auftrat. Bei vorhandenem Lokalrezidiv zeigte sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 20,29 Monaten (SD: 22,10). Für die Kohorte ohne Lokalrezidiv errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 34,14 Monaten (SD:33,15). Bei zwei Patienten (3,4%) war die Datenlage unzureichend, um eine Aussage über das Vorhandensein eines Lokalrezidivs zu treffen, hierbei ergab sich für diese Kohorte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 4,00 Monaten (SD:2,83).

Abb. 18: Lokalrezidive

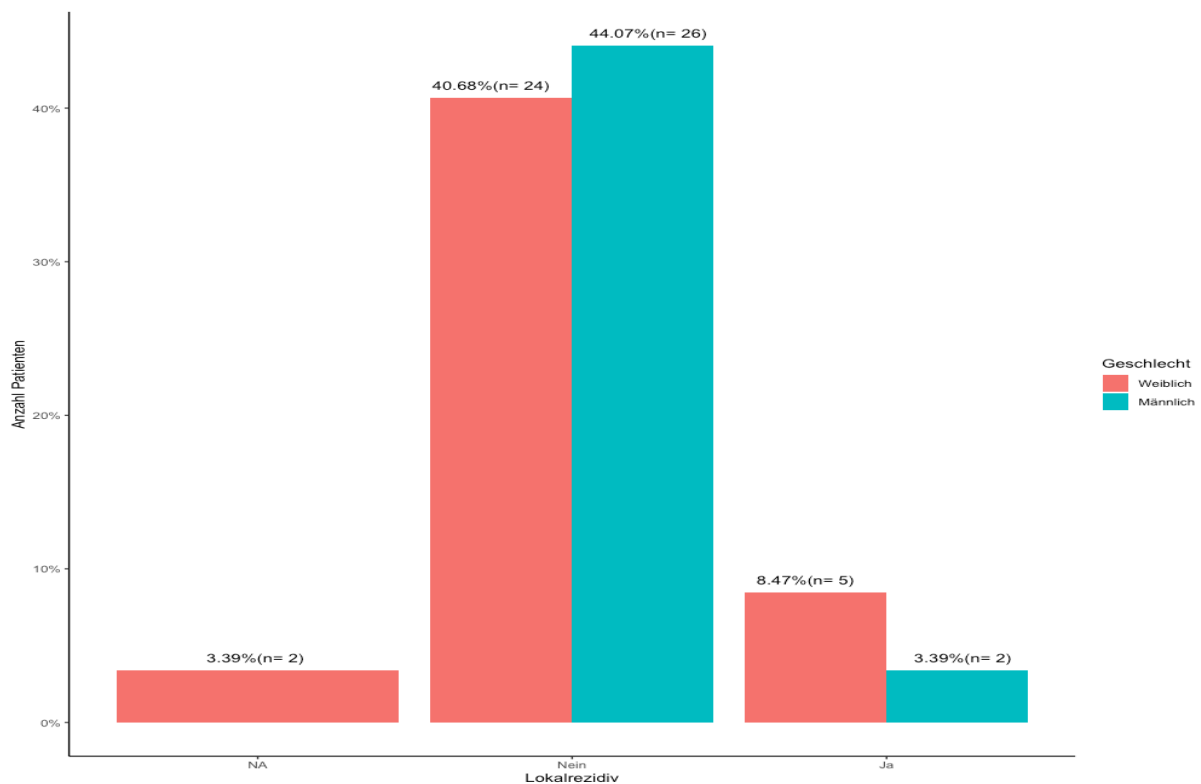


Abb. 18: Lokalrezidivrate in der Übersicht

X- Achse: Lokalrezidiv: not available, nicht aufgetreten und aufgetreten, wobei jeweils nach Geschlecht unterschieden wurde; y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

5.5.2 Metastasen

14 Patienten (23,7%) bildeten innerhalb des Follow-Ups eine Fernmetastasierung aus. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei 41 Patienten (69,5%) keine Fernmetastasierung.

In der Kohorte mit vorhandener Metastase errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 36,93 Monaten (SD:33,46). Die konträre Kohorte präsentierte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 32,34 Monaten (32,17).

Bei vier Patienten (6,8%) gab es nicht genügend Daten, um eine valide Aussage über die Metastasierung zu treffen. Für dieses Kollektiv errechnete sich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 3,50 Monaten (SD:1,92).

Abb. 19: Fernmetastasierung

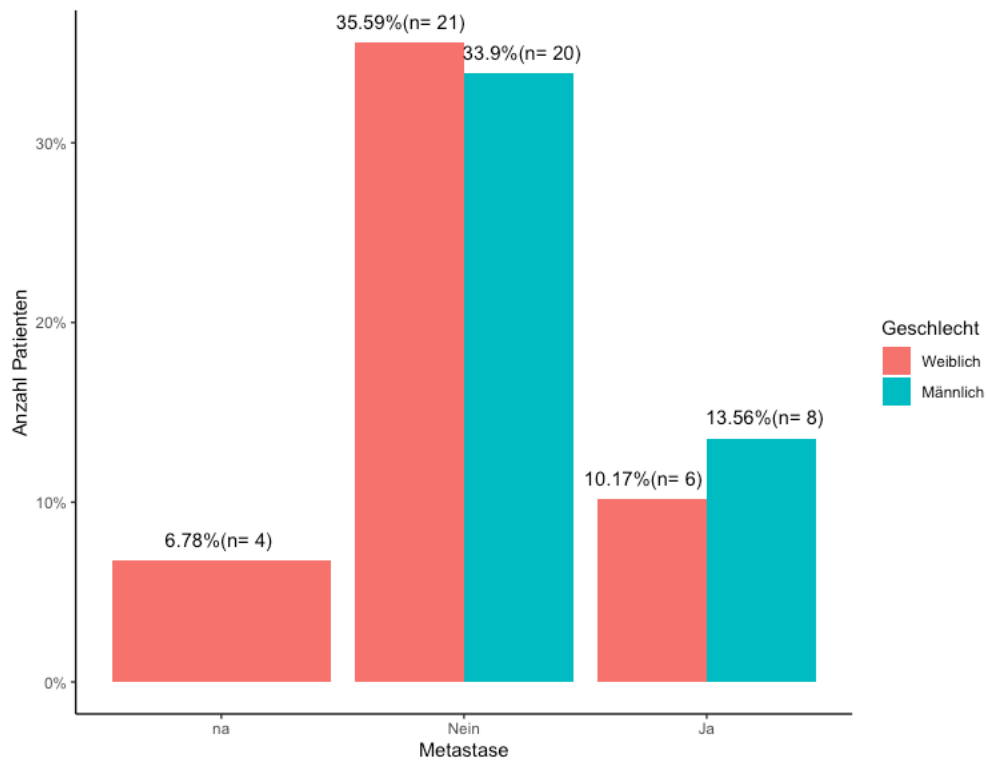


Abb. 19: Metastasierungsrate in der Übersicht

X- Achse: Metastase: not available, nicht aufgetreten und aufgetreten, wobei jeweils nach Geschlecht unterschieden wurde; Y- Achse: prozentualer Patientenanteil.

6. Diskussion

6.1 Das Patientenkollektiv im Vergleich

Die Analyse von Patientendaten von mehr als 9000 Patienten für die 8. Ausgabe des Cancer Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ergab ein mittleres Erkrankungsalter von 76 Jahren (Harms *et al.*, 2016). Mit einem Durchschnittsalter von 73,47 Jahren bei Erstdiagnose im vorliegenden Kollektiv wird dieses Ergebnis bei einer minimalen Abweichung von circa 2,5 Jahren bestätigt. Die These, dass das MCC ein Karzinom des älteren Menschen ist, wird durch die Tatsache, dass im vorliegenden Kollektiv nur 4 Patienten (6,78%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Lebensalter von unter 60 Jahren aufwiesen, untermauert. In der AJCC-Studie waren 12% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 60 Jahre (Harms *et al.*, 2016). Die Diskrepanz von circa 5% ergibt sich höchstwahrscheinlich aus der viel höheren Fallzahl der AJCC-Studie im Vergleich zur hier vorliegenden Arbeit. Die im Alter kumulativ höher auftretende UV-Belastung sowie die nachlassende Aktivität des Immunsystems könnten Faktoren sein, die das MCC zu einem Karzinom des älteren Menschen machen.

Mit einem leichten Übergewicht der Frauen (52,5%) gegenüber den Männern (47,5%) erkrankten im vorliegenden Kollektiv mehr weibliche Probanden. Dies steht im Gegensatz zum in der aktuellen Literatur beschriebenen leichten Übergewicht von erkrankten männlichen Patienten gegenüber den Patientinnen (Stang *et al.*, 2017). Bei einer Inzidenz von ca. 0,13/100.000/Jahr (Stang *et al.*, 2017) resultierte eine nicht allzu hohe Fallzahl von 59 Patienten, weshalb diese geringe Divergenz als Folge dessen gewertet werden kann. Besonders zu bemerken ist, dass das durchschnittliche Gesamtüberleben der männlichen Population (n=28) mit einem Mittelwert von 40,07 Monaten gegenüber der weiblichen Population (n=31) mit durchschnittlich 23,71 Monaten deutlich höher war. Es ist zu vermuten, dass dies daran liegt, dass die Frauen (Alter bei Erstdiagnose = 76,45 Jahre) gegenüber den Männern (Alter bei Erstdiagnose = 70,19 Jahre) im Schnitt circa 6 Jahre später erkrankt sind und somit der Faktor des Alters eine tragende Rolle für das Gesamtüberleben gespielt hat.

Die UV-Licht Exposition gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines MCC (Agelli and Clegg, 2003; William Harms *et al.*, 2013; Kachare *et al.*, 2014) Diese Theorie wurde in der Literatur bereits in verschiedenen Facetten dargestellt.

Weiterhin resultierte die Behandlung von Patienten mit Psoralen und UVA (PUVA) in einem höheren Risiko für das Auftreten eines MCC (Lunder EJ and Stern RS, 1998). Bei einer Untergruppe des MCC wurde ein typisches Mutationsprofil gefunden, welches im Zusammenhang mit der Belastung durch UV-Licht steht, (William Harms *et al.*, 2013; Wong *et al.*, 2015). Die Literatur zeigt zudem, dass bei MCC-Patienten in der Vorgeschichte häufig anderweitige mit UV-Strahlung assoziierte Hautkrebsentitäten gefunden werden (Kaae *et al.*, 2010; Schadendorf *et al.*, 2017). (Agelli and Clegg, 2003) Weiterhin ist belegt, dass MCCs vor allem in Licht exponierten Körperarealen wie der Kopf-Hals-Region und den Armen auftreten (Pelitteri, 2010). 74,6% der Patienten des hier betrachteten Kollektivs wiesen in diesen beiden Regionen ihren Primärtumor auf, was die These der UV-Licht-Exposition als Risikofaktor des MCC festigen konnte.

Zwei der Patienten wiesen einen okkulten Primärtumor auf; auch in der Literatur werden solche Fälle beschrieben, wobei der Tumor häufig in den inguinalen Lymphknoten gefunden wird (Vandeven *et al.*, 2018). (Vandeven *et al.*, 2018)

6.2 Diagnostik

Die Diagnose MCC ist keine klinische, sondern bedarf einer genauen Aufarbeitung im Sinne einer Stufendiagnostik. Da die sichere Diagnose ausschließlich histopathologisch unter Hinzuziehung immunhistochemischer Untersuchungen zu stellen ist, sollte bereits bei einem klinisch verdächtigen Befund die komplette Exzision einer Biopsie bevorzugt werden (Haymerle *et al.*, 2014). Dieses Credo wurde bei allen Patienten am UKS, welche keinen okkulten Primarius aufwiesen (n=57), leitliniengerecht eingehalten.

Es ist nicht möglich ein MCC sicher klinisch zu diagnostizieren (Becker J.C. *et al.*, 2018), weshalb eine genaue histopathologische Aufarbeitung vonnöten ist. Histologisch präsentiert das MCC Charakteristika eines „small-blue-round-cell tumor“ und zeigt dermale und/oder subkutane Knötchen sowie Rasen, die sich aus kleinen, monomorphen, runden bis ovalen Zellen mit einem vesikulären Kern und spärlichem Zytoplasma zusammensetzen (Fried and Cerroni, 2014). Histomorphologisch weist das MCC im HE-gefärbten Schnitt zwar einige Charakteristika auf, die allerdings zu unspezifisch sind, um zu einer endgültigen Diagnose zu gelangen, weshalb eine immunhistochemische Diagnostik stets erforderlich ist, um eine sichere Diagnose zu erlangen (Fried and Cerroni, 2014). Es ist deshalb als sehr positiv zu bewerten, dass im untersuchten Kollektiv bei 98,3 % der Patienten eine gültige immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsie bzw. des Resektats erfolgte. Die optimale immunhistochemische

Markerkombination wurde bisher nicht evidenzbasiert ermittelt (Becker et al., 2018), weshalb es für den zuständigen Pathologen von großer Bedeutung ist, die einzelnen Marker und ihre Bedeutung sowie Differentialdiagnosen im Einzelfall zu kennen (vgl. Tabelle 1). In der aktuellen Literatur werden auch die genauere Pathogenese und die Viruskorrelation des MCC als diagnostische Pfeiler diskutiert, jedoch ist die Meinung über die diagnostische Wertigkeit des Nachweises von MCPyV sowohl molekularbiologisch als auch immunhistochemisch noch nicht ausreichend geklärt, um eine standardisierte Empfehlung auszusprechen (Mitteldorf *et al.*, 2012). Es gibt drei Hauptkategorien, in die der histologische Subtyp des MCC unterteilt werden kann: trabekulär, kleinzellig und intermediär (Becker J.C. et al., 2018). Bei 47,5% der Patienten war der histologische Subtyp nicht ersichtlich. Im Rest des Kollektivs waren 23,7% der Karzinome kleinzellig, 27,3% intermediären Typs und 5,1% wiesen einen trabekulären Typ auf. Aktuell wird die Wertigkeit des histologischen Subtyps für das weitere Procedere und die Prognose in der Literatur kontrovers diskutiert (Becker et al., 2018), weshalb die Datenlage zum histologischen Subtyp im vorliegenden Kollektiv zum jetzigen Zeitpunkt nicht adäquat zu bewerten ist. Weiterhin ist zu bedenken, dass es sich meist um überlappende Mischformen der einzelnen Subtypen handelt (Becker J.C. *et al.*, 2018).

Nachdem histopathologisch die Diagnose MCC gesichert wurde, sollte nach dem Prinzip der Stufendiagnostik als nächstes eine (Fern-)metastasierung ausgeschlossen werden, da sich zum einen bei vorliegenden Fernmetastasen eine SLNB erübrigt und zum anderen bei knapp 10% der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung vorliegt (Harms *et al.*, 2016). Zunächst sollten hierbei die Lymphknotenregionen klinisch examiniert und/oder mittels Ultraschalls untersucht werden (Becker J.C. et al., 2018). Daraufhin sollte jedem Patienten anschließend eine Ganzkörperausbreitungsdiagnostik mittels Schnittbildgebung als nächste Stufe der Diagnostik empfohlen werden (Harms *et al.*, 2016).

Bei der Suche nach (Fern-)metastasen stehen neben Haut und Weichteilen insbesondere Knochen, Lunge, Leber und Gehirn im Fokus (Becker J.C. *et al.*, 2017). Bisher erfolgte die Ausbreitungsdiagnostik des MCC analog zu der des malignen Melanoms, wobei nun die aktuelle Datenlage für den primären Einsatz einer F-FDG-PET/CT spricht (Concannon, Larcos and Veness, 2010; Hawryluk *et al.*, 2013; Siva *et al.*, 2013; Byrne *et al.*, 2015; Ben-Haim *et al.*, 2016; Schadendorf *et al.*, 2017; Poulsen *et al.*, 2018). Das FDG-PET/CT steht zur Routinediagnostik aber derzeit an meisten Hauttumorzentren und auch am UKS nicht zur Verfügung. Mit der DOTATOC-PET steht noch ein weiteres Verfahren für die Ausbreitungsdiagnostik zur Verfügung. Die endgültige Wertigkeit der DOTATOC-PET ist noch nicht geklärt, wobei es ein vorteilhaftes Verfahren für die seltenen, jedoch klinisch sehr

relevanten Hirn- und Knochenmetastasen zu sein scheint (Epstude *et al.*, 2013; Buder *et al.*, 2014). Die Möglichkeit dieses Verfahrens ist am UKS gegeben, dieses stellt aber keine Untersuchung im Rahmen der Routinediagnostik dar. .

Nachdem eine (Fern-)metastasierung des MCC ausgeschlossen wurde, sollte zur Prognoseabschätzung und zur weiteren Therapieplanung eine SLNB erfolgen (Ricard *et al.*, 2015; Gunaratne, Howle and Veness, 2016a; Harms *et al.*, 2016). Bei bis zu 20% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine lymphogene Metastasierung vor (Leoncini *et al.*, 2014b). Die Bedeutung einer SLNB zeigt sich zudem auch darin, dass bei 20 – 50 % der Patienten bei primär klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus Mikrometastasen zu finden sind (Gunaratne, Howle and Veness, 2016a). Der Befall des SLN ist zudem ein prognostisch bedeutender Faktor. Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus werden deshalb sogar zu einer eigens stratifizierten Risikogruppe gezählt (Harms *et al.*, 2016). Im vorliegenden Kollektiv erhielten nur 32,2% der Patienten eine Biopsie des SLN. Hier liegt eine große Diskrepanz vor, da ausschließlich 3,4% der Patienten eine palliative Situation in Form einer Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufwiesen und somit für eine SLNB nicht in Frage kamen. Diese Diskrepanz ist aufgrund der in der Literatur belegten Wichtigkeit der SLNB als äußerst negativ zu bewerten. In Zukunft sollte am UKS unbedingt eine bessere und engere Anbindung der Patienten in diesem Bereich der fortführenden Diagnostik erfolgen, sodass in Zukunft gewährleistet ist, dass bei möglichst jedem Patienten nach Ausschluss einer (Fern-)metastasierung, eine SLNB angeboten wird. Die Kopf-Hals-Region ist genauer zu betrachten, da sie mit 50% den häufigsten Auftrittsort des MCC darstellt und auch therapeutische Konsequenzen durch ein MCC in dieser Region resultieren (Becker J.C. *et al.*, 2017). So kann im Kopf-Hals-Bereich äquivalent zur SLNB eine selektive Neck-Dissection erwogen werden. Dies liegt zum einen an der Problematik bezüglich der Resektionsbreite und -tiefe durch die anatomischen Gegebenheiten und zum anderen an der schwierigeren Auffindbarkeit des Schildwächterlymphknotens bei dieser Primärlokalisation (Tai, 2013; Ricard *et al.*, 2015; Timmer *et al.*, 2016). Im vorliegenden Kollektiv erhielten 5 Patienten eine modifizierte Neck-Dissection als Äquivalent zur SLNB. 20 Patienten mit MCC der Kopf-Hals-Region erhielten die SLNB. Dies zeigt, dass der aktuellen Meinung über das MCC in der Kopf-Hals-Region zwar bereits in der klinischen Praxis Beachtung geschenkt wird, jedoch noch keine einheitliche Vorgehensweise besteht. In Zukunft sollte eine engere Zusammenarbeit mit der HNO angestrebt werden, um einen einheitlichen Standard zu etablieren. Mit einem Wert von 17% ist die Inzidenz, trotz einer SLNB mit negativem Ergebnis, im Verlauf an einer lymphogenen Metastasierung zu erkranken, als hoch zu bewerten (Grotz *et al.*, 2015;

Gunaratne, Howle and Veness, 2016b). Folglich kommt es bei der SLNB zu einer hohen Rate an falsch-negativen Ergebnissen (Grotz *et al.*, 2015; Gunaratne, Howle and Veness, 2016b). Dieses Ergebnis sollte kritisch hinterfragt werden, da nach neuer Leitlinie (Becker *et al.*, 2018) jedem MCC Patienten zu einer SLNB geraten wird und somit jeder Patient von der Sensitivität der SLNB betroffen ist. So ist es auch in Zukunft wichtig am UKS trotz erfolgter SLNB die gesamte Diagnostikpalette zu nutzen, um die teils schlechte Sensitivität der SLNB auszugleichen.

Für den weiteren Krankheitsverlauf verbietet es sich auf serologische Marker wie Chromogranin A oder die neuronenspezifische Enolase zurückzugreifen, da die Abnahme solcher Marker häufig zu falsch positiven Ergebnissen führt (Gaiser, Daily and Brownell, 2015). So fand sich auch im untersuchten Kollektiv kein Anhaltspunkt für die Sinnhaftigkeit einer routinemäßigen Abnahme serologischer Parameter zur Bewertung von Tumorprogress und Krankheitsverlauf. In Zukunft könnten Antikörper gegen virale Onkoproteine (Samimi *et al.*, 2016; Paulson, 2018) oder zirkulierende Tumorzellen (Ascp *et al.*, 2014; Gaiser, Daily and Brownell, 2015) als Biomarker des MCC fungieren. In der aktuellen Leitlinie wird ein routinemäßiger Einsatz dieser neuen Biomarker jedoch noch nicht empfohlen.

6.3 Operative Therapie

Der erste therapeutische Schritt sollte stets, falls eine (Fern-)metastasierung ausgeschlossen wurde, die möglichst vollständige Exzision des Primärtumors sein (Haymerle *et al.*, 2014). Gibt es bereits einen klinischen Verdacht auf ein MCC, sollte schon in der primären Diagnostik auf eine Biopsie verzichtet und stattdessen direkt auf die operative Exzision des Befundes zurückgegriffen werden (Haymerle *et al.*, 2014). Bis auf die 6,8% der Kohorte, bei welcher keine primär operative Therapie indiziert war (okkultes Primärtumor, operative first-line Therapie nicht indiziert), wurde dieser Grundsatz im Kollektiv verlässlich befolgt und bei den restlichen 93,2% wurde eine vollständige Exzision des Primarius angestrebt. Die zu 100% bei vorliegender Indikation erfolgte operative Exzision des Primarius ist als positiv zu bewerten und sollte zukünftig am UKS beibehalten werden.

Während in der früheren MCC-Leitlinie noch ein generell anzuwendender Sicherheitsabstand von 2cm unter Berücksichtigung von funktionellen Aspekten in der Kopf-Hals-Region empfohlen wurde (Assaf *et al.*, 2012), empfiehlt die aktuelle Leitlinie ein differenzierteres Vorgehen. Die aktuelle Empfehlung für den individuell bei der Primäroperation einzuhaltenen Sicherheitsabstand bezieht sich auf die Stadieneinteilung nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe

des American Joint Committee on Cancer (vgl. Tabelle 2) (Harms *et al.*, 2016; Harms, 2017). Der aktuelle Goldstandard fordert einen Sicherheitsabstand in Stadium I von 1cm, wohingegen ab Stadium II ein Sicherheitsabstand bei der primären Exzision gewählt werden sollte, der mindestens 2cm beträgt (Lim *et al.*, 2012; Schwartz *et al.*, 2013; Haymerle *et al.*, 2014; Wright and Holtzman, 2018). Der Sicherheitsabstand ist oftmals durch die anatomischen Gegebenheiten limitiert. Dass der durchschnittliche Wert des Sicherheitsabstandes im vorliegenden Kollektiv bei 23,26 Millimetern lag, zeigt dennoch, dass ein gewisser Handlungsspielraum besteht und im Durchschnitt das Ziel von 2cm sogar übertroffen wurde. Für das untersuchte Kollektiv wurde ein zu erreichender Sicherheitsabstand von 2cm festgelegt, da im untersuchten Zeitraum weder das Credo des differenzierten Sicherheitsabstandes (Becker *et al.*, 2018), noch die einheitliche Einteilung nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer erfolgte. Die Kohorte, die den definierten Sicherheitsabstand von 2cm erreichte (79,7%), präsentierte ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 23,49 Monaten, wohingegen die Kohorte, welche den erforderlichen Sicherheitsabstand nicht erreichen konnte, ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 3,55 Monaten zeigte. In der Literatur wird eine deutlich höhere Rezidivrate bei kleinem Resektionsrand und Karzinompositivem Resektionsrand beschrieben (Ellis and Davis, 2013; Allen *et al.*, 2019). Die Diskrepanz von 19,94 Monaten untermauert die Bedeutung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes.

In Zukunft sollte am UKS darauf geachtet werden, dass jeder Patient vor Primäroperation nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer klassifiziert wird, wobei diese präoperativ nur rein klinisch erfolgen kann (Inspektion, Palpation und/oder Bildgebung) (Harms *et al.*, 2016; Harms, 2017). Es kann somit für das weitere operative Procedere der erforderliche Sicherheitsabstand bestimmt werden. Weiterhin sollte die Kopf-Hals-Region individuelle Betrachtung finden, nicht nur weil hier die Anatomie eine besondere Rolle spielt, sondern auch weil es Hinweise darauf gibt, dass in dieser Region die Anwendung der Moh's Chirurgie das Auftreten von in-transit-Metastasen begünstigen könnte (Flohil *et al.*, 2017). Der erfolgte Sicherheitsabstand bei der Primärexzision spielt keine Rolle für die postoperative adjuvante Radiotherapie, welche unabhängig hiervon zur Verhinderung von Lokalrezidiven empfohlen wird (Mojica, Smith and Ellenhorn, 2007; T. Jouary *et al.*, 2012; Sexton *et al.*, 2014; Bhatia *et al.*, 2016; Harrington and Kwan, 2016). Deshalb gilt es weiterhin ein für die Patienten schonendes OP-Verfahren mit dem Ziel eines raschen oder primären Wundverschlusses zu wählen, damit eine möglichst zeitnahe Radiatio gewährleistet werden kann (Han *et al.*, 2018).

Eine Studie mit Patienten mit nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung zeigte, dass eine alleinige Radiatio der positiven Lymphknotenregion vergleichbar mit den Ergebnissen einer Lymphknotendissektion ist (Fang *et al.*, 2010). Bis weitere Arbeiten dies bestätigen können, sollte bei Patienten mit positiven Lymphknoten dennoch eine vollständige Lymphknotendissektion empfohlen werden (Lebbe *et al.*, 2015). Im untersuchten Kollektiv zeigte die Kohorte, die eine Lymphknotendissektion erhielt, (15,3%) ein um 14,46 Monate höheres durchschnittliches Gesamtüberleben als die Kohorte, welche keine erhielt (78,0%). Dieses Ergebnis sollte dennoch kritisch betrachtet werden, da die aktuelle Literatur derzeit keine eindeutige Aussage darüber trifft, ob eine therapeutische Lymphknotendissektion zu einer Verbesserung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens führt (Tai, 2013; Hoeller *et al.*, 2015; Gunaratne, Howle and Veness, 2016a; Servy *et al.*, 2016). Bis weitere prospektive kontrollierte Studien vorhanden sind, sollte jeder Patient am UKS individuell beraten werden und das Vorgehen mittels Tumorkonferenzbeschluss festgelegt werden.

6.4 Strahlentherapie

Das MCC ist sensibel gegenüber Strahlung (Veness and Howle, 2015; Harrington and Kwan, 2016). Das Einsatzgebiet der Radiatio als therapeutische Option ist deshalb breit aufgestellt; so kann eine strahlentherapeutische Intervention als adjuvante Maßnahme nach Resektion, primärtherapeutisch bei inoperablem MCC und auch als palliative Maßnahme bei bereits fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden (Veness and Howle, 2015; Harrington and Kwan, 2016). Auch im vorhandenen Kollektiv wurden Patienten sowohl im Rahmen einer first-line-Therapie (3,4%) als auch in adjuvanter Intention (39,0%) bestrahlt.

Auch wenn nicht alle retrospektiven Studien den Nutzen einer adjuvanten Radiatio belegen konnten (Allen *et al.*, 2019), besteht dennoch weitgehend die Empfehlung zu einer adjuvanten Bestrahlung (Hasan *et al.*, 2013). In einer groß angelegten Umfrage wurden 63 Radiologen, die von Instituten mit hohem MCC-Aufkommen stammten, befragt (Tseng *et al.*, 2017); es ergab sich der Konsens bei MCCs ab Stadium II eine generelle Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie auszusprechen (Tseng *et al.*, 2017). Für Patienten mit einem MCC in Stadium I ergab sich eine eher zurückhaltende Empfehlung bezüglich der adjuvanten Radiatio, vor allem bei Patienten mit Karzinomen im Gesichtsbereich (Tseng *et al.*, 2017). Bei MCCs, die mit einem Resektionsrand <1cm operiert wurden, zeigte sich eine klare Verbesserung in der lokoregionären Tumorkontrolle durch adjuvante Bestrahlung (Kang *et al.*, 2012; T. Jouary *et al.*, 2012; Harrington and Kwan, 2016). Im untersuchten Kollektiv erhielten 39,0% der

Patienten eine adjuvante Radiatio, wohingegen 52,5% der Patienten keine Strahlentherapie erhielten. Diese Verteilung ist kritisch zu betrachten, da zwar eine weitgehende Empfehlung zur adjuvanten Radiatio vorliegt, die hohe Rate an nicht durchgeführten Bestrahlungen (52,5%) jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, da die Karzinome im untersuchten Zeitraum noch nicht in die Stadien der 8. Ausgabe des Cancer Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeteilt wurden. In Zukunft sollte am UKS eine genaue Stadieneinteilung erfolgen, woraufhin Patienten ab Stadium II eine adjuvante Radiatio erhalten sollten. Über eine Radiatio bei Patienten in Stadium I und gleichzeitigem Resektionsrand <1cm sollte in einer Tumorkonferenz im Einzelfall beraten werden. Die Bestrahlung des Tumorbettes sowie die Bestrahlung des dazugehörigen Lymphabflussgebietes führen zu einer signifikanten Reduktion der Rate an lokoregionären Rezidiven (T. Jouary *et al.*, 2012; Harrington and Kwan, 2016). Aus dieser Begebenheit resultiert eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (T. Jouary *et al.*, 2012; Harrington and Kwan, 2016). Der Zusammenhang zwischen Radiatio und dem Gesamtüberleben der MCC Patienten muss jedoch kritisch und differenziert betrachtet werden. So zeigten sowohl eine kleine Studie (Strom *et al.*, 2016), die nach aktuellen Therapiemaßnahmen intervenierte, als auch zwei breit angelegte Registerstudien (Mojica, Smith and Ellenhorn, 2007; Bhatia *et al.*, 2016), dass es zur Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem MCC in Stadium I oder II kommt, wohingegen dies für Patienten des Stadiums III nicht gilt. Die These der drei genannten Arbeiten konnte durch eine weitere Arbeit (Kim JA and Choi, 2013) nicht bestätigt werden und nur im Trend durch noch eine weitere Arbeit (Reichgelt and Visser, 2010) verifiziert werden. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein um 18,85 Monate durchschnittlich verlängertes Gesamtüberleben der nachbestrahlten Kohorte (41,94 Monate) gegenüber der Kohorte, welche keine adjuvante Radiatio erhalten hat (23,09 Monate). Dies bekräftigt die These, dass eine adjuvante Radiatio zu einer signifikanten Reduktion an Lokalrezidiven und somit zu einem längeren Gesamtüberleben führt.

Eine primäre Bestrahlung der Lymphabflussregion bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenbefund erwies sich als vorteilhaft, da eine Reduktion der Rate an lokoregionären Rezidiven beobachtet werden konnte (Fang *et al.*, 2010; Kang *et al.*, 2012; T. Jouary *et al.*, 2012; Harrington and Kwan, 2016). Es sollte in Zukunft am UKS deshalb stets bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus eine kombinierte Bestrahlung von Primärtumorregion und zugehöriger Lymphabflussregion erfolgen, um die Lokalrezidivrate möglichst gering zu halten. Bei negativen SLN kann jedoch von einer Bestrahlung der lokoregionären Lymphknotenstation abgesehen werden. Eine Radiatio der zugehörigen Lymphabflussregion nach bereits erfolgter

radikaler Lymphadenektomie wird empfohlen, da sich ein Benefit für den Patienten in verschiedenen Studien zeigte (Ryan C. Fields *et al.*, 2011; Strom *et al.*, 2016). Im vorliegenden Kollektiv wurde die dazugehörigen Lymphknotenstation bei 44,1% der Patienten bestrahlt, wobei von den insgesamt 31 adjuvant bestrahlten Patienten, demzufolge 83,9% zusätzlich eine Bestrahlung der dazugehörigen nodalen Station erhielten. Der Anteil der adjuvant bestrahlten Patienten mit zusätzlicher Radiatio der Lymphknotenstationen ist als positiv zu bewerten und sollte zukünftig am UKS beibehalten werden.

Inoperable MCCs oder wiederkehrende inoperable Rezidive bzw. Metastasen können durch eine primäre Radiatio lokal kontrolliert werden (Fang *et al.*, 2010). Falls bereits eine Fernmetastasierung vorliegt, wird die Strahlentherapie im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte (Operation und/oder Chemotherapie oder Immuntherapie) verwendet, wobei im Falle einer palliativen Intention stets der Einzelfall abgewogen werden sollte (Heness and Vereecken, 2008). Dass die Option der Radiatio als Primärtherapie am UKS bereits angewendet wird, zeigt sich durch die 3,4% der Patienten, welche primär bestrahlt wurden. Auch in Zukunft sollte am UKS die Möglichkeit der Radiatio als Primärtherapie in Erwägung gezogen werden – dies gilt insbesondere für palliative Situationen im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte und für betagte Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten eine Kontraindikation für eine Operation aufweisen.

Da eine Erhöhung der Gesamtdosis keinen ausreichenden Benefit für die lokale Kontrolle der MCCs zeigte, besteht weiterhin die Empfehlung adjuvant nach der Resektion des Primarius mit einer Gesamtdosis von 50 Gray, bei einer Einzeldosis von 2 Gray, 5-Mal wöchentlich zu bestrahlen (Ghadjar *et al.*, 2011; T. Jouary *et al.*, 2012; Patel, Newlands and Whitaker, 2016). Die primäre Radiatio des dazugehörigen klinisch inapparenten Lymphabflussgebietes sollte analog zur Bestrahlung des Tumorbetts (Gd 50 Gray; Ed 2 Gray) erfolgen (T. Jouary *et al.*, 2012). Eine Gesamtstrahlendosis unterhalb der Grenze von 45 Gray zeigte sich als ineffektiv (Hui *et al.*, 2011) und ist deshalb nicht anzuwenden. Retrospektiv war im vorliegenden Kollektiv die Gesamtstrahlendosis von 49,2% der Patienten ersichtlich. Die Dokumentation sollte in Zukunft engmaschiger und für alle Patienten vorliegen, da sich hieraus eine gewisse Risikoabschätzung für den behandelnden Arzt ableitet. Positiv zu bewerten ist, dass die durchschnittliche Strahlendosis bei 54,62 Gray und das Minimum bei 50 Gray lag, somit wurde keiner der erfassten Patienten im ineffektiven Bereich bestrahlt. Für die Radiatio manifester MCCs wurde eine Gesamtdosis von 52 bis 66 Gray (Einzeldosis = 2 Gray) für effektiv befunden (Foote *et al.*, 2010; Pape *et al.*, 2011; Finnigan *et al.*, 2013; Harrington and Kwan, 2014; Veness and Howle, 2015). Es ist als positiv zu bewerten, dass im untersuchten Kollektiv keiner der

Patienten oberhalb der Grenze von einer Gesamtstrahlendosis von 66 Gray bestrahlt wurde, da in keinem Fall die effektive Gesamtstrahlendosis überschritten wurde.

6.5 Systemische Therapie

Die Grundidee der Therapie des metastasierten MCC mit Immuncheckpointinhibitoren beruht bei Virus-positiven Karzinomen auf ihrer Expression viraler Antigene und bei Virus-negativen Karzinomen auf der hohen Mutationslast (Terheyden and Becker, 2017). Es liegen aktuell zwei Phase II Studien für Antikörper gegen das Protein Programmed cell death protein1 (PD1) aus der Immunglobulin-Superfamilie vor. In einer Studie mit dem anti-PD1-Ak Pembrolizumab zeigte sich bei 25 therapie-naiven verwertbaren Patienten bei 14 Patienten ein objektives Ansprechen mit wiederum 4 Komplettremissionen (Nghiem *et al.*, 2016). Die zweite Studie mit dem anti-PD1-Ak Nivolumab mit 25 Patienten zeigte bei 15 unbehandelten Patienten eine Ansprechrate von 73%, wohingegen die restlichen 10 vorhertherapierten Patienten eine Ansprechrate von 50 % präsentierten (Nghiem *et al.*, 2016).

Eine weitere Phase II Studie untersuchte das Ansprechen von Patienten mit mindestens einer zytostatischen Vorbehandlung gegenüber dem Antikörper Avelumab, der sich gegen das Oberflächenprotein Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) richtet (Kaufman, Russell and Hamid, 2017). Hierbei präsentierten von 88 Teilnehmern 8 Patienten eine Komplettremission und 20 Patienten eine partielle Remission (Kaufman *et al.*, 2018). Die Studien zu Avelumab zeigten, dass das Ansprechen der Patienten nicht im Zusammenhang mit der PD-L1-Expression und der Viruslast steht (Kaufman, Russell and Hamid, 2017; Kaufman *et al.*, 2018; D'Angelo, Russell and Lebbé, 2019). Durch die Studienlage wurde Avelumab sowohl von der Food and Drug Administration (FDA), als auch von der European Medicines Agency (EMA) für die Therapie des fortgeschrittenen MCCs zugelassen (Kaufman, Russell and Hamid, 2017; Kaufman *et al.*, 2018; D'Angelo, Russell and Lebbé, 2019). Für andere Checkpointinhibitoren gibt es in Deutschland derzeit keine Zulassung.

In den meisten Fällen präsentiert sich das MCC als chemosensitives Karzinom, jedoch neigen die Tumore zu einer schnellen Resistenzbildung (Nghiem *et al.*, 2017). Bei Patienten mit einem lokal begrenzten oder ausschließlich lymphogen metastasierten MCC konnte die Chemotherapie keine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen (Bhatia *et al.*, 2016). In Hinblick auf das meist hohe Alter der Patienten und die meist nur kurzzeitige Verbesserung bei gleichzeitigem Nebenwirkungsprofil insbesondere der Kombinationsschemata, sollte eine

Chemotherapie auch beim metastasierten MCC meist kritisch und individuell betrachtet werden (Villani, Fabbrocini and Costa, 2019).

6.6 Lokalrezidiv, Metastasierung und Nachsorge

Je größer der Durchmesser des Primarius eines MCC ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Karzinom bereits lymphogen metastasiert ist (Iyer *et al.*, 2014). Es zeigte sich in einer 8044 Fälle umfassenden Studie, dass die Kohorte mit einem Tumordurchmesser von über 0,5 cm eine nodale Metastasierungsrate von 14% aufwies, wohingegen die Kohorte mit einem Primärtumordurchmesser von 1,7 – 2 cm eine Rate an nodalen Metastasen von 25% präsentierte. Es ist als kritisch zu bewerten, dass in der retrospektiven Aufarbeitung der pathologischen Befunde nur bei 50,8% der Patienten des untersuchten Kollektivs ein valider Tumordurchmesser ausfindig gemacht werden konnte. Der durchschnittlich bestimmte Tumordurchmesser von 16,81 Millimetern zeigt, dass zum Zeitpunkt der histologischen Aufarbeitung des Primariusresektats bereits ein durchschnittliches Risiko einer nodalen Metastasierung von annähernd 25% im untersuchten Kollektiv vorlag. In Zukunft sollte bei allen MCC-Patienten ein genauer Tumordurchmesser, sowie auch die prognostisch wichtige Tumordicke dokumentiert werden.

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine relevanten Studien zur Nachsorge für MCC-Patienten (Ryan C. Fields *et al.*, 2011). Sowohl Lokalrezidive und regionale Lymphknotenrezidive als auch Fernmetastasen entstehen meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose (Strom *et al.*, 2016). Der Nachsorgezeitraum beläuft sich deshalb meist auf 5 Jahre nach Erstdiagnose, da sich in diesem Zeitraum die meisten MCC assoziierten Todesfälle ereignen (Ryan C. Fields *et al.*, 2011; Fondain *et al.*, 2018; Becker J.C. *et al.*, 2018).

7. Schlussfolgerung / Fazit

Bei dem hier vorliegenden Kollektiv handelt es sich um eine Art von historischem Patientenkollektiv. In dem Zeitraum der ED der ausgewerteten Patienten gab es jenseits von klinischen Studien keine Substanzen wie Ipilimumab oder Avelumab, die für adjuvante oder palliative Behandlungskonzepte zur Verfügung standen.

In einem hohen Prozentsatz der Fälle wurde der Primärtumor leitliniengerecht mit adäquatem Sicherheitsabstand operiert.

Hingegen erfolgte bei nur knapp 41% der Patienten eine Biopsie des SNL oder eine adäquate Lymphknotenoperation. Die Primärtumorregion und/ oder die lokoregionären Lymphknotenstationen wurden nur in etwa der Hälfte der Fälle adjuvant bestrahlt.

Mögliche Gründe für ein diagnostisches oder therapeutisches Abweichen von den Empfehlungen der Leitlinie sind vielfältig. Es ist zu erwähnen, dass oft ein hohes Alter sowie ein reduzierter Allgemeinzustand der Patienten sowie häufig vorhandene internistische Komorbiditäten ein Abweichen von der Leitlinie aus medizinischen Gründen nötig macht; ebenso kann es zu Abweichungen kommen durch mangelnde Einwilligung der Patienten oder deren Betreuer bezüglich weiterreichender Therapiekonzepte, sowie auch durch organisatorische Probleme wie z.B. weite Anfahrtswege zum behandelnden Zentrum. Des Weiteren ist anzumerken, dass häufig die Nachsorge durch Ärzte betreut wird, die keine Onkologen oder Dermatoonkologen sind.

Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene Erkrankung und die Forschung kann dementsprechend nicht ohne weiteres repräsentative Datensätze erstellen. Es ist wichtig im Rahmen der Diagnostik und Therapie möglichst viele Parameter zu erfassen und die jeweiligen Fälle strukturiert aufzuarbeiten und auszuwerten. Die hier vorliegende Arbeit wurde monozentrisch erstellt. Es erscheint sinnvoll umfängliche, einheitlich strukturierte Datenbanken in den jeweiligen Zentren zu erstellen und diese wenn möglich gemeinsam im Rahmen eines multizentrischen MCC-Registers auszuwerten. Dies geschieht aktuell über das Projekt MCC-TRIM im bundesweit größten prospektiven klinischen Register ADOReg der ADO. Dadurch wird in Zukunft eine stringenter Therapie realisierbar, die gleichzeitig durch den Zuwachs an Daten und Erfahrung eine permanente Optimierung der Leitlinie gewährleistet.

8. Literaturverzeichnis

- Agelli, M. and Clegg, L.X. (2003) 'Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States', (Mcc), pp. 20–22. Available at: [https://doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)02108-X](https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)02108-X).
- Allen, P.J. *et al.* (2019) 'Merkel Cell Carcinoma : Prognosis and Treatment of Patients From a Single Institution', 23(10). Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.329>.
- Ames, H.M. *et al.* (2012) 'That Interacts with c-Kit', 131(10), pp. 2113–2120. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.171.Huntingtin>.
- Andea, A.A. *et al.* (2008) 'Merkel cell carcinoma: Histologic features and prognosis', *Cancer*, 113(9), pp. 2549–2558. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.23874>.
- Ascp, M.T. *et al.* (2014) 'Clinical Utility of a Circulating Tumor Cell Assay in Merkel cell carcinoma', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(3), pp. 449–455. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.051.Clinical>.
- Assaf, C. *et al.* (2012) 'S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012', (032), pp. 1–18.
- Assouline, A. *et al.* (2011) 'Merkel cell carcinoma of skin-current controversies and recommendations.', *Rare tumors*, 3(Table 1), p. e23. Available at: <https://doi.org/10.4081/rt.2011.e23>.
- Becker, Jürgen C *et al.* (2017) 'Merkel cell carcinoma', *Nature Reviews Disease Primers*, 3, p. 17077.
- Becker, Jürgen C. *et al.* (2017) 'Merkel cell carcinoma', *Nature Reviews Disease Primers*, 3(Mcc), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77>.
- Becker, Jürgen C *et al.* (2018) 'Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC', 67(3), pp. 341–351. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00262-017-2099-3.Epidemiology>.
- Becker, Jürgen C. *et al.* (2018) 'Merkel cell carcinoma', 93(4), pp. 292–297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.12.017.Women>.
- Becker, J.C. *et al.* (2019) 'S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC , neuroendocrine carcinoma of the skin) – update 2018', pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1111/ddg.13841>.

Becker, J.C. *et al.* (no date) *S2k-Leitlinie-Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut)-Update 2018* #, § *S2k-Guideline Merkel Cell Carcinoma (MCC, Neuroendocrine Carcinoma of the Skin)-Update 2018 Klinik für Mund-, Kiefer-und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Würzburg.*

Ben-Haim, S. *et al.* (2016) ‘Metabolic assessment of Merkel cell carcinoma’, *Nuclear Medicine Communications*, 37(8), pp. 865–873. Available at: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000523>.

Bhatia, S. *et al.* (2016) ‘Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases from the National Cancer Data Base’, *Journal of the National Cancer Institute*, 108(9), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw042>.

Buder, K. *et al.* (2014) ‘Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging’, *BMC Cancer*, 14(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-268>.

Byrne, K. *et al.* (2015) ‘15-Year Experience of 18F-FDG PET Imaging in Response Assessment and Restaging After Definitive Treatment of Merkel Cell Carcinoma’, *Journal of Nuclear Medicine*, 56(9), pp. 1328–1333. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.158261>.

Cassler, N.M. *et al.* (2016) ‘Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update’, *Current Treatment Options in Oncology*. Current Treatment Options in Oncology. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0409-1>.

Clark, J.R. *et al.* (2007) ‘ORIGINAL ARTICLE MERKEL CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK : IS ADJUVANT RADIOTHERAPY NECESSARY ?’, (March), pp. 249–257. Available at: <https://doi.org/10.1002/hed>.

Concannon, R., Larcos, G.S. and Veness, M. (2010) ‘The impact of 18F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: Results from Westmead Hospital, Sydney, Australia’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(1), pp. 76–84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.021>.

D’Angelo, S.P., Russell, J. and Lebbé, C. (2019) ‘Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial’, 10065(9), pp. 3–7. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077>.

- DeCaprio, J.A. (2017) 'Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0276>.
- Ellis, D.L. and Davis, R.S. (2013) 'Evidence-based management of primary and localized Merkel cell carcinoma : a review'.
- Epstude, M. *et al.* (2013) 'Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (68)Ga-DOTATATE PET/CT imaging in metastasized merkel cell carcinoma.', *Clinical nuclear medicine*, 38(4), pp. 283–4. Available at: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318281658e>.
- Fang, L.C. *et al.* (2010) 'Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive merkel cell carcinoma', *Cancer*, 116(7), pp. 1783–1790. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.24919>.
- Fields, Ryan C. *et al.* (2011) 'Five hundred patients with merkel cell carcinoma evaluated at a single institution', *Annals of Surgery*, 254(3), pp. 465–475. Available at: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822c5fc1>.
- Fields, Ryan C *et al.* (2011) 'Recurrence and Survival in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy for Merkel Cell Carcinoma : Analysis of 153 Patients from a Single Institution', pp. 2529–2537. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1662-y>.
- Finnigan, R. *et al.* (2013) 'The Impact of Preradiation Residual Disease Volume on Time to Locoregional Failure in Cutaneous Merkel Cell Carcinoma d A TROG Substudy', *Radiation Oncology Biology*, 86(1), pp. 91–95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.026>.
- Flohil, S.C. *et al.* (2017) 'Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(8), pp. 1285–1288. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.14079>.
- Fondain, M. *et al.* (2018) 'Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(8), pp. 1292–1296. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.14798>.
- Foote, M. *et al.* (2010) 'Effect of Radiotherapy Dose and Volume on Relapse in Merkel Cell Cancer of the Skin', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77(3), pp. 677–684. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.067>.
- Fried, I. and Cerroni, L. (2014) 'Merkel-Zell-Karzinom', *Der Pathologe*, 35(5), pp. 467–475. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1935-x>.

Gaiser, M.R., Daily, K. and Brownell, I. (2015) 'Blood levels of neuron specific enolase, chromogranin A, and circulating tumor cells as Merkel cell carcinoma biomarkers', *Journal of Investigative Dermatology*, 135(28), pp. S41–S41.

Gauci, M.L. *et al.* (2022) 'Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022', *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd, pp. 203–231. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.043>.

Ghadjar, P.I.G. *et al.* (2011) 'THE ESSENTIAL ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MERKEL CELL CARCINOMA: A STUDY FROM THE RARE CANCER NETWORK', 81(4), pp. 583–591. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.028>.

Girschik, J. *et al.* (2011) 'Merkel cell carcinoma in Western Australia: A population-based study of incidence and survival', *British Journal of Dermatology*, 165(5), pp. 1051–1057. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10493.x>.

Grotz, T.E. *et al.* (2015) 'Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma is Associated with a Low Risk of Same-Nodal-Basin Recurrences', *Annals of Surgical Oncology*, 22(12), pp. 4060–4066. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4421-7>.

Gunaratne, D.A., Howle, J.R. and Veness, M.J. (2016a) 'Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases', *British Journal of Dermatology*, 174(2), pp. 273–281. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjd.14240>.

Gunaratne, D.A., Howle, J.R. and Veness, M.J. (2016b) 'The value of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: reply from the authors', *British Journal of Dermatology*, p. 14792. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjd.14792>.

Halata, Z., Grim, M. and Baumann, K.I. (2014) 'reception and the skin Current understanding of Merkel cells , touch reception and the skin', 9872. Available at: <https://doi.org/10.1586/edm.09.70>.

Han, A.Y. *et al.* (2018) 'Adjuvant radiation therapy improves patient survival in early-stage merkel cell carcinoma: A 15-year single-institution study', *The Laryngoscope*, ahead of p. Available at: <https://doi.org/10.1002/lary.27031>.

Harms, K.L. *et al.* (2016) 'Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System', *Annals of Surgical Oncology*, 23(11), pp. 3564–3571. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>.

Harms, P.W. (2017) 'Update on Merkel Cell Carcinoma', 37, p. 48109.

Harrington, C. and Kwan, W. (2014) 'Outcomes of merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision', *Annals of Surgical Oncology*, 21(11), pp. 3401–3405. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3757-8>.

Harrington, C. and Kwan, W. (2016) 'Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience', *Annals of Surgical Oncology*, 23(2), pp. 573–578. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4812-9>.

Hasan, S. *et al.* (2013) 'The role of postoperative radiation and chemoradiation in Merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature', 3(November), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00276>.

Hawryluk, E.B. *et al.* (2013) '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', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), pp. 592–599. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.042>.

Haymerle, G. *et al.* (2014) 'Merkel cell carcinoma: Overall survival after open biopsy versus wide local excision', *Head and Neck*, 36(10), p. 1391. Available at: <https://doi.org/10.1002/HED>.

Heness, S. and Vereecken, P. (2008) 'Management of Merkel tumours: An evidence-based review', *Current Opinion in Oncology*, 20(3), pp. 280–286. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282fe6ad8>.

Hoeller, U. *et al.* (2015) 'Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma', *Strahlentherapie und Onkologie*, 191(1), pp. 51–58. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0756-4>.

Howle, J.R. *et al.* (2011) 'Merkel cell carcinoma: An Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients', *Journal of American Dermatology*, 67(1), pp. 33–40. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.029>.

Hui, A.C. *et al.* (2011) 'Merkel cell carcinoma: 27-year experience at the Peter MacCallum cancer centre', *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 80(5), pp. 1430–1435. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.061>.

- Iyer, J.G. *et al.* (2014) 'Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(4), pp. 637–643. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.031>.
- Jouary, T *et al.* (2012) 'Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I merkel cell carcinoma: A multicentric prospective randomized study', *Annals of Oncology*, 23(4), pp. 1074–1080. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr318>.
- Jouary, T. *et al.* (2012) 'Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I merkel cell carcinoma: A multicentric prospective randomized study', *Annals of Oncology*, 23(4), pp. 1074–1080. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr318>.
- Kaae, J. *et al.* (2010) 'Merkel cell carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers', *Journal of the National Cancer Institute*, 102(11), pp. 793–801. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq120>.
- Kachare, S.D. *et al.* (2014) 'Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in merkel cell carcinoma', *Annals of Surgical Oncology*, 21(5), pp. 1624–1630. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3434-3>.
- Kang, S.H. *et al.* (2012) 'Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma', *Radiation Oncology*, 7(1), p. 171. Available at: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-171>.
- Kaufman, H.L. *et al.* (2018) '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', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1), pp. 4–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x>.
- Kaufman, H.L., Russell, J. and Hamid, O. (2017) 'Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial', 17(10), pp. 1374–1385. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3).Avelumab.
- Kieny, A. (2019) 'Epidemiology of Merkel cell carcinoma. A population-based study from 1985 to 2013, in northeastern of France', 745, pp. 741–745. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.31860>.
- Kim JA and Choi, A.H. (2013) 'Effect of Radiation Therapy on Survival in Patients With Resected Merkel Cell Carcinoma A Propensity Score Surveillance, Epidemiology, and End

Results Database Analysis', 44106(7), pp. 831–838. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.409>.

Lebbe, C. *et al.* (2015) 'Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline', *European Journal of Cancer*, 51(16), pp. 2396–2403. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131>.

Lemos, B.D. *et al.* (2011) 'First Consensus Staging System for This Cancer', 63(5), pp. 751–761. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.056.Pathologic>.

Leoncini, E. *et al.* (2014a) 'Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium', *Head and Neck*, 36(10), p. 1391. Available at: <https://doi.org/10.1002/HED>.

Leoncini, E. *et al.* (2014b) 'Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium', *Head and Neck*, 36(10), p. 1391. Available at: <https://doi.org/10.1002/HED>.

Levy, R.M. and Hanke, C.W. (2010) 'Mohs micrographic surgery : Facts and controversies', *Clinics in Dermatology*, 28(3), pp. 269–274. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.06.014>.

Lim, C.S. *et al.* (2012) 'Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with merkel cell carcinoma', *Annals of Surgical Oncology*, 19(11), pp. 3325–3334. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2509-x>.

Lunder EJ and Stern RS (1998) 'Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation', pp. 1242–1249.

Mitteldorf, C. *et al.* (2012) 'Detection of merkel cell polyomavirus and human papillomaviruses in merkel cell carcinoma combined with squamous cell carcinoma in immunocompetent European patients', *American Journal of Dermatopathology*, 34(5), pp. 506–510. Available at: <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31823b9b4e>.

Mojica, P., Smith, D. and Ellenhorn, J.D.I. (2007) 'Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in merkel cell carcinoma of the skin', *Journal of Clinical Oncology*, 25(9), pp. 1043–1047. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9319>.

Nghiem, P. *et al.* (2017) 'Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma', *Future*

Oncology, 13(14), pp. 1263–1279. Available at: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2217/fon-2017-0072>.

Nghiem, P.T. *et al.* (2016) ‘PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advance Merkel-Cell Carcinoma’, *New England Journal of Medicine*, 374(26), pp. 2542–2552. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702.PD-1>.

Pape, E. *et al.* (2011) ‘Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients’, *Journal of American Dermatology*, 65(5), pp. 983–990. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.043>.

Patel, M., Newlands, C. and Whitaker, S. (2016) ‘Single-centre experience of primary cutaneous Merkel cell carcinoma of the head and neck between 1996 and 2014’, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(7), pp. 741–745. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.04.014>.

Paulson, K.G. *et al.* (2011) ‘JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Transcriptome-Wide Studies of Merkel Cell Carcinoma and Validation of Intratumoral CD8⁺ Lymphocyte Invasion As an Independent Predictor of Survival’, 29(12). Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.6308>.

Paulson, K.G. (2018) ‘Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: a prospective validation study’, 123(8), pp. 206–221. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.30475.Viral>.

Pelitteri, P.K. (2010) ‘Merkel cell carcinoma of the head and neck’, *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 119(6), pp. 377–382. Available at: <https://doi.org/10.1002/hed>.

Poulsen, M. *et al.* (2010) ‘Factors Influencing Relapse-Free Survival in Merkel Cell Carcinoma of the Lower Limb-A Review of 60 Cases’, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(2), pp. 393–397. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.014>.

Poulsen, M. *et al.* (2018) ‘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’, *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 62(3), pp. 412–419. Available at: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12705>.

Reichgelt, B.A. and Visser, O. (2010) ‘Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands . A population-based study of 808 cases in 1993 – 2007’, *European Journal of Cancer*, 47(4), pp. 579–585. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.002>.

- Ricard, A.S. *et al.* (2015) 'Sentinel lymph node biopsy for head and neck Merkel cell carcinoma: A preliminary study', *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 132(2), pp. 77–80. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.01.005>.
- Samimi, M. *et al.* (2016) 'Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma', *British Journal of Dermatology*, 174(4), pp. 813–822. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjd.14313>.
- Sauer, C.M. *et al.* (2017) 'Critical Reviews in Oncology / Hematology Reviewing the current evidence supporting early B-cells as the cellular origin of Merkel cell carcinoma', *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 116, pp. 99–105. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.009>.
- Schadendorf, D. *et al.* (2017) 'Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs', *European Journal of Cancer*, 71, pp. 53–69. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.022>.
- Schrama, D. *et al.* (2011) 'Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma.', *The Journal of investigative dermatology*, 131(8), pp. 1631–8. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.115>.
- Schwartz, J.L. *et al.* (2013) 'Clinicopathologic features of primary merkel cell carcinoma: A detailed descriptive analysis of a large contemporary cohort', *Dermatologic Surgery*, 39(7), pp. 1009–1016. Available at: <https://doi.org/10.1111/dsu.12194>.
- Servy, A. *et al.* (2016) 'Merkel cell carcinoma: Value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy', *Annals of Oncology*, 27(5), pp. 914–919. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw035>.
- Sexton, K.W. *et al.* (2014) 'Adjuvant radiation therapy increases disease-free survival in stage IB Merkel cell carcinoma', *Annals of Plastic Surgery*, 73(5), pp. 531–534. Available at: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31827f4c58>.
- Siva, S. *et al.* (2013) '18F-FDG PET Provides High-Impact and Powerful Prognostic Stratification in the Staging of Merkel Cell Carcinoma: A 15-Year Institutional Experience', *Journal of Nuclear Medicine*, 54(8), pp. 1223–1229. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116814>.
- Stang, A. *et al.* (2017) 'The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment', pp. 29–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.09.007.Information>.

Strom, T. *et al.* (2016) ‘Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma’, *Annals of Surgical Oncology*, 23(11), pp. 3572–3578. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5293-1>.

T. Gambichler, Wieland, U. and Dreißigacker, S.S.M. (2017) ‘Left - sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population : more than just sun exposure’, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(2), pp. 347–350. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2293-2>.

Tai, P. (2013) ‘A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin.’, *ISRN surgery*, 2013, p. 850797. Available at: <https://doi.org/10.1155/2013/850797>.

Terheyden, P. and Becker, J.C. (2017) ‘New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma’, *Current Opinion in Oncology*, 29(3), pp. 221–226. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000363>.

Timmer, F.C.A. *et al.* (2016) ‘Merkel cell carcinoma of the head and neck: emphasizing the risk of undertreatment.’, *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(5), pp. 1243–1251. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3558-0>.

Tseng, Y.D. *et al.* (2017) ‘Expert Review of Anticancer Therapy Factors influencing radiation treatment recommendations in early-stage Merkel cell carcinoma : a survey of US-based radiation oncologists carcinoma : a survey of US-based radiation oncologists’, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(3), pp. 281–287. Available at: <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1285233>.

Vandeven, N. *et al.* (2018) ‘Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival’, *Clinical Cancer Research*, 24(4), pp. 963–971. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1678>.

Veness, M. and Howle, J. (2015) ‘Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients’, *Australasian Journal of Dermatology*, 56(1), pp. 19–24. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajd.12263>.

Veness, M.J. *et al.* (2005) ‘Merkel cell carcinoma: Improved outcome with adjuvant radiotherapy’, *ANZ Journal of Surgery*, 75(5), pp. 275–281. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03353.x>.

- Villani, A., Fabbrocini, G. and Costa, C. (2019) 'Merkel Cell Carcinoma : Therapeutic Update and Emerging Therapies', *Dermatology and Therapy* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0288-z>.
- Wang, L.C. and Pen, P.F. (2007) 'Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features', pp. 375–381. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.020>.
- Wennberg-lark, A. (2016) 'Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden', pp. 1708–1713. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.13698>.
- William Harms, P. *et al.* (2013) 'Distinct gene expression profiles of viral-and non-viral associated Merkel cell carcinoma revealed by transcriptome analysis', *J Invest Dermatol*, 133445(410), pp. 936–945. Available at: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.445>.
- Wong, S.Q. *et al.* (2015) 'UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas', *Cancer Research*, 75(24), pp. 5228–5234. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1877>.
- Wright, G.P. and Holtzman, M.P. (2018) 'Surgical resection improves median overall survival with marginal improvement in long-term survival when compared with definitive radiotherapy in Merkel cell carcinoma: A propensity score matched analysis of the National Cancer Database', *American Journal of Surgery*, 215(3), pp. 384–387. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.10.045>.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung eines Merkelzellkarzinoms	S. 8
Abb. 2: Bilder Merkelzellkarzinom UKS	S. 9
Abb. 3: Geschlechterverteilung	S. 22
Abb. 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht	S. 23
Abb. 5: Gesamtüberleben der untersuchten Population	S. 24
Abb. 6: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Sicherheitsabstand	S. 26
Abb. 7: Rate an Sentinellymphknotenbiopsien bzw. modifizierten Neck-dissektionen	S. 27
Abb. 8: Rate an komplettierenden Lymphknotendissektionen	S. 29
Abb. 9: Lokalisation des Primärtumors	S. 30
Abb. 10: Genaue Lokalisation des Primärtumors (Detailansicht)	S. 31
Abb. 11: Tumordurchmesser der Primärtumoren	S. 32
Abb. 12: Tumordurchmesser des Primärtumors in Bezug auf das Geschlecht	S. 33
Abb. 13: Tumordicke des Primärtumors	S. 34
Abb. 14: Tumordicke des Primärtumors in Bezug auf das Geschlecht	S. 35
Abb. 15: Histologischer Subtyp des Primärtumors	S. 36
Abb. 16: Adjuvante Therapie	S. 38
Abb. 17: Einsatzgebiete der Radiotherapie	S. 39
Abb. 18: Lokalrezidive	S. 41
Abb. 19: Fernmetastasierung	S. 42

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Immunhistochemische Marker verschiedener maligner Hauttumore	S. 11
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM gemäß der 8. Ausgabe AJCC Klassifikation	S. 13
Tabelle 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose	S. 23

11. Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt:

Prof. Dr. med. Claudia Pföhler für die Bereitstellung des Themas. Überdies bedanke ich mich für die permanente Unterstützung und produktive Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und das wiederholte Lektorat.

Univ.- Prof. Dr. med. Thomas Vogt für die Gelegenheit, in der von ihm geführten Klinik arbeiten zu dürfen.

Für die zahlreichen Korrekturlesungen, ihren Beistand in schwierigen Zeiten, Rückhalt und Nachsicht danke ich meiner Schwester Chiara Vogel, meiner Mutter Claudia Vogel und meinem ehemaligen Kommilitonen Dr. med. Friedemann Stein.

Meinem Vater Prof. Dr. med. Georg Eugen Vogel danke ich für die Inspiration und das Verständnis des Arztberufes, das er mir stets vorgelebt hat.

13. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 14.09.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claudia Pföhler

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Kolja Freier