

**Retrospektive Untersuchung von Merkelzellkarzinomen im Vergleich zu
Malignen Melanomen Stadium IIC im Hauttumorzentrum Jena in den
Jahren 1998-2018 unter besonderer Berücksichtigung des Auftretens von
Zweitmalignomen und Nichtmelanozytären Hauttumoren (NMSC)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Johann Kornowski

geboren am 22.03.1994 in Hamburg

Gutachter

- 1. PD Dr. med. Cornelia Wiegand** (Universitätsklinik für Hautkrankheiten, Jena)
- 2. Prof. Dr. med. Hübner** (Universitätsklinik für integrative Onkologie, Jena)
- 3. Prof. Dr. med. Friedegund Meier** (Universitätsklinik für Hautkrankheiten, Dresden)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Merkelzellkarzinom.....	3
2.1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese.....	3
2.1.2 Klassifikation.....	5
2.1.3 Prognose.....	7
2.1.4 Diagnostik.....	8
2.1.5 Therapie.....	10
2.1.6 Nachsorge.....	15
2.2 Malignes Melanom.....	15
2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese.....	15
2.2.2 Klassifikation.....	17
2.2.3 Prognose.....	18
2.2.4 Diagnostik.....	19
2.2.5 Therapie.....	22
2.2.6 Nachsorge.....	25
2.3 Studienlage zum Vergleich von Merkelzellkarzinomen und Melanomen.....	26
3 Ziele der Arbeit	29
4 Material und Methoden	30
4.1 Studiendesign.....	30
4.2 Patientienkollektiv.....	30
4.3 Datenerhebung.....	31
4.4 Datenauswertung.....	32
5 Ergebnisse	35
5.1 Deskriptive Statistik.....	35

5.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	35
5.1.2	Primumlokalisation	37
5.1.3	Rezidiventwicklung.....	37
5.1.4	Nichtmelanozytäre Hauttumoren	38
5.1.5	Nichtdermatologische Zweitmalignome	40
5.1.6	Fernmetastasierung.....	41
5.1.7	Therapien.....	42
5.1.8	Tumorspezifische Histologie.....	43
5.2	Fernmetastasenfreies Überleben	45
5.2.1	Vergleich beider Diagnosegruppen nach Kaplan-Meier	46
5.2.2	Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der Merkelzellkarzinom-Patienten	47
5.2.3	Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC.....	47
5.3	Gesamtüberleben.....	49
5.3.1	Vergleich beider Diagnosegruppen nach Kaplan-Meier	49
5.3.2	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Merkelzellkarzinom-Patienten ...	50
5.3.3	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC	54
5.3.4	Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben der Merkelzellkarzinom-Patienten	55
5.3.5	Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC	56
6	Diskussion.....	58
6.1	Validität des Vergleichs von Merkelzellkarzinomen und Malignen Melanomen des Erstdiagnosestadiums IIC	58
6.2	Betrachtung der deskriptiven Parameter der beiden Diagnosegruppen	60

6.2.1	Geschlechts- und Altersverteilung	61
6.2.2	Prädilektionsstellen	62
6.2.3	Rezidive.....	62
6.2.4	Prävalenz von Zweitneoplasien (nichtmelanozytäre Hauttumoren und nichtdermatologische Zweitmalignome).....	63
6.2.5	Fernmetastasen	67
6.2.6	Therapien.....	68
6.2.7	Histologische und histochemische Deskriptoren	69
6.3	Betrachtung des fernmetastasenfreien Überlebens	69
6.4	Betrachtung des Gesamtüberlebens	70
6.5	Einfluss einzelner Kovariaten auf das Überleben.....	71
6.5.1	Geschlecht	71
6.5.2	Alter bei Erstdiagnose	72
6.5.3	Rezidivbefunde.....	73
6.5.4	Nichtmelanozytäre Hauttumoren	74
6.5.5	Nichtdermatologische Zweitmalignome	77
6.5.6	Fernmetastasen	78
7	Schlussfolgerungen	79
	Literaturverzeichnis.....	iv
	Tabellenverzeichnis	xxi
	Abbildungsverzeichnis	xxii
	Lebenslauf.....	xxiii
	Danksagung.....	xxiv
	Ehrenwörtliche Erklärung	xxv

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BK 5103	UV-induzierte Berufskrankheit
BRAF	Gen, welches die Serin/Threoninkinase B-Raf kodiert
BZK	Basalzellkarzinom
Cis	Carcinoma-in-situ
CgA	Chromogranin A
CK20	Cytokeratin 20
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CLND	Complete Lymphknotendisektion
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CUP	Cancer-with-Unknown-Primary
DOTATOC	Freiname: Radiopharmakologisches Somatostatin-Analogon Octreotid
ED	Erstdiagnose
FDA	Food and Drug Administration (Bundesbehörde in den USA)
FMTS	Fernmetastasen
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkel cell carcinoma (Merkzellkarzinom)
MCPyV	Merkelzellpolyoma-Virus
MM	Malignes Melanom
MM-IIC	Malignes Melanom im Stadium IIC
MRT	Magnetresonanztomographie
MTS	Metastasen
n	Anzahl
NMSC	nichtmelanozytärer Hautkrebs
NRAS	Gen, welches das Enzym NRAS kodiert
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
PD-1	Programmed cell death protein-1 (Oberflächenprotein)
PD-1L	Programmed death-1 Ligand
PEK	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung

SDD	sequenzielle digitale Dermatoskopie
SLN	Schildwächterlymphknoten
SLNB	Sentinel- /Schildwächterlymphknotenbiopsie
SSNV	Somatische Einzelnukleotidvarianten
TNM	Tumor, Nodus, Metastase; Klassifikation von malignen Melanomen
UICC	Union International Contre le Cancer (Intern. Vereinigung gegen Krebs)
UV	Ultraviolett (UV-Licht; UV-Strahlung)
UV-A	Ultraviolett-Licht mit Wellenlänge zwischen 320 und 400 Nanometern
UV-B	Ultraviolett-Licht mit Wellenlänge zwischen 280 und 320 Nanometern

1 Zusammenfassung

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener Tumor mit starker Assoziation zu chronischer UV-Exposition sowie zum Merkelzellpolyomavirus. Der Tumor ist für ein aggressives Metastasierungsverhalten und eine fatale Prognose bekannt. Das Maligne Melanom (MM) ist weitaus häufiger und für die meisten Todesfälle durch Hautkrebs verantwortlich. UV-Strahlung ist für das MM ebenfalls ein relevanter Risikofaktor. Im Stadium IIC entspricht das Melanom einem mehr als vier Millimeter dicken, ulzerierten Tumor ohne Metastasen. Die 10-Jahres-Überlebensprognosen und die Fernmetastasierungsverhalten von MCC und MM IIC sind laut Literatur vergleichbar. Gleiches gilt für die Empfehlungen zu Frequenz und Umfang der Nachsorgeuntersuchungen. Klinisch wurde im Hauttumorzentrum Jena bei MCC-Patienten ein häufigeres Auftreten von weiteren Malignomen, insbesondere nichtmelanozytären Hauttumoren (NMSC), als bei Melanompatienten beobachtet.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Überlebenszeitanalyse und der Identifizierung prognoserelevanter Einflussfaktoren. Vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz des MCC ist eine Gegenüberstellung mit dem MM IIC für die Interpretation der Ergebnisse des Krankheitsverlaufs und der Prognose im dermatoonkologischen Kontext hilfreich und erforderlich. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb klinisch-pathologische Eigenschaften beider Krankheitsbilder herausgearbeitet. Aufgrund der klinischen Beobachtungen wurde dabei besonderes Augenmerk auf das Auftreten von NMSC sowie von nichtdermatologischen Zweitmalignomen gelegt.

Die Patientendaten von 43 MCC- und von 76 MM-IIC-Patienten des Hauttumorzentrums des Universitätsklinikums Jena aus dem Zeitraum 1998-2018 wurden retrospektiv erhoben und ausgewertet. Die Patientenzahlen entsprechen - unter Berücksichtigung der 6 ausgeschlossenen MCC- und 4 ausgeschlossenen MM-IIC-Patienten - den erwarteten absoluten Häufigkeiten für den zweidekadigen Beobachtungszeitraum des seltenen Merkelzellkarzinoms sowie der Patienten mit Malignem Melanom im Erstdiagnosestadium IIC.

In den Ergebnissen konnten die vermuteten, demografischen und tumorspezifischen Analogien der beiden Entitäten bestätigt werden. Die Patientengruppen erwiesen sich hinsichtlich der für beide Krebsentitäten relevanten Prognosefaktoren der Geschlechtsverteilung (m/w MCC: 63%/37% vs. MM IIC: 58%/42%) und des mittleren Alters bei Erstdiagnose (MCC 74,3 vs.

MM IIC 71,3 Jahre) als sehr ähnlich. Die ermittelten Parameter wie auch die Verteilungsmuster der Primärtumorlokalisation sowie die relative Häufigkeit von Rezidivkrankungen entsprachen den Erkenntnissen anderer relevanter Studien, waren jedoch unterschiedlich zwischen den Diagnosegruppen.

Entsprechend der Beobachtungen im Universitätsklinikum Jena traten weitere NMSC (hauptsächlich Plattenepithel- und Basalzellkarzinome) bei MCC-Patienten (40%) im Vergleich zu der MM-IIC-Patientengruppe (22%) signifikant häufiger auf. Der Anteil von Patienten mit Fernmetastasen (MCC 40% vs. MM IIC 36%) oder Zweitmalignomen (MCC 19% vs. MM IIC 22%) war nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Diagnosegruppen.

Im Vergleich der Überlebenszeiten gab es keinen signifikanten Unterschied des fernmetastasenfreien bzw. Gesamtüberlebens (3-Jahres-Überlebensraten: MCC 57,8% bzw. 67,3% vs. MM IIC 54,8% bzw. 62,9%).

Mittels Cox-Regressionsanalysen wurde der Einfluss verschiedener Kovariaten auf die Überlebenszeiten getestet. Neben jungem Alter (auch beim MM IIC signifikant), weiblichem Geschlecht und Rezidivfreiheit (auch beim MM IIC signifikant), korrelierte überraschenderweise das NMSC-Auftreten mit einer signifikant längeren Überlebenszeit der MCC-Patienten (3-Jahres-Überlebensrate: weiterer NMSC 83,3% vs. kein weiterer NMSC 57,9%). Das Auftreten von Zweitmalignomen zeigte in beiden Diagnosegruppen keinen signifikanten Überlebenseinfluss.

In Zusammenschau der NMSC-Ergebnisse und der MCC-Prädilektion an UV-Licht-exponierten Körperbereichen (Extremitäten, Kopf-/Halsbereich), konnte der bedeutsame Stellenwert von UV-Strahlung auf die MCC-Ätiologie und erstmalig auch auf die MCC-Prognose dargestellt und diskutiert werden.

Als Fazit dieser Arbeit kann festgehalten werden, dass sich die Überlebenszeit und damit die Prognose von MCC-Patienten nicht signifikant von MM-IIC-Patienten unterscheidet. Mit der Erkenntnis, dass die einflussnehmenden Variablen ebenfalls übereinstimmen, wurde die Grundlage für eine Übertragung innovativer Diagnostik- und Therapiekonzepte des Malignen Melanoms auf Patienten mit Merkelzellkarzinom geschaffen.

2 Einleitung

2.1 Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener nichtmelanozytärer Hautkrebs, der durch eine hohe Rezidivrate, eine hohe Aggressivität in Bezug auf lymphogene Metastasierung sowie ein geringes 5-Jahres-Überleben charakterisiert ist.

2.1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms hat seit Ende des 20. Jahrhunderts beständig zugenommen (Becker et al. 2019). So berichtet Hodgson bereits im Jahr 2005 über einen Inzidenzanstieg des MCC (Hodgson 2005). Das 2008 bundesweit eingeführte Hautkrebsscreening erhöhte zudem die Diagnosewahrscheinlichkeit, sodass Bichakjian et al. 2018 von einer „dramatischen Zunahme“ der MCC-Inzidenzwerte sprechen. Bei signifikant unterschiedlicher regionaler Häufigkeit schwanken die Inzidenzen zwischen 0,1 bis 0,88 pro 100.000 Einwohner in Europa und bis zu 1,6 pro 100.000 Einwohner in Australien (Bichakjian et al. 2018). Damit tritt das MCC insgesamt selten auf und macht weniger als 1 % aller malignen Hauttumore aus (Schadendorf et al. 2017). Trotzdem ist das MCC die zweithäufigste Ursache für einen Tod in direkter Folge eines nichtmelanozytären Hautkrebses (Jour et al. 2017).

Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Stang et al. 2018). Mit einem mittleren Alter von ca. 70 Jahren bei Diagnosestellung gilt das MCC als ein Karzinom des fortgeschrittenen Lebensalters (Becker et al. 2017a).

Die Akkumulation von UV-Licht-induzierten-Mutationen hat wesentlichen Einfluss auf die Pathogenese (Houben et al. 2010). Dies spiegelt sich vor allem an den Prädilektionsstellen im Kopf- und Halsbereich mit ca. 50 % sowie an den Extremitäten mit ca. 30 % der Fälle wider (Becker et al. 2017a). Außerdem wurde bei Patienten, die mittels Psoralen und UVA (PUVA) behandelt wurden und damit die natürlichen Schutzbarrieren vor UV-Strahlung vorübergehend verloren, ein höheres MCC-Risiko festgestellt (Lunder und Stern 1998). Auffällig häufig treten bei MCC-Patienten auch weitere UV-Licht-assoziierte Hautkrebskrankungen auf (Schadendorf et al. 2017). Agelli und Clegg haben in den USA den Zusammenhang einer

größeren UV-Dosis mit einer höheren Inzidenz des MCC nachgewiesen (Agelli und Clegg 2003). Für eine Untergruppe von MCC wurde die klinische Beobachtung auch auf molekularbiologischer Ebene durch ein UV-Licht typisches Mutationsprofil bestätigt (Wong et al. 2015).

Ein weiterer Risikofaktor für ein MCC ist das Merkelzellpolyoma-Virus (MCPyV). Dieser Zusammenhang wurde erstmals 2008 beschrieben (Feng et al. 2008). Zwei Jahre später wurden MCPyV-kodierte T-Antigene um MCC-Zellen mit positivem immunhistochemischem Befund nachgewiesen. Allgemein wird in MCPyV-positive MCC und MCPyV-negative MCC unterschieden (Houben et al. 2010, Kassem et al. 2009).

Wie bei vielen malignen Tumoren, birgt eine krankheitsbedingte oder iatrogene Immunsuppression ein größeres Risiko sowohl für die Entwicklung eines MCC als auch für eine schlechtere Prognose (Brewer et al. 2012, Harms et al. 2016). Ebenfalls risikoe erhöhend ist eine Transplantation solider Organe (Lanoy et al. 2010). Für hämatologische Erkrankungen ermittelten Heath et al. ein bis zu 48-fach höheres Risiko einer MCC-Erkrankung und bei AIDS-Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit um mehr als den Faktor 20 (Lanoy et al. 2010, Schadendorf et al. 2017, Heath et al. 2008).

Obwohl die verschiedenen Ätiologiefaktoren in den letzten Jahren verstärkt untersucht wurden, ist die Pathogenese des MCC noch nicht vollständig verstanden. Einschließlich der Tatsache, dass die Ursprungszelle noch unklar ist (Schadendorf et al. 2017). Zu der Ursprungszelle des MCC gibt es verschiedene Theorien. Bislang hat sich die Wissenschaft noch nicht festlegen können. Namensgebend führte man das MCC ursprünglich auf die Merkelzelle zurück (Skelton et al. 1997). Die Tumorzellen haben zahlreiche morphologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Eigenschaften mit den Merkelzellen der Haut gemeinsam. Nach jahrzehntelangem wissenschaftlichen Diskurs wird den Merkelzellen seit 2009 vor allem die Koordination der Lichtreaktion der Haut zugeordnet (Maricich et al. 2009). Das Auftreten der Merkelzellen und des Merkelzellkarzinoms in unterschiedlichen Hautschichten spricht für eine andere Ätiologie. Aktuell geht die Forschung eher von einer Differenzierung aus pluripotenten Stammzellen aus (Narisawa et al. 2015). Seit einigen Jahren werden auch Vorläufer-B-Zellen als Ursprungszellen in Betracht gezogen. Basis der Prä-/pro-B-Zell-Hypothese sind neben mikroanatomischen und morphologischen Eigenschaften auch Genexpressionsmuster des MCC (Sauer et al. 2017). Diese These unterstützend haben Brewer et al. verschiedene

Untersuchungen angeführt, die in 27.1% untersuchter CLL-Patienten den MCPyV nachgewiesen sowie einen Zusammenhang zwischen MCPyV und lymphoiden Neoplasien festgestellt haben (Brewer et al. 2012).

Für die charakteristischen klinischen Eigenschaften des MCC existiert seit 2008 in Anlehnung an das „ABCDE“ des malignen Melanoms das Akronym „AEIOU“: asymptomatisch („A“) und schmerzlos, rasche Expansion („E“), immunsupprimierter („I“), älterer (older, „O“) Patient, Lokalisation in UV-exponierter Haut („U“) (Heath et al. 2008, Friedman et al. 1985, McGovern und Litaker 1992).

2.1.2 Klassifikation

Die klinische Stadieneinteilung des MCC bei Erstdiagnose erfolgt seit 2017 nach cTNM gemäß der 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die postoperative Stadieneinteilung soll nach der jeweils aktuellen pTNM Klassifikation der AJCC erfolgen (Harms 2017).

Wie die meisten bösartigen Tumoren, wird auch das MCC anhand einer international-einheitlichen Klassifikation im Rahmen des Stagings eingeteilt. Hierfür wird der TNM-Standard nach der UICC verwendet. Die TNM-Klassifikation zeigt die primäre und regionale Knotenausdehnung des Tumors sowie das Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen auf. Damit lässt sich die Erkrankung in drei Dimensionen beschreiben: T beschreibt das Primum, N die quantitative regionale Beteiligung von Lymphknoten und M gibt Auskunft über den Metastasenstatus (Lemos et al. 2010).

Lange koexistierten fünf verschiedene Stadieneinteilungen. Erst 2010 hat sich das AJCC auf eine auf dem TNM-Prinzip basierte Stagingmethode verständigt (Schadendorf et al. 2017).

Ein MCC bei Patienten mit Lymphknoten-positiven MCC-Charakteristika in Abwesenheit eines Primärtumors wird als unbekannter Primärtumor (Cancer-with-Unknown-Primary, CUP) bezeichnet. CUP-Patienten haben ein längeres Gesamtüberleben. 2016 wurden die AJCC-Richtlinien nochmals angepasst, dem CUP-Tumor wurde ein definiertes Stadium (IIIA) zugeordnet und die Definitionen der einzelnen Stadien wurden für eine größere prognostischen Aussagekraft überarbeitet (Harms et al. 2016, Vandeven et al. 2018).

Der Tumordurchmesser wird in Zentimetern angegeben und korreliert zusammen mit dem Infiltrationsstatus mit dem Wert von T. Das Primum wird in T1 bis T4 klassifiziert, wobei T1 einem maximalen Tumordurchmesser von ≤ 2 cm, T2 2-5 cm, T3 >5 cm und T4 einer Infiltration in das umliegende Weichteilgewebe oder in den Knochen entspricht. Die Angabe Tis kennzeichnet ein Merkelzell-Carcinoma-in-situ ohne invasives Wachstum, T0 das Fehlen des Primärtumors, beispielsweise bei Nachweis von Metastasen ohne auffindbares Primum. Tx wird verwendet, wenn der Tumordurchmesser, z.B. bei Inoperabilität, nicht angegeben werden kann (Becker et al. 2019).

Bei der N-Klassifikation gibt es zwei wesentliche Detektionsebenen, die als Kleinbuchstabe vor dem entsprechenden Ausprägungsgrad der regionalen Metastasierung stehen. So basiert der Befund bei klinischem Status (cN) auf klinischen Untersuchungen im Sinne von Inspektion und Palpation sowie auf den Ergebnissen der Bildgebung. Der pathologische (pN) Status setzt eine Feingewebsdiagnostik und damit eine Biopsie oder Adenektomie des entsprechend drainierenden Lymphabflussgebietes voraus. Ein klinischer N-Status sollte beim MCC immer pathologisch validiert werden. Daher sollte deshalb nach Abschluss des Stagings idealerweise jede klinische Einschätzung durch ein pathologisches Ergebnis ersetzt werden. Sind die Lymphknoten nicht beurteilbar, differenziert man zwischen klinisch (cNx) und histopathologisch (pNx) nicht untersucht bzw. ohne eindeutige Befundung.

Gibt es klinisch keinen Anhalt für eine regionale Metastasierung, lautet der Befund cN0. Entsprechend pN0, wenn nach pathologischer Überprüfung keine Tumorzellen im mikroskopierten Lymphstromgebiet zu finden sind.

Häufig besteht beim MCC schon klinisch ein Anhaltspunkt für regionale Metastasen (cN1). Dieser sollte pathologisch bestätigt werden. Sobald ein Lymphmetastasenbefund klinisch detektierbar ist, wird von „Makrometastasen“ gesprochen. Die entsprechende Bezeichnung ist N1b. Das p ist obsolet und entfällt.

Typisch für das MCC sind die sog. „Mikrometastasen“, die klinisch nicht greifbar sind (cN0), aber im Rahmen einer Wächterlymphknotenbiopsie oder der elektiven Lymphadenektomie diagnostiziert werden können. Diese Mikrometastasen werden mit N1a beschrieben. N2 bezeichnet In-Transit-Metastasen, Tumorabsiedlungen, die entweder zwischen Primärlokalisierung und Lymphabflussgebiet oder distal des Primums liegen (Becker et al. 2019).

Auch die Fernmetastasen werden nach ähnlichem Muster eingeteilt, wobei Mx eine mangelhafte Beurteilbarkeit angibt und M0 das Fehlen von Fernmetastasen. Die Fernmetastasierungsbezeichnung hängt von der Lokalisation ab. M1a deutet auf Fernmetastasen in der Haut hin, M1b darauf, dass Weichteilgewebe, Lymphknoten jenseits der regionalen Lymphknoten oder die Lunge betroffen sind. M1c bezeichnet Fernmetastasierung in andere Organsysteme (Lemos et al. 2010, Becker et al. 2019).

Tabelle 1: Pathologische Stadieneinteilung des Merkelzellkarzinoms (8. Edition AJCC)

Stadium	T	N	M
0	T _{is}	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2–3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1–4	N1a	M0
	T0	N1b	M0
IIIB	T1–4	N1b–3	M0
IV	T0–4	jedes N	M1a-c

2.1.3 Prognose

Für MCC-Tumoren werden 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I von 63%, im Stadium II von 35-55%, im Stadium III 27-40% und im Stadium IV von 14% angegeben (Schadendorf et al. 2017).

Ein Tumorbefall des Schildwächterlymphknotens (SLN) gilt als wichtigster Prognosefaktor und bringt eine deutlich schlechtere Prognose mit sich. Im Umkehrschluss bedeutet ein tumorfreier SLN-Befund eine größere Chance auf längeres Überleben (Harms et al. 2016).

Der horizontale Tumordurchmesser ist ein weiterer relevanter Faktor, der die Prognose ungünstig beeinflusst. Während bei Primärtumoren < 2cm die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66-75% liegt, sinkt diese bei Durchmessern von > 2cm auf 50-60%. Bei Metastasierung der Lymphknoten reduziert sich die fünfjährige Überlebensprognose auf 42- 52 %, beim Auftreten von Fernmetastasen auf 17 % - 18 % (Sridharan et al. 2016, Vandeven et al. 2018, Becker et al. 2017a, Lemos et al. 2010).

Weiterhin ist die Lokalisation des Primärtumors im Kopf/Hals-Bereich und am Rumpf, ein höheres Alter, männliches Geschlecht, Immunsuppression und ein Vitamin D-Mangel mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Rezidive treten beim MCC meist schon in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose auf und führen ebenfalls zu kürzerem Gesamtüberleben (Frohm et al. 2016, Fields et al. 2011).

Die Prognose-Relevanz des histologischen Subtyps (trabekulär, kleinzellig, intermediär) sowie des molekularbiologischen Merkelzellpolyomavirus-Befunds wird kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien zeigen, dass MCPyV-negative MCC mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Moshiri et al. 2017).

2.1.4 Diagnostik

Klinisch ist das Merkelzellkarzinom zu Beginn lange asymptomatisch. Der violett-blau-rötliche, noduläre Tumor weist typischerweise eine glänzende Oberfläche auf und ist durch ein schnelles Wachstum gekennzeichnet. Ulzerationen sind selten und werden meist erst im Spätstadium beobachtet (Goessling et al. 2002). Dies führt dazu, dass eine MCC-Diagnose selten klinisch gestellt wird (Vandeven et al. 2018).

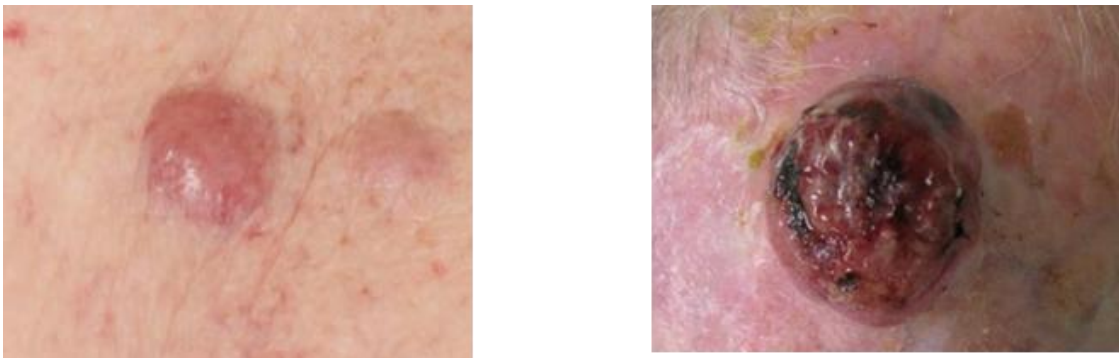


Abbildung 1: Typische MCC-Läsionen: Dorsal am Stamm (links) und an der Stirn (rechts)

Neben der Inspektion des Tumors umfasst die Erstuntersuchung die Inspektion des gesamten Hautorgans sowie die Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen (Becker et al. 2019).

Allgemein sollten Hautveränderungen, die in ihrer Dignität klinisch nicht eindeutig zuordenbar sind, biopsiert oder bevorzugt vollständig mit adäquatem Sicherheitsabstand exzidiert und mikroskopisch evaluiert werden (Haymerle et al. 2016). Die Schnittträger sollten tumorfrei sein. Ergibt die histologische Diagnose einen Verdacht auf MCC, ist dieser durch immunhistochemische Untersuchungen, z.B. auf Zytokeratin (CK20), zu validieren (Fried und Cerroni 2014).

Kontochristopoulos et al. untersuchte im Jahre 2000 die Marker-Optionen des MCC. Bei den untersuchten MCC-Präparaten zeigten vor allem die Neuronen-spezifische Enolase (NSE), Cytokeratin 20 (CK20), Cytokeratin 18 (CK18) und Chromogranin A (CgA) eine Farbreaktion. NSE erreichte die größte Sensitivität, erwies sich allerdings weniger spezifisch als CK20 (Kontochristopoulos et al. 2000). Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt die Verwendung von CK20 zur Abgrenzung gegen Melanome, Lymphome bzw. kutane Metastasen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen (Becker et al. 2019).

Bisher ist keine Konstellation serologischer Marker bekannt, die hinsichtlich Metastasierungsverlauf oder Prognose aussagekräftig ist (Gaiser et al. 2015). NSE und CgA treten weit verbreitet im Spektrum neuroendokriner Tumore auf und sind daher zu wenig spezifisch für die Diagnosevalidierung eines MCC (Blom et al. 2014).

Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik der drainierenden Lymphknoten erfolgt meist sonographisch, ggf. ergänzt durch eine CT/MRT. Aufgrund der frühen und oftmals auch okkulten lymphogenen Metastasierungen ist - trotz klinischer und bildgebender N0-Situation - eine Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB) angebracht (Harms et al. 2016). Die Inzidenz einer lymphogenen Metastasierung im Verlauf ist allerdings auch bei bioptisch-negativen Schildwächterlymphknoten mit 17% hoch. Als Erklärung wird eine hohe Anzahl falsch-negativer Ergebnisse der SLNB bei diesen Patienten genannt (Gunaratne et al. 2016). Daher wird bei Vorhandensein einer MCC-Läsion im Kopf-Hals-Bereich und mehreren drainierenden Sentinel-Lymphknoten direkt zur funktionellen Neck-Dissektion geraten (Timmer et al. 2016).

Für den Ausschluss von Fernmetastasen im Rahmen des Stagings erfolgt bevorzugt eine Ganzkörperausbreitungsdiagnostik mit Schnittbildverfahren. Im Falle einer hämatogenen Fernmetastasierung sind vornehmlich Haut und Weichteile sowie Knochen, Lunge, Leber, und

das Gehirn betroffen (Becker et al. 2017a). Bei fast 10 % der Patienten besteht bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung (Harms et al. 2016)

Ergänzend zur herkömmlichen Initialdiagnostik mit CT-Thorax/-Abdomen und MRT-Schädel wird eine Verwendung von PET-Verfahren empfohlen (Schadendorf et al. 2017, Becker et al. 2019). Insbesondere bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen zeigen 18F-FDG-PET/CT oder DOTATOC-PET/CT höhere Sensitivitäten und Spezifitäten als die einfache Computertomographie (Ricard et al. 2015, Poulsen et al. 2018).

2.1.5 Therapie

Laut Zwijnenburg et al. erfordert die MCC-Therapie ein multidisziplinäres Team, wenn möglich in einem Hauttumorzentrum (Zwijnenburg et al. 2021).

Primär erfolgt eine vollständige chirurgische Exzision des MCC mit Sicherheitsabstand. Anschließend ist für alle Tumorstadien eine strahlentherapeutische Behandlung in Betracht zu ziehen. Für fortgeschrittene MCC, welche operativ oder strahlentherapeutisch nicht mehr kurativ therapierbar sind, gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, die zur Verbesserung des rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens beiträgt. Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade ist einer Chemotherapie tendenziell überlegen. Weitere Therapieoptionen werden aktuell getestet. Bislang konnte für kein adjuvantes Therapieverfahren eine Verlängerung des fernmetastasenfreien bzw. Gesamtüberlebens gezeigt werden (Becker et al. 2019).

Chirurgische Therapie: Unabhängig von der Tumorgröße wird eine großzügige Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm empfohlen (Bichakjian et al. 2018, Tai 2013). Bei pathologischem Nachweis von malignen Zellen in den Schnitträndern erfolgt eine erneute erweiterte Exzision zur Erfassung von Lokalrezidiven (Bichakjian et al. 2018, Eisemann et al. 2014).

In Fällen, in denen eine Schonung des umliegenden Gewebes von Bedeutung ist, wird häufig auf die Mohs-Mikrochirurgie zurückgegriffen (Bichakjian et al. 2018, O'Connor et al. 1997). Die Verwendung von der auf Sicherheitsabstand-verzichtenden Chirurgie nach Mohs für MCC

über die Indikation der umstandsgeschuldeten Gewebeschonung hinaus, wird aufgrund des erhöhten Risikos für In-Transit-Metastasen kritisch betrachtet (Tai 2013).

Für Patienten, ohne klinischen Anhalt für Lymphknotenmetastasen, wird häufig schon gleichzeitig mit der primären chirurgischen MCC-Exzision eine Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB) empfohlen, um den mikroskopischen regionalen Lymphknotenstatus zu definieren (Bichakjian et al. 2018, Servy et al. 2016).

Patienten mit einem positiven SLNB-Befund sowie Patienten mit klinisch sicht- oder tastbaren Lymphknoten sollten sich einer vollständigen Lymphknotendissektion und je nach Befund einer Radiotherapie des Tumorbetts unterziehen (Bichakjian et al. 2018, Cassler et al. 2016). Eine umfangreiche retrospektive Studie zeigt, dass eine ausschließliche Lymphknoten-Dissektion zu einer kürzeren Gesamtüberlebensprognose führt als eine adjuvante Radiotherapie alleine oder in Kombination mit der Dissektion (Cramer et al. 2020).

Radiotherapie: Die Radiotherapie (RT) ist in verschiedenen Stadien der Krankheit in Betracht zu ziehen, entweder als adjuvante Behandlung zur Operation oder als palliative Behandlung bei inoperablen Fällen von MCC (Mortier et al. 2003, Veness und Howle 2015). In den meisten Studien hat die adjuvante RT die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Vergleich zur alleinigen Operation reduziert (Becker et al. 2017a). Laut Garneski et al. spricht der überwiegende Anteil von MCC-Patienten besser auf eine adjuvante RT als auf eine adjuvante Chemotherapie an (Garneski und Nghiem 2007).

Eine retrospektive Analyse von 6908 MCC-Patienten zeigte, dass Patienten, die eine adjuvante RT für MCC im Stadium I bzw. II erhielten, ein verbessertes Gesamtüberleben erreichten, verglichen mit denen, die nur eine Operation erhielten. Weder RT noch Chemotherapie waren jedoch mit einem Überlebensvorteil im Stadium III des MCC assoziiert (Bhatia et al. 2016b).

Bei Patienten, die aufgrund eines insgesamt schlechten Gesundheitszustands oder einer hohen Tumorlast nicht für chirurgische Eingriffe geeignet sind, sollte eine RT in Betracht gezogen werden, die zu einer langfristigen Tumorkontrolle führen kann (Mortier et al. 2003).

Außerdem werden kurze Bestrahlungszyklen verwendet, um Symptome, wie z.B. Schmerzen, Blutungen und Sekundärinfektionen bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem MCC zu lindern (Poulsen 2005). In den aktuellen Leitlinien findet dies allerdings keine Erwähnung

(Becker et al. 2019). Bei Patienten mit metastasiertem MCC wurde eine Einzelfraktions-Strahlentherapie eingesetzt, um die Tumorbelastung zu verringern und eine dauerhafte Linderung mit begrenzten Nebenwirkungen zu gewährleisten (Iyer et al. 2015).

Systemtherapie: Der Bedarf für neuartige, effektive Wirkstoffe für Patienten mit metastasierender oder rezidivierender Erkrankung ist groß. Von qualitativem Wert sind Präparate, die dauerhafte Reaktionen hervorrufen können und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweisen (Becker et al. 2019). Neben den multimodal eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren, Zytokinen und Kinase-Inhibitoren wurde auch der Therapieeffekt von Somatostatin-Analoga und innovativer T-Zell-Aktivierung untersucht.

(i) *Immun-Checkpoint-Inhibitoren*

CTLA-4, PD-1 und PD-L1 gehören zur CD28-Gruppe von Rezeptoren und Liganden, die als co-inhibitorische Moleküle auf der Oberfläche von Immunzellen funktionieren und so die Immunantwort bei einem entzündlichen Ereignis begrenzen (Schildberg et al. 2016). Üblicherweise sind diese in der Mikroumgebung des Tumors hochreguliert. Der positive Befund korreliert mit einer schlechten Prognose (Postow et al. 2015).

In einer 2016 veröffentlichten Studie zeigte erst der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab klinisch Wirksamkeit bei therapienaiven Patienten mit MCC im Stadium IIIB / IV (Nghiem et al. 2016). 2018 wurde in der Phase-II-Studie JAVELIN-Merkel-200 mit 88 Patienten mit MCC im Stadium IV nach vergeblicher Erstlinien-Chemotherapie nachgewiesen, dass der Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab andauernde Reaktionen erreicht (Kaufman et al. 2018). Avelumab wurde 2018 von der European Medicines Agency (EMA) in Europa und im gleichen Jahr durch die FDA in den USA zugelassen (Shirley 2018). Zu betonen ist, dass das klinische Ansprechen unabhängig vom Virusstatus und der PD-L1-Expression beobachtet wurde (Becker et al. 2019).

Nach adäquatem Ansprechen der Immuntherapie im metastasierten MCC wurden die Immuncheckpoint-Inhibitoren auch in der adjuvanten (Ipilimumab, Nivolumab, Avelumab) und neoadjuvanten (Nivolumab) Therapie getestet. Die Ergebnisse für Nivolumab waren laut Schadendorf et al. (2017) vielversprechend für weitere aktuell laufende prospektiv randomisierte Studien (Topalian et al. 2018, Schadendorf et al. 2017).

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse mit Pembrolizumab empfehlen Schadendorf et al. (2017), eine Immuntherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MCC in Erwägung zu ziehen (Schadendorf et al. 2017).

(ii) Zytokine

Interleukin (IL) 12, ein proinflammatorisches Zytokin, stimuliert die Produktion von Interferon(IFN)-Gamma durch natürliche Killer- und T-Zellen. IL-12 fördert auch die zellvermittelte Immunität und aktiviert die Antitumorreaktionen (Trinchieri 2003). 2020 wurden die Ergebnisse einer Pilotstudie präsentiert, um die gezielte intratumorale Abgabe des IL-12-Gens (IL12-Plasmid-DNA) mithilfe der Elektroporationstechnologie (EP) für das fortgeschrittene MCC zu bewerten (Bhatia et al. 2020). Eine anhaltende lokale Expression des IL12-Proteins und eine lokale Entzündung führten bei einigen Patienten zwar zu leichten systemischen Immunantworten, aber vor allem zu dem klinisch bedeutsamen Nutzen (Heller und Heller 2015).

(iii) Kinase-Inhibitoren

Es werden mehrere Rezeptorkinasen und / oder Liganden, wie PI3K / Akt, c-Kit, VEGF und PDGF, im MCC exprimiert. Aus den verschiedenen Fallberichten und Studien geht allerdings kein einheitlich wegweisender positiver Therapieeffekt für Rezeptor-Tyrosin-Kinasen hervor (Cohen und Tsai 2019).

(iv) Somatostatin-Analoga

Der Somatostatinrezeptor Typ 2 (sst2) wird in MCC-Tumoren exprimiert und kann als Ziel für die Bildgebung und Behandlung dienen (Buder et al. 2014). Trotz der präzisen Diagnostikmöglichkeiten mittels Somatostatin-Analoga, sind für die typische Therapie endokriner Tumoren noch keine zufriedenstellenden Neuerkenntnisse hinsichtlich des MCC herausgearbeitet worden. Lediglich ein Fallbericht eines sst2-exprimierenden MCC-Tumors bezeugt das Ansprechen auf die Behandlung mit Lanreotid (Fakiha et al. 2010). Octreotid wurde bereits im Rahmen einer Phase-2-Studie an Patienten mit metastasierten

neuroendokrinen Tumoren getestet und ergab keinen Überlebensvorteil (Di Bartolomeo et al. 1996).

(v) *Weitere innovative Therapiemöglichkeiten*

Studien haben die Eignung von adoptiven T-Zell-Therapien und GLA-SE (glucopyranosyl lipid adjuvantestable emulsion) als Therapieformen für das MCC untersucht. Die Ergebnisse bestätigen, dass v.a. die intratumoral applizierte G100-GLA-SE Therapieform gut toleriert wird, indem sie entzündliche Veränderungen in der Tumor-Mikroumgebung begünstigt, sodass T-Zellen aktiviert werden und die lokale Tumorsuppression funktioniert (Bhatia et al. 2016a).

(vi) *Chemotherapie*

Das MCC wird als chemotherapiesensibler Tumor angesehen, aber die erreichte Wirkung ist selten länger andauernd. Eine adjuvante Chemotherapie wurde mit erhöhter Morbidität, einer Resistenz gegen Chemotherapie bei Wiederauftreten, einer verminderten Lebensqualität und einer Unterdrückung des Immunsystems in Verbindung gebracht, jedoch ohne eindeutigen Nutzen. Daher wird diese Therapieform in internationalen Leitlinien nicht empfohlen (Bichakjian et al. 2018, Bhatia et al. 2016b, Cassler et al. 2016, Iyer et al. 2016).

Trotz Chemotherapie treten üblicherweise innerhalb von 4 bis 15 Monaten Rezidive auf und nur wenige Studien weisen einen Überlebensvorteil nach (Bichakjian et al. 2007, Poulsen et al. 2003, Poulsen et al. 2006). Die Chemotherapie ist der Behandlung von metastasiertem MCC (Stadium IV) vorbehalten. Es gibt eine wachsende Meinung, dass sie hauptsächlich zur Linderung von Symptomen indiziert ist (Miller et al. 2009, Lebbe et al. 2015).

Zu den häufig verwendeten Therapien gehören Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid und Topotecan (Miller et al. 2013). Die existente Literatur zu MCC erlaubt keine eindeutige Beurteilung, ob chemotherapeutische Therapien das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung verbessern (Bichakjian et al. 2018). Es gibt bislang keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit der verschiedenen Chemotherapien verglichen haben (Becker et al. 2019).

Eine Chemotherapie ist häufig mit einer anfänglichen Tumorregression verbunden, die Überlebensdauer beträgt jedoch im Allgemeinen weniger als 10 Monate und die Patienten weisen ausgeprägte Nebenwirkungen auf (Iyer et al. 2016, Becker et al. 2017b).

2.1.6 Nachsorge

Die Nachsorge wird bei den MCC in den ersten zwei Jahren vierteljährlich und ab dem dritten Jahr halbjährlich empfohlen. Dabei erfolgt über die klinische Untersuchung hinaus stets eine Sonographie der Lymphknoten. Einmal jährlich erhalten Patienten ohne nodale Metastasierung eine Schnittbildgebung. Patienten mit Lymphknotenmetastasen-Befunden erhalten die schnittbildgebende Untersuchung bei jedem Termin (Becker et al. 2019).

2.2 Malignes Melanom

Das Maligne Melanom (MM) ist für die Mehrheit der durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich, obwohl es weniger als 5 % aller Hautkrebsfälle ausmacht, und hat unbehandelt eine fatale Prognose.

2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die berichtete Inzidenz des kutanen MM variiert stark nach geografischer Region. Im Jahr 2012 differierten die Inzidenzwerte je 100.000 Einwohner von 0,2 pro Jahr in Südostasien bis 35,8 pro Jahr in Neuseeland. In der EU wurden ca. 10,2 Maligne Melanome und in Nordamerika 13,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr ermittelt (Schadendorf et al. 2018). Roesch und Berking (2020) bezeichnen das MM als den Tumor mit der am „schnellsten ansteigenden Inzidenz“. Das Lebenszeitrisiko an einem MM zu erkranken, ist in den letzten Jahrzehnten drastisch gestiegen. Lag das Risiko 1960 noch bei ca. 1:600, ist es heute mit 1:53 mehr als zehnmal so hoch (Roesch und Berking 2020). Das 2008 in Deutschland verpflichtend eingeführte Hautkrebsscreening-Programm führte zu einer sprunghaften Zunahme bei der ambulanten Detektion von Melanomen. Im Rahmen dessen haben Frauen und Männer ab 35 Jahren alle 2

Jahre Anspruch auf eine Untersuchung des gesamten Hautinteguments durch einen entsprechend fortgebildeten Arzt (Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2017).

Das MM machte 2014 in Deutschland bei Männern ca. 4,4 % und bei Frauen ca. 4,5 % aller Krebsneuerkrankungen aus, Frauen und Männer sind etwa gleich stark betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich geschlechtsspezifisch und lag im Jahr 2014 für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 67 Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2017, Kaatsch et al. 2019).

Die Ätiopathogenese des MM wird von exogenen und endogenen Risikofaktoren beeinflusst. Ein wesentlicher exogener Risikofaktor ist UV-Strahlung, sowohl durch natürliches Sonnenlicht, als auch durch künstliche Strahlung wie in Solarien (Gandini et al. 2016). Dabei ist die kumulative UV-Dosis meist nicht entscheidend ursächlich, sondern viel mehr erhöhen intermittierend hohe UV-Dosen mit daraus resultierenden Sonnenbränden auf ungebräunter Haut im Kindesalter das Risiko für die Entstehung eines MM (Gandini et al. 2005).

Eine hohe Anzahl von Pigmentmalen und dysplastischen Nävi, helle Haare, helle Haut, helle Augenfarbe und die Ausbildung von Sommersprossen sind endogene Risikofaktoren für ein MM (Tucker 2009). Patienten mit Verwandten ersten Grades mit MM sind ebenfalls einem größeren Risiko ausgesetzt. Schließlich erhöht eine vorangegangene Melanomerkrankung das Risiko für ein rezidivierendes Auftreten (Zentrum für Krebsregisterdaten, Kaatsch et al. 2017).

Sowohl exogene als auch endogene Faktoren führen zu einer Entartung der Zellen im melanozytären System. Welche Zelle dabei als Ursprungszelle dient, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Es kommen reife Melanozyten und deren Vorstufen, wie z.B. Melanoblasten, oder aber epidermale Stammzellen, in Frage. Mit der Entartung der Zellen in maligne Melanomzellen kommt es zu Störungen in den Signaltransduktionswegen, die das invasive Wachstum, die autonome Zellproliferation und das verbesserte Zellüberleben der Tumorzellen ermöglichen (Roesch und Berking 2020). Außerdem modulieren die entarteten Tumorzellen das Immunsystem. Durch die Expression von PD (programmed cell death proteine)-L1 und PD-L2 sind sie in der Lage, aktivierte T-Lymphozyten zu hemmen und sich so vor der Immunantwort des Körpers zu schützen (Schadendorf et al. 2018).

2.2.2 Klassifikation

Seit Januar 2017 erfolgt die Klassifikation des MM entsprechend der achten Fassung der AJCC-Kriterien. Im TNM-System der AJCC wird die Dicke des Primärtumors mit oder ohne Ulzeration (T), der Befall regionärer Lymphknoten (N) und das Bestehen von Fernmetastasen (M) berücksichtigt (Keung und Gershenwald 2018).

Die Tumordicke nach Breslow wird in T1 bis T4 unterteilt (Breslow 1970). T1 entspricht dabei einer Tumordicke von <1 mm, T2 >1 - 2 mm, T3 >2 - 4 mm und T4 >4 mm. Zusätzlich zu der nominalen Sortierung folgt eine Einteilung in a und b. Für flache Tumore (T1) von weniger als 0,8 mm Dicke bezeichnet der Zusatz „a“, dass der Primärtumor keine Ulzerationen aufweist, während der Buchstabe „b“ eine Ulzeration kennzeichnet. Außerdem gehören Primärtumoren zwischen 0,8 und 1 mm Dicke unabhängig von ihrem Ulzerationsstatus (mit oder ohne Ulzerationen) in diese Kategorie T1b. In den Klassifikationseinheiten T2, T3 und T4 deutet der Zusatz „a“ auf das Fehlen von Ulzerationen, der Zusatz „b“ auf das Vorhandensein von Ulzerationen hin. Ein Melanoma in situ ohne invasives Wachstum wird mit Tis gekennzeichnet. T0 beschreibt das Fehlen eines Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, beispielsweise bei Lymphknotenmetastasen ohne auffindbares Primum. Tx wird verwendet, wenn keine Aussage über die Tumordicke getroffen werden kann (Gershenwald et al. 2017, Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Der N-Status in der Klassifikation informiert über die Ausbreitung der regionalen Metastasierung, sowohl im Lymphabflussgebiet als auch über die Ausbreitung regionärer Satellitenmetastasen, Mikrosatellitenmetastasen oder In-transit Metastasen. N1 entspricht einem betroffenen Lymphknoten, N2 zwei bis drei Lymphknoten und N3 vier oder mehr als vier betroffenen regionären Lymphknoten. Um zwischen der Intensität und Art der lymphogenen Metastasierung zu unterscheiden, wird auch hinter den Lymphknotenstatus ein Buchstabe gestellt. Klinisch okkulte Metastasen (nur mikroskopisch nachweisbar) werden mit „a“ gekennzeichnet. Klinisch nachweisbare Metastasen, die also auch makroskopisch detektierbar sind, werden mit „b“ beschrieben. Mikrosatellitenmetastasen, Satellitenmetastasen und In-transit Metastasen entsprechen dem Zusatz „c“ (Gershenwald et al. 2017).

Fernmetastasen werden in M0 bis M1d unterteilt. Dabei entspricht M0 dem Fehlen von Fernmetastasen. M1a weist auf Fernmetastasen in der Haut, in den Weichteilgeweben

einschließlich Muskelgewebe oder in Lymphknoten jenseits der regionären Lymphbahnen hin. M1b kennzeichnet Lungenmetastasen. M1c bedeutet weitere Fernmetastasierungen in Organe außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS). Entsprechend wird der Fernmetastasenstatus ab der Involvierung des ZNS mit M1d dokumentiert. Weiterhin beschreiben die Zusätze 0 oder 1 hinter den Fernmetastasierungen normwertige Werte der Laktatdehydrogenase bzw. erhöhte Laktatdehydrogenasewerte (Gershenwald et al. 2017).

Wie Tabelle 2 zeigt, klassifizieren die TNM-Spezifikationen die MM-Stadien.

Tabelle 2: Klinische Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (AJCC 2016)

Stadium	T	N	M
0	T _{is}	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	jedes T	≥N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

2.2.3 Prognose

Das gestiegene wissenschaftliche Verständnis der immunologischen Vorgänge beim MM hat dazu geführt, dass sich die Therapie des MM in den letzten Jahren verändert und sich in der Folge die Überlebensprognose signifikant verbessert hat, indem das Verhältnis von Inzidenz und Mortalität stark in Richtung der Inzidenz verschoben wurde (Zentrum für Krebsregisterdaten 2017). Während Pollack et al. 2011 noch über ein 5-Jahres-Überleben über alle Stadien von 87,7% - 90,1% berichten, steigt dieser Wert bis 2019 bei Kaatsch et al. auf 91% - 93% an (Pollack et al. 2011, Kaatsch et al. 2019). Für das Stadium IIC geben Balch et al. im Jahr 2009 53% an und 2020 nennen Bajaj et al. ca. 71% (Balch et al. 2009, Bajaj et al. 2020). Das Gesamtüberleben ist unter anderem von den erwähnten organischen bzw. genetischen, umweltbezogenen und behavioralen Risikofaktoren abhängig. Die TNM-basierte Klassifikation des AJCC ermöglicht die evidenzbasierteste Prognose.

In 13,4% aller Melanomfälle kommt es zu einem Rezidiv binnen zwei Jahren (Von Schuckmann et al. 2019).

2.2.4 Diagnostik

Grundlage für eine erfolgreiche Diagnostik ist die sorgfältige Inspektion des gesamten Integuments des Patienten unter Einbezug der angrenzenden Schleimhäute. Die Sensitivität erfahrener Dermatologen beträgt dabei ca. 60%. Um die Sensitivität zu verbessern, sollte an den betroffenen Hautarealen eine Dermatoskopie durchgeführt werden, um Einblicke in die obersten Hautschichten der Patienten zu erhalten (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Kittler et al. (2002) konnten beweisen, dass die Sensitivität damit signifikant erhöht werden kann, ein MM klinisch zu diagnostizieren (Kittler et al. 2002).

Ergänzend kann die sequenzielle digitale Dermatoskopie (SDD) herangezogen werden. So können Pigmentläsionen, die initial keinen Malignitätsverdacht aufweisen, digital gespeichert und Veränderungen im zeitlichen Verlauf besser beurteilt werden. Der größte Vorteil liegt in der effizienten Detektion von Frühstadien (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Für Risikopatienten eignet sich die Ganzkörperphotographie zur Früherkennung von MM. Für eine MM-Diagnostik bestehen noch weitere technische Möglichkeiten (konfokale Laserscanmikroskopie, Multiphotonenlasertomographie, optische Kohärenz-Tomographie), die ergänzend Anwendung finden (Eigentler et al. 2017).

Seit Einführung des Hautkrebscreeningprogramms 2008 haben alle in Deutschland gesetzlich Krankenversicherten ab 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf ein Hautkrebs-Screening. Dabei wird das komplette Integument des Patienten auf mögliche Hautkrebsläsionen von speziell ausgebildeten Ärzten untersucht (Eigentler et al. 2017). Zusätzlich wird Patienten zu regelmäßigen Selbstkontrollen der Pigmentmale unter Verwendung des ABCDE-Schemas (A=Asymmetrie, B=Begrenzung, C=Farbe, D=Durchmesser, E=Elevation) geraten und bei suspekten Auffälligkeiten einen Arzt aufzusuchen (Titus et al. 2013).



Abbildung 2: Typische Läsion des Malignen Melanoms im Stadium IIC am Stamm

Besteht ein klinischer Verdacht auf ein MM, sollte das Karzinom mit kleinem Sicherheitsabstand komplett exzidiert und histopathologisch untersucht werden. Dieses ermöglicht die Bestimmung des histologischen Subtyps und eine TNM-Klassifikation des Tumors. Nach pathologischem Nachweis eines MM sollte mit einem größeren Sicherheitsabstand nachreseziert werden (Gershenwald et al. 2017, Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Seit der aktuell-gültigen AJCC-Klassifikation von 2009 findet das Clark-Level, als Maß für die Eindringtiefe des Primoms, dort keine Berücksichtigung mehr (Leitlinie MM 2020).

Nachfolgend der Inspektion des gesamten Integuments inklusive der angrenzenden Schleimhäute und der Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen erfolgt eine initiale Ausbreitungsdiagnostik mittels Sonografie der Lymphknoten und der labordiagnostischen Ermittlung der Tumormarker S100 (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Ab einer Tumordicke von $>1,0$ mm empfehlen die diagnostischen Leitlinien eine Sonografie des Lymphabflussgebietes und eine Wächterlymphknotenbiopsie. Die Ergebnisse ermöglichen die N-Klassifikation auf dessen Grundlage das weitere therapeutische Procedere geplant werden kann (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Da die Rate der positiven Wächterlymphknotenbefunde stark mit der Tumordicke des Primärtumors korreliert, lässt sich die Indikation für die Intervention anhand der Tumordicke stellen (Wagner et al. 2000a). Die Melanom-Leitlinie von 2020 empfiehlt bei weiteren Risikofaktoren für einen positiven Wächterlymphknoten, wie z.B. ein junges Patientenalter (<40 Jahre), Ulzerationen, oder hohe

Mitoseraten, die Wächterlymphknotenbiopsie bereits ab einer Tumordicke von 0,75 mm durchzuführen (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Ab Stadium IIC des Primums oder bei klinischem Verdacht auf Fernmetastasen werden ergänzende Diagnostikverfahren, wie Lymphknoten- und Abdomensonografie sowie Schnittbildverfahren (PET, CT oder PET-CT), eingesetzt. Zum Nachweis von eventuellen Knochenmetastasen wird eine Skelettszintigraphie, bei Verdacht auf Gehirnetastasen eine Schädel-MRT empfohlen (Hoge und Schadendorf 2017).

Der Bestimmung von Laktatdehydrogenase (LDH) und S100 im Blut kommt eine besondere Rolle zu. LDH ist ein prognostischer Parameter mit geringer Spezifität. Im fortgeschrittenen Stadium des MM ist die LDH Teil der M-Klassifikation des AJCC. Erhöhte LDH-Werte im fernmetastasierten Stadium korrelieren mit einem schlechteren Gesamtüberleben (Agarwala et al. 2009). Das Kalzium-bindende Protein S100 gilt als immunhistochemischer Marker für das Melanom. Bei hohen S100-Konzentrationen im Serum der Patienten mit höheren Tumorstadien wurde die Verwendung von S100 als klinischer Verlaufparameter in Erwägung gezogen. In dieser Hinsicht sind dem S100 andere Tumormarker mit größerer prognostischer Aussagekraft, wie z.B. das Melanoma-inhibitory Protein (MIA) oder lösliche NKG2D-Liganden, überlegen (Tas et al. 2004, Paschen et al. 2009).

Für die bildgebende Detektion von Metastasen hat die Sonografie der drainierenden Lymphknotengebiete die größte Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik von regionären Lymphknotenmetastasen. Für die Diagnostik von Fernmetastasen weist die PET-CT die höchste Sensitivität und Spezifität auf (Xing et al. 2011).

Ab Stadium IIIB sollte eine molekularpathologische Diagnostik des Tumormaterials auf BRAF-, NRAS- und c-kit-Mutationen erfolgen. Die BRAF-Mutation ist in 50 - 60% der Fälle zu finden und damit die häufigste, gefolgt von der NRAS-Mutation mit 15% (Davies et al. 2002, Colombino et al. 2012). Im Rahmen einer Stufendiagnostik wird zunächst auf eine BRAF-Mutation getestet und erst bei negativem Ergebnis ein NRAS-Mutationsstest durchgeführt, da beide Mutationsarten nicht gleichzeitig vorkommen. Bei ca. 5% der akralen und mukosalen Melanome lässt sich die c-kit-Mutation finden (Eigentler et al. 2017).

2.2.5 Therapie

Primär wird der Primärtumor radikal exziiert. Bei Inoperabilität oder R1/R2-Resektion sollte die Exzision um eine Strahlentherapie ergänzt werden. In höheren Stadien werden verschiedene Systemtherapien eingesetzt (Eigentler et al. 2017, Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Operative Therapie: Sofern klinisch ein Verdacht auf ein MM besteht, sollte vornehmlich eine Primärexzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von wenigen Millimetern erfolgen (Tronnier et al. 1997). Je nach Tumordicke nach Breslow soll bei einer Tumordicke ≤ 2 mm mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm und bei einer Tumordicke $> 2,01$ mm mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm nachreseziert werden (Eigentler et al. 2017). Die Empfehlung der weiten Exzision (2 cm) wurde von Hanna et al. (2021) metaanalytisch auf Notwendigkeit geprüft und kein signifikanter Unterschied zwischen engen (1cm) und breiten Exzisionsrändern (2 cm) hinsichtlich Rezidiven, Metastasierung oder Gesamtüberlebenszeiten festgestellt (Hanna et al. 2021). Bei tiefen Tumoren bis zur Muskulatur sollte das infiltrierte Gewebe entfernt werden. Eine zusätzliche Exzision der Faszie bedeutet allerdings keinen Vorteil für die Rezidivraten oder das Gesamtüberleben (Kenady et al. 1982).

Bei fortgeschrittenem und metastasiertem Stadium sollten lokoregionäre kutane Metastasen ebenfalls operativ entfernt werden, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Besteht ein eindeutiger monographischer Verdacht auf eine lymphogene Metastasierung oder ein positiver Wächterlymphknotenbiopsiebefund, wird eine therapeutische Lymphadenektomie im Abflussgebiet des Tumors empfohlen. Eine komplette Lymphknoten-Dissektion ist vom Metastasendurchmesser abhängig und ist bei Patienten mit Metastasen $>1,0$ mm geboten. Zuvor sollte eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik mittels Lymphknotenultraschall oder PET-CT stattfinden, gegebenenfalls ergänzt um eine Lymphabflussszintigraphie vor der Operation (Deutsche Krebsgesellschaft 2020, Eigentler et al. 2017).

Radiotherapie: Eine adjuvante Radiotherapie im Anschluss an die Lymphadenektomie wird bei besonders umfangreichem Befall empfohlen. Indikationen hierfür sind z.B. >2 befallene Lymphknoten, Kapseldurchbruch, ein lymphogenes Rezidiv oder Lymphknotenmetastasendurchmesser > 3 cm (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Die Rezidivwahrscheinlichkeit in der entsprechenden Lymphknotenregion bei Patienten mit einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie reduziert sich um 40% im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Strahlentherapie. Die adjuvante Radiotherapie bei Patienten nach erfolgter Lymphadenektomie hatte keinen Einfluss auf deren Gesamtüberleben (Henderson et al. 2015).

Die Strahlentherapie kann weiterhin zur lokalen Tumorkontrolle eines fortgeschrittenen Melanoms genutzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Systemtherapie: Die verschiedenen Systemtherapien beim MM sind aktuell häufig Forschungsgegenstand. So hat sich die adjuvante medikamentöse Therapie für Patienten im Stadium II bis III in den letzten Jahren stark verändert (Garbe et al. 2011).

Vor allem Checkpoint-Inhibitoren (Immuntherapie) und Kinase-Inhibitoren (zielgerichtete Therapie) bestimmen die neuen Therapiekonzepte des Melanoms. Nach vielen positiven Studienergebnissen haben sich die Kombinationstherapien in den vergangenen Jahren schnell etabliert. Um eine Zulassung zu ermöglichen wird in der Leitlinie von 2020 der Bedarf für umfangreiche Untersuchungen der Nebenwirkungsprofile der Immuncheckpoint-Inhibitoren geäußert (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

(i) *Immun-Checkpoint-Inhibitoren*

Seit Dezember 2018 ist für Patienten im Stadium III mit Lymphknotenbeteiligung und Zustand nach vollständiger Resektion eine adjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren zugelassen. Luke et al. (2020) zeigen für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (Luke et al. 2020). Alternativ steht Nivolumab, ebenfalls monoklonaler Antikörper gegen PD1, zur adjuvanten Therapie im Stadium III zur Verfügung. Nivolumab darf auch im Stadium IV adjuvant nach Resektion eingesetzt werden. Im Rahmen der Checkmate 238-Studie für Patienten in den resezierten Stadien IIIB, IIIC oder IV zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben für Nivolumab-Patienten (70,5%) gegenüber dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab (60,8%) (Weber et al. 2017).

Auch bei Inoperabilität oder einer Vielzahl einzelner In-Transit- oder Satelliten-Metastasen kann eine Antikörpertherapie mit Pembrolizumab oder Nivolumab oder alternativ mit Ipilimumab begonnen werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

(ii) Kinase-Inhibitoren

BRAF-mutierte Patienten werden gesondert betrachtet und behandelt. Den Patienten mit MM in Stadium III (A-D) und BRAF-Mutation steht seit August 2018 die adjuvante Kombinationstherapie von einem BRAF-Kinase-Inhibitor (Dabrafenib) und einem MEK-Inhibitor (Trametinib) zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieser adjuvanten Therapie wurde in mehreren Studien nachgewiesen. So zeigen Long et al. ein verbessertes progressionsfreies Überleben und ein verbessertes Gesamtüberleben gegenüber einer Placebogruppe. Weiterhin ein längeres fernmetastasenfreies Überleben in der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie Dabrafenib und Trametinib (Long et al. 2015, Long et al. 2017, Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Ähnlich wird auch den Stadium IV Melanom-Patienten abhängig vom BRAF-Mutationsstatus eine primäre palliative Systemtherapie mit der Kombination von BRAF-Kinase-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren angeboten (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Neben der genannten Kombination von Dabrafenib und Trametinib, erwiesen sich auch Vemurafenib mit Cobimetinib und Encorafenib mit Binimetinib als geeignet (Cosgarea et al. 2017, Long et al. 2015). Das mittlere progressionsfreie Überleben der Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib beträgt 9,9 Monate und ist der Dabrafenib/Trametinib-Therapie unterlegen (Larkin et al. 2014). Im Rahmen der COLUMBUS-Studie wurden für die Kombinationstherapie aus Encorafenib und Binimetinib ein mittleres progressionsfreies Überleben von 14,9 Monaten bei verhältnismäßig geringen Nebenwirkungen ermittelt (Dummer et al. 2018).

(iii) Chemotherapie

Die Chemotherapie z.B. mit Dacarbazin wird erst im fernmetastasierten Stadium des MM als Dritt- oder Viertlinientherapie nach Versagen der immunologischen bzw. zielgerichteten Therapien angewendet, da in den nicht-fernmetastasierten Stadien kein Vorteil im Gesamtüberleben besteht (Veronesi et al. 1982, Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

(iv) Interferone

Eine von Garbe et al. 2011 veröffentlichte Metanalyse zeigt ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben von Patienten unter Interferontherapie gegenüber Patienten ohne adjuvante Interferontherapie (Garbe et al. 2011). Bis Januar 2020 konnte eine Interferontherapie für Patienten im Stadium II angeboten werden (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Aufgrund der Überlegenheit innovativer und nebenwirkungsärmerer Medikamente hat sich der Hersteller Roche entschieden, das gängige Präparat Roferon-A vom Markt zunehmen (Pharmazeutische-Zeitung 2019). Die S3-Leitlinie von Juli 2020 verweist auf die häufigen Nebenwirkungen der Interferone, führt sie allerdings weiterhin als adjuvante Therapie der Stadien IIA, IIB und IIC auf (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

2.2.6 Nachsorge

Die Nachsorge wird stadienabhängig in verschiedenen Abständen und in unterschiedlichem Umfang empfohlen. Patienten mit MM im Stadium IIC sollten über 5 Jahre alle 3 Monate vorstellig werden und neben der körperlichen Untersuchung auch eine lokoregionäre Lymphknoten-sonographie (ab dem 4. Nachsorgejahr statt vierteljährlich nur noch halbjährlich empfohlen) und eine laborchemische Bestimmung des Tumormarkers S100 erhalten. Außerdem wird ab dem Stadium IIC halbjährlich zu einer Schnittbildgebung (Ganzkörper-MRT oder CT) in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung geraten (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

2.3 Studienlage zum Vergleich von Merkelzellkarzinomen und Melanomen

Seit etwa 15 Jahren nimmt die Anzahl der publizierten Studien zum MCC stetig zu. Die neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Epidemiologie und Ätiopathogenese, der Formulierung adäquater Klassifikationssysteme, der Entwicklung von diagnostischen Empfehlungen und der sich anschließenden therapeutischen Leitlinien ermöglichen einen strukturierteren und vor allem einheitlicheren Umgang mit dem seltenen malignen Hautkrebs. Dem gegenüber besteht für das Maligne Melanom jahrzehntelange klinische Erfahrung. Dermatoonkologische Expertise zum MM ist sowohl im akademischen als auch peripher-ambulanten Setting vorhanden. Melanomspezifische Fortbildungen sind seit der Einführung des kassenvertraglich geregelten Hautkrebscreenings auch für niedergelassene Dermatologen unerlässlich (Grabowski et al. 2008).

Bei der Inzidenzentwicklung zeigt sich beim MCC ein signifikant größeres Wachstum als beim Malignen Melanom. Von 1986 bis 2001 erhöhte sich die MCC-Inzidenz jedes Jahr um mehr als 8%. Demgegenüber stieg die Anzahl jährlich diagnostizierter Melanome um 3% pro Jahr (Hodgson et al. 2005). Diese Entwicklung hat das MCC verstärkt in den wissenschaftlichen Fokus gerückt und beförderte Untersuchungen zu Gemeinsamkeiten mit dem MM.

In zwei umfangreichen amerikanischen Studien im Zeitraum 1999-2008 wurden MCC und Maligne Melanome vom California Cancer Registry sowie vom SEER-Programm vergleichend gegenübergestellt. Im Fokus der Untersuchung des California Cancer Registry stand die Geschlechtsverteilung (MCC 63% vs. MM 57%), das Diagnose-Alter (MCC-Patienten sind älter als MM-Patienten), die Prädispositionsstellen (ein MCC findet sich eher im Kopf-Hals-Bereich, das MM eher in der Region des Stamms) sowie die 10-Jahres-Überlebensraten (MCC 17,7% vs. MM 61,3%) der zwei Hauttumore (Grabowski et al. 2008). Im Rahmen des SEER-Programms wurden neben den epidemiologischen Eigenschaften auch die Risikofaktoren vergleichend untersucht (Miller et al. 1999). In beiden Studien wurden Daten zu den prognoserelevanten Faktoren Alter und Geschlecht erhoben, allerdings deren Einfluss auf das kumulative Überleben des Merkelzellkarzinoms und des Malignen Melanoms nicht weiter untersucht. Außerdem wurde für beide Hautkrebsarten der signifikante Einfluss von UV-Exposition auf die Onkogenese beschrieben, eine Assoziation im Sinne einer Kovariate bei der vergleichenden Überlebenszeitanalyse hat aber nicht stattgefunden.

Brenner et al. untersuchten 2001 das Auftreten von weiteren Neoplasien beim MCC. Dabei wurden zwischen NMSC und weiteren Neoplasien nicht differenziert. Die Inzidenz der Zweitneoplasien wurde univariat auf signifikanten Einfluss auf das Überleben analysiert. Brenner et al. (2001) berichten, dass MCC-Patienten mit einer weiteren präsenten malignen Erkrankung eine signifikant größere Mortalität (65%) im Vergleich zu MCC-Patienten mit MCC als einziger Krebserkrankung (40%) zeigen (Brenner et al. 2001).

Im Jahre 2018 publizierten Stang et al. ihre Beobachtungen zur auffällig starken Prävalenz von sowohl MCC als auch MM in Äquatornähe sowie zu den je nach Lebensort verschiedenen betroffenen Körperseiten. Sie stellen eine Korrelation zwischen UV-Strahlung, betroffener Körperregion und dem Alter der Patienten her. Da der Kopf am meisten dem Sonnenlicht ausgesetzt ist, finden sich bei älteren MCC-Patienten dort vermehrt die Primärtumoren (Stang et al. 2018).

2011 beschreiben Paulson et al. eine signifikante Häufung von Merkelzellkarzinomen und Melanomen auf der linken Körperseite. Die Wissenschaftler erklären dies u.a. mit einer bis zu fünfmal größeren UV-Belastung des linken Arms gegenüber des rechten während des Autofahrens. Diese Studie unterstreicht damit die UV-pathologische Genese (Paulson et al. 2011).

Goh et al. (2016) konnten zeigen, dass MCPyV-negative MCCs eine hohe Mutationslast somatischer Einzelnukleotidvarianten (SSNVs) mit typischer UV-Signatur aufweisen. Davon konnte ein Median von 66% der SSNVs pro MCPyV-negativem MCC der Signatur 7 zugeordnet werden, die typischerweise auf UV-Exposition zurückzuführen ist. Um zu zeigen, dass diese Zahl für andere UV-induzierte Krebsarten vergleichbar wäre, stellten Goh et al. durch eine ähnliche Analyse des Melanoms fest, dass 69% der SSNVs im Melanom durch die UV-Signatur erklärt werden können. Diese Werte bei virusnegativen Tumoren waren signifikant höher als bei MCPyV-positiven MCCs, bei denen die UV-Signatur überhaupt nicht vorhanden war (Median von 0% der SSNVs pro MCPyV-positivem MCC) und erlaubt den Rückschluss, dass UV-Strahlung von größerer Bedeutung für MCPyV-negative als für viruspositive MCC ist. Darüber hinaus fanden Goh et al. heraus, dass virusnegative MCCs mehr Tumorneoantigene enthalten als Melanome oder nichtkleinzellige Lungenkrebserkrankungen. Zwei Krebsarten, bei denen eine Blockade des Immun-Checkpoints dauerhafte klinische

Reaktionen hervorrufen kann. Zusammen unterstützen diese Daten die Verwendung von Immuntherapien für virusnegative MCCs (Goh et al. 2016).

Die Studie von Brewer et al. vergleicht das Gesamtüberleben beider Hautkrebsarten bei hämatologischen Erkrankungen. MCC- wie auch MM-Patienten, die anamnestisch eine Chronisch Lymphatische Leukämie oder ein Non-Hodgkin-Lymphom aufwiesen, zeigen ein signifikant schlechteres Überleben (Brewer et al. 2012).

Zusammenfassend wurde das MCC mehrfach dem malignen Melanom gegenübergestellt. Dabei wurden vor allem die Risikofaktoren wie Geschlecht und Alter der Patienten, Zeichen einer chronischen UV-Strahlungsexposition oder direkt die Häufigkeit von NMSC untersucht. Bislang existiert keine überlebenszeitanalytische Arbeit zum MCC, die den Einfluss von NMSC und nicht dermatologischen Zweitmalignomen auf das Überleben untersucht.

3 Ziele der Arbeit

Das Merkelzellkarzinom zeichnet die hohe Aggressivität und Mortalität aus. Aufgrund seiner Seltenheit ist es bislang vergleichsweise wenig untersucht. Jedoch zeigt diese maligne Tumorentität die am stärksten wachsende Inzidenz aller Hautkrebsarten. Es ist daher von hoher Relevanz, das Verständnis des MCC durch die Identifizierung von prognostischen Determinanten zu erhöhen, um passendere Behandlungen und Follow-Up Strategien in der Zukunft zu ermöglichen. Diese Arbeit will hierzu einen Beitrag leisten und hat drei wesentliche Ziele:

1. Zum einen sollen die klinischen und pathologischen Parameter des MCC am Hauttumorzentrum Jena erhoben und dem aktuellen Forschungsstand gegenübergestellt werden. Dabei soll auch der Krankheitsverlauf in Bezug auf Rezidiventwicklung, Metastasierung und dem Auftreten weiterer Neoplasien herausgearbeitet werden. Es gilt zu prüfen, ob sich die klinischen Beobachtungen im Hauttumorzentrum Jena, die auf ein häufigeres Auftreten von Zweit-Neoplasien - insbesondere von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen - als beim Malignen Melanom hindeuten, bestätigen.
2. Schließlich soll die Überlebenszeit von MCC-Patienten ermittelt und der Einfluss relevanter Faktoren auf die Prognose untersucht werden. Vorangegangene Studien haben das Alter und Geschlecht als prognoserelevant erkannt. Eine Fernmetastasierung und die Rezidiventwicklung sind nach Stand der Wissenschaft ebenfalls überlebenszeitbeeinflussende Faktoren. Wenig Erkenntnisse bestehen bislang in Bezug auf die prognostische Bedeutung von malignen Zweittumoren unterschiedlicher Art.
3. Die Untersuchungsergebnisse sollen eingeordnet und bewertet werden können. Hierfür erfolgt eine Gegenüberstellung mit einer vergleichbaren Tumorentität. Als besonders geeignet wurde das Maligne Melanom im Stadium IIC eingeschätzt. Die Gründe für hierfür sind: (i) die 10-Jahres-Überlebenszeiten von MCC und MM IIC konvergieren, (ii) die Nachbehandlungsschemata (Untersuchungsumfang, Nachsorgefrequenz) der Tumoren sind ähnlich, (iii) vergleichbar zum MCC zeigt auch das MM IIC eine schnelle Fernmetastasierung und hohe Rezidivraten, (iv) für beide Tumorentitäten sind UV-Exposition und nichtdermatologische Zweitmalignome ätiologische Risikofaktoren für

die Genese, (v) Alter und Geschlecht sind auch für das MM bekannte Prognosedeterminanten.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese Arbeit ist eine vergleichende, retrospektive Studie eines Kollektivs von Patienten mit den Diagnosen Merkelzellkarzinom bzw. Malignes Melanom im Stadium IIC.

Das positive Votum der Studie erfolgte durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena (Reg.-Nummer des Votums: 2021-2114-Daten).

4.2 Patientienkollektiv

Das Forschungsvorhaben basiert auf Patienten des Hauttumorzentrums des Universitätsklinikums Jena, die im Zeitraum 1998-2018 die Tumordiagnosen MCC bzw. MM (Stadium IIC) erhielten.

Einschlusskriterien für das untersuchte Patientienkollektiv waren histologisch und immunhistochemisch gesicherte Merkelzellkarzinome aller Tumorstadien (I bis IV nach AJCC 2017) sowie verifizierte kutane Maligne Melanome im Stadium IIC bei Erstdiagnose. Von den insgesamt identifizierten 129 Erkrankten wurden 6 MCC-Patienten und 4 MM-IIC-Patienten aufgrund unzureichender Dokumentation der für die vorgesehenen Analysen notwendigen Daten ausgeschlossen. Damit stand für die Untersuchungen ein Gesamtkollektiv von 119 Patienten zur Verfügung, davon 43 (36%) mit MCC und 76 (64%) mit MM im Stadium IIC. Diese Patientenzahlen entsprechen den erwarteten absoluten Häufigkeiten für den zweidekadigen Beobachtungszeitraum des seltenen Merkelzellkarzinoms sowie der Patienten mit Malignem Melanom im Erstdiagnosestadium IIC. Alle Patienten kamen aus der Region Ostthüringen und waren ausnahmslos von kaukasischem Typ.

4.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Durch Einsicht in das elektronische Klinische Krebsregister des Universitätstumorzentrum Jena konnten Patienten mit MCC- bzw. MM IIC-Befunden identifiziert werden, die im Zeitraum zwischen März 1998 und September 2018 die jeweilige Tumor-Erstdiagnose erhielten und im Universitätsklinikum Jena mit diesen Erkrankungen behandelt wurden. Die Daten der ermittelten Patienten wurden anschließend in den elektronischen Krankenakten und Dokumentationsapplikationen der Universitätsklinik Jena recherchiert. Fehlende Informationen wurden, soweit vorhanden, aus den archivierten Akten des Universitätsklinikums ermittelt. Die verfügbaren Patientendaten enthielten Angaben zur Person, klinische und pathologische Detailinformation zur Erkrankung und zum Krankheitsverlauf sowie Daten zu den durchgeführten diagnostischen Verfahren und Interventionsmaßnahmen. Ergänzend wurden immunhistochemische Berichte des Instituts für Pathologie Jena, Protokolle des Tumorboards Jena sowie externe und interne Arztbriefe in der Datenerhebung berücksichtigt. Das Enddatum für die Datenerhebung war der 6. März 2019.

Laut Patientenakten und Informationen aus dem Tumorregister waren 17 (40%) der MCC-Patienten zum Ende der Nachbeobachtungszeit verstorben. Unter den 26 noch lebenden MCC-Patienten lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 3,21 Jahren ab Erstdiagnose.

In der MM IIC-Gruppe waren zum Studienende 37 (49%) der 76 Patienten nicht mehr am Leben. Die mediane Nachbeobachtungszeit der 39 noch lebenden Patienten betrug 4,16 Jahre.

Alle Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form in einer Datenbank systematisch erfasst und für die späteren Analysen in geeigneter Form codiert. Für alle Patienten wurden - bis auf die histologischen Eigenschaften der MM und die immunhistochemische Auswertung der MCC - die gleichen Variablen dokumentiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Variablen der Datenerhebung

Variable	Erläuterung
Zeitpunkt der Erstdiagnose	Datum des pathologischen bzw. immunhistochemischen Befundes nach Exzision.
Geschlecht	Männlich oder weiblich.

Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [in Jahren]	Lebensalter errechnet aus der Zeitspanne zwischen Geburtsdatum und Erstdiagnosedatum der jeweiligen Tumorentität.
Primärtumor-Lokalisation	Kategoriale Einteilung in „Kopf/Hals“, „Stamm“, „Extremitäten“ und „okkult“ (bei nicht nachweisbarem Primärtumor – zutreffend nur in der MCC-Diagnosegruppe).
Tumorstadium bei Erstdiagnose	MCC: entsprechend der Tumorklassifikation nach Lemos bzw. AJCC 2018. MM IIC: entsprechend AJCC 2016.
Histochemische Marker (nur MCC)	Dokumentierte immunhistochemische Nachweise für das MCC.
Primärtumordicke (nur MM)	Breslow-Index in Millimetern entsprechend den histologischen Berichten.
Durchgeführte Therapien	(i) chirurgische Exzisionen (ii) Radiatio (iii) medikamentöse Systemtherapie: ja/nein, Medikament(e)
Rezidiv	Diagnose eines Lokalrezidivs.
Fernmetastasen	Diagnostizierte Fernmetastasen.
(Weitere) nichtmelanozytäre Hauttumoren (NMSC)	Entitäten und Anzahl diagnostizierter NMSC vor, während oder nach MCC- bzw. MM IIC-Diagnose. In-Situ-Karzinome wie Aktinische Keratosen und M. Bowen wurden mitgezählt.
Nichtdermatologische Malignome	Diagnose nichtdermatologischer Neoplasien vor, während oder nach der MCC- bzw. MM IIC-Diagnose.
„Ereignisdaten“	(i) Diagnosedatum von Fernmetastasen (fernmetastasenfreies Überleben) (ii) Todeszeitpunkt (Gesamtüberleben)
„Zensierungsdaten“	Zeitpunkt des letzten dokumentierten Lebenszeichens in Form einer Konsultation in der Universitähautklinik Jena.

Um im Rahmen der gegebenen Diagnostikmethoden und Dokumentation statistisch dichotome Variablen zu ermöglichen, wurde den Variablen „Rezidiv“, „Fernmetastasen“, „NMSC“ und „Nichtdermatologische Malignome“ jeweils das Ereignis „diagnostiziert“ bzw. „nicht diagnostiziert“ zugeordnet. Dabei umfasst „diagnostiziert“ alle vorhandenen und diagnostizierten Befunde, und „nicht diagnostiziert“ alle anderen Befunde.

4.4 Datenauswertung

Die deskriptive Statistik beinhaltet die demografischen Informationen unter Verwendung von absoluten Patientenzahlen, Prozentangaben für Relation und weiterer statistischer Lagemaße

wie Mittelwert, Median, minimaler und maximaler Wert. Mittelwerte wurde um die Angabe der Standardabweichung und Mediane um den Interquartilabstand ergänzt. Der Altersunterschied zwischen den Diagnosegruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests getestet. Die Signifikanzüberprüfung der weiteren Unterschiedlichkeiten zwischen den Stichproben erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. In allen statistischen Tests und Modellen wurde mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gearbeitet, als statistisch signifikanter Unterschied wurde demnach ein p -Wert von $< 0,05$ angesehen. In Analysefeldern mit niedriger Patientenzahl erfolgte eine deskriptive Auswertung.

Für die Überlebenszeitanalysen wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt. Zunächst wurde für beide Diagnosegruppen anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens die mediane fernmetastatenfreie Überlebenszeit und die mediane Gesamtüberlebenszeit, mit gesondertem Ausweis der 3-Jahres-Überlebensraten ermittelt. Dabei wurde das 95% Konfidenzintervall berücksichtigt. Der Vergleich der Überlebenszeiten auf signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde als Zeitraum vom Tag der histologisch gesicherten Erstdiagnose bis zum Todesereignis, unabhängig des Krankheitsverlaufs und der Todesursache, definiert. Das fernmetastatenfreie Überleben beschreibt die Zeit bis zur Erstdiagnose einer Fernmetastase bzw. bis zum Todesereignis. Patienten ohne dokumentiertes Ereignis bis zum Datenbankschluss per 6. März 2019 wurden zum Zeitpunkt der letzten fachärztlichen Untersuchung zensiert. Demzufolge wurden ereignisfreie Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen.

In einem zweiten Untersuchungsschritt wurde für beide Diagnosegruppen der Einfluss von prognostischen Faktoren auf das Überleben getestet. Entsprechend der Zielstellung dieser Arbeit wurden hier NMSC-Befunde sowie Zweitmalignome einbezogen. Weiterhin wurden die von den im Kapitel 2.3. genannten MCC-MM-Vergleichsstudien als relevant identifizierten, aber bislang noch nicht überlebenszeitanalytisch untersuchten Faktoren Alter und Geschlecht berücksichtigt. Als fünfte Kovariate wurde das Rezidivaufreten ausgewählt.

Diese multivariaten Analysen erfolgten mit Cox-Regressionen. Diese zeigen die Effekte einzelner Kovariaten hinsichtlich ihrer Größenordnung und Wirkungsrichtung als Quotient von Risikoraten, den sog. Hazard-Ratios. Diese spiegeln als momentane Ereignisraten die

quantitative Größenordnung des Einflusses der jeweiligen Kovariate auf das Überleben wieder und geben an, um wieviel die Sterberate in der einen Gruppe höher ist als in der Vergleichsgruppe. Angegeben werden die berechneten Hazard Ratios, die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle sowie ergänzend die statistische Signifikanz in Form des p -Wertes.

Aufgrund der Stichprobengrößen waren die Anzahl der Kovariaten für die Cox-Regression auf fünf begrenzt, um die Ergebnisqualität der Untersuchung sicherzustellen. Der Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben in beiden Diagnosegruppen wurde daher gesondert mittels Kaplan-Meier Schätzer univariat berechnet und mit dem Log-Rank Test auf signifikante Unterschiede überprüft.

Für die wesentlichen Daten und Ergebnisse erfolgte eine tabellarische Darstellung. Prozentwerte wurden als volle Zahlen, Jahreswerte auf ein Nachkommastelle gerundet ausgegeben. Die Überlebensfunktionen wurden als Kaplan-Meier-Kurven gezeigt. Balkendiagramme und Boxplot-Grafiken visualisieren relevante Häufigkeitsverteilungen und Lagemaße.

Die Datenbank und Diagramme wurden mit der Software Excel für Windows (Microsoft) erstellt. Die statistische Analyse erfolgte mit „SPSS - Statistical Package For the Social Sciences Statistics“ (IBM) in der Version 27.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 4 stellt eine Übersicht wesentlicher Variablen des gesamten Patientenkollektivs dar.

Tabelle 4: Klinische Variablen des Patientenkollektivs

Variable	MCC <i>n</i> = 43 (36%)	MM IIC <i>n</i> = 76 (64%)	Signifikanz
Geschlecht			0,601
weiblich	16 (37%)	32 (42%)	
männlich	27 (63%)	44 (58%)	
Alter bei Erstdiagnose [Jahre]			0,139
Mittelwert / SD	74,3	71,3	
Median	77,0	72,5	
Range (min-max)	41-91	23-91	
Lokalisation des Primums			< 0,001
Kopf/Hals	16 (37%)	16 (21%)	
Extremitäten	19 (44%)	34 (45%)	
Stamm	2 (5%)	26 (34%)	
okkult	6 (14%)	0 (0%)	
Rezidiv			0,003
diagnostiziert	9 (21%)	37 (49%)	
nicht diagnostiziert	34 (79%)	39 (51%)	
Fernmetastasen			0,815
diagnostiziert	17 (40%)	27 (36%)	
nicht diagnostiziert	26 (60%)	49 (64%)	
Nichtmelanozytäre Zweittumoren (NMSC)			0,046
diagnostiziert	17 (40%)	17 (22%)	
nicht diagnostiziert	26 (60%)	59 (78%)	
Nichtdermatologische Zweitmalignome			0,815
diagnostiziert	8 (19%)	17 (22%)	
nicht diagnostiziert	35 (81%)	59 (78%)	

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung war in beiden Hautkrebsgruppen vergleichbar, wobei der Anteil der Männer in der MCC-Gruppe mit 63% etwas höher als in der MM IIC-Gruppe mit 58% war (Abbildung 3). Der Chi-Quadrat-Test ergab einen *p*-Wert von $p = 0,601$ und damit keine signifikante Unterschiedlichkeit in der Geschlechterverteilung beider Gruppen.

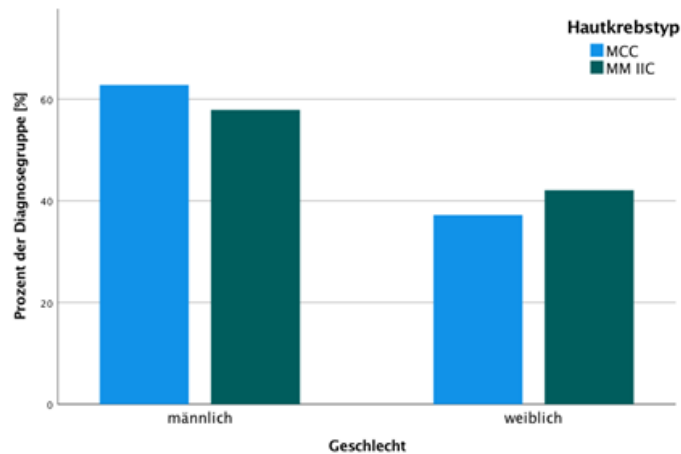


Abbildung 3: Geschlechterverteilung nach Diagnosegruppe

In der Gruppe der MCC-Patienten variierte das Alter bei Erstdiagnose zwischen 41 und 91 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 74 Jahren (median: 77 Jahre). 30,2% der MCC-Patienten waren unter 70 Jahre alt, bei 69,8% der MCC-Patienten lag das Alter darüber. Bei der Patientengruppe mit Malignem Melanom IIC waren der jüngste Patient 23 und der älteste 91 Jahre. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 71 Jahre (median: 72 Jahre). 30,3% der Patienten waren unter 70 Jahre und 69,7% über 70 Jahre alt (Abbildung 4). Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,139 und damit keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den MCC- und den MM-IIC-Patienten.

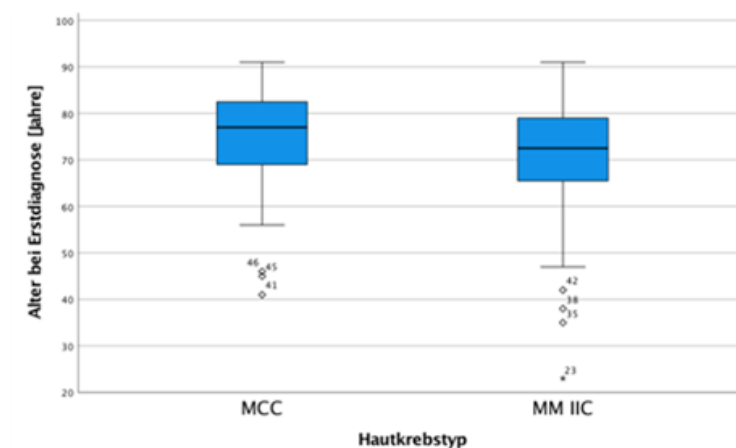


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose nach Diagnosegruppe

Das MCC trat zumeist im Alter zwischen 75 und 84 Jahren und das Maligne Melanom Stadium IIC vor allem im Altersbereich von 70 bis 79 Jahren auf (Abbildung 4).

5.1.2 Primumlagerisation

Die Lokalisationen der Primärläsionen bei den Hautkrebstypen wiesen unterschiedliche Verteilungsmuster auf. Mit 44% beim MCC und 45% beim MM IIC kamen beide Karzinome bevorzugt und nahezu gleich häufig an den Extremitäten vor. Die weiteren Körperregionen waren auffällig unterschiedlich befallen. Von den MCC-Patienten hatten 37% die Primumlagerisation am Kopf bzw. Hals und 5% das Primum am Stamm. Beim Melanom hingegen ließen sich bei nur 21% der Patienten der Primärtumor im Kopf-/Halsbereich finden und bei 34% mit Erstmanifestation am Stamm. Es wurden 6 (14%) der MCC-Tumoren lediglich okkult nachgewiesen und waren damit keiner Körperregionen zuordnungsbar (Abbildung 5). Durch die Beschränkung auf das Stadium IIC bei Auswahl der Melanom-Patienten, wurden keine okkulten Melanome (gemäß AJCC 2017 als Stadium IIIB klassifiziert) eingeschlossen.

Die Verteilungen auf die Körperregionen sind insgesamt signifikant ($p < 0,001$) unterschiedlich zwischen den Diagnosegruppen.

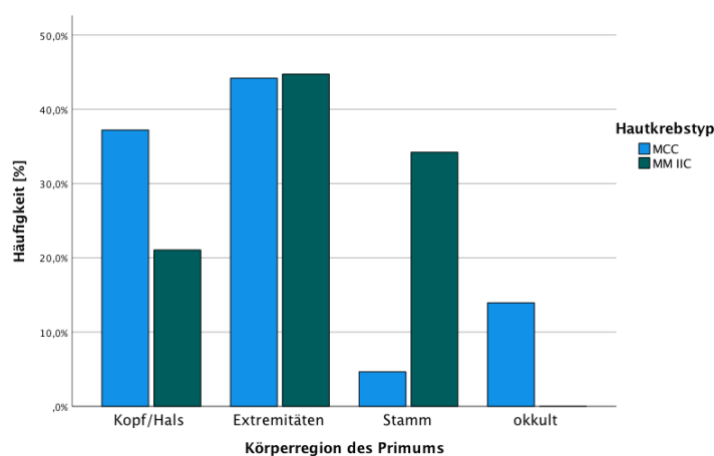


Abbildung 5: Kategoriale Primumlagerationen nach Diagnosegruppe

5.1.3 Rezidiventwicklung

In Progression der Erkrankung entwickelten einige Tumoren in beiden Hautkrebsgruppen lokale Rezidive. Ein oder mehrere Rezidivbefunde waren bei 21% (n=9) der MCC-Patienten

und bei 49% (n=37) der MM-Patienten dokumentiert (Abbildung 6). Bei den MM-IIC-Patienten entwickelte sich signifikant häufiger (Chi²-Test: $p = 0,003$) ein Rezidiv als bei den MCC-Patienten.

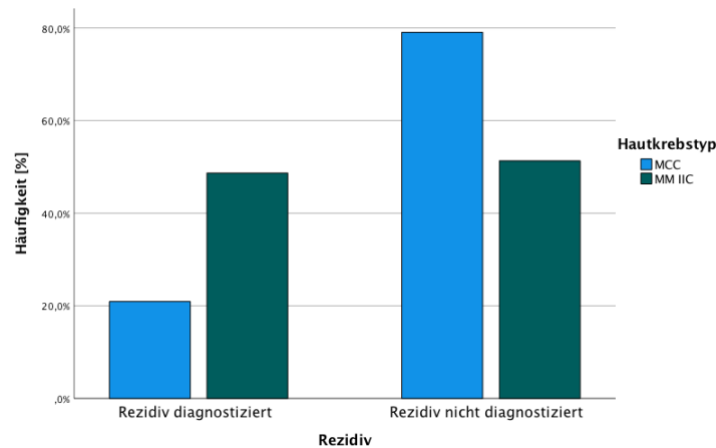


Abbildung 6: Rezidivhäufigkeit nach Diagnosegruppe

5.1.4 Nichtmelanozytäre Hauttumoren

Weitere NMSC traten bei 40% der MCC-Patienten auf. Hingegen hatten in der MM IIC-Gruppe lediglich 22% der Patienten eine positive NMSC-Anamnese (Abbildung 7). MCC-Patienten wiesen damit signifikant häufiger (Chi²-Test: $p = 0,046$) einen NMSC-Befund in der Krankheitsgeschichte auf als MM-IIC-Patienten.

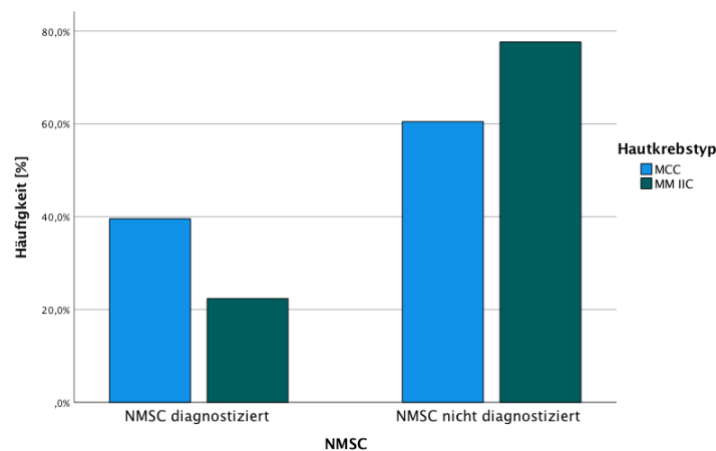


Abbildung 7: Häufigkeit von (weiteren) NMSC nach Diagnosegruppe

Detaillierend wurde bei den nicht-melanozytären Hauttumoren zwischen Plattenepithelkarzinomen (PEK), Basalzellkarzinomen (BZK) und anderen Hauttumoren unterschieden. Dabei wurden entsprechend der Entität und Invasivität die Patienten mit M. Bowen oder Aktinischer Keratose in die Gruppe der PEK einbezogen. Wie Tabelle 5 zeigt, war auch das Verteilungsmuster der NMSC-Arten in den Diagnosegruppen unterschiedlich. Jeder 9. MCC-Patient (12%) wies sowohl PEK- als auch BZK- Tumoren in der Krankengeschichte auf, in der MM-IIC-Patientengruppe war es jeder 25. Patient (4%). Während beim MCC mit 35% verhältnismäßig mehr PEK auftraten als BZK (17%), waren die Relationen beim MM IIC mit 13% PEK und 12% BZK ähnlich. Unter den Carcinoma-in-situ-Tumoren fanden sich in der MCC-Gruppe 6 Aktinische Keratosen und 1 Morbus Bowen. Bei den MM IIC Patienten wurden 3 Aktinische Keratosen diagnostiziert. Bei ausschließlicher Betrachtung der invasiven Tumore betrug deren Häufigkeit in der MCC-Patientengruppe 10 (23%) und in der MM IIC-Stichprobe 14 (18%) und war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,139$)

Tabelle 5: Häufigkeit von NMSC-Zweittumoren in den Diagnosegruppen

Hautkrebstyp	MCC n = 43	MM IIC n = 76
NMSC-Befunde	17 (40%)	17 (22%)
Plattenepithelkarzinom (PEK)	10 (23%)	7 (9%)
PEK (invasiv)	3 (7%)	4 (5%)
Aktinische Keratose (Cis)	6 (14%)	3 (4%)
M. Bowen (Cis)	1 (2%)	
Basalzellkarzinom (BZK)	2 (5%)	6 (8%)
PEK <u>und</u> BZK	5 (12%)	3 (4%)
Andere (Atypisches Fibroxanthom)	0	1 (1%)

In beiden Diagnosegruppen waren die Patienten mit weiteren NMSC älter im Vergleich zum mittleren Alter der jeweiligen Stichprobe. Das mediane Alter von MCC-Patienten mit NMSC betrug 81,5 Jahre und das der MM-IIC-Patienten mit NMSC 75,0 Jahre. Unter den MM-IIC-Patienten waren Männer signifikant häufiger betroffen als Frauen (m/w MCC: 59%/41%, MM IIC 71%/29%).

5.1.5 Nichtdermatologische Zweitmalignome

Die relative Häufigkeit von nichtdermatologischen Malignomen war in beiden Gruppen mit 19% (MCC) bzw. 22% (MM IIC) nahezu übereinstimmend (Chi²-Test: $p = 0,815$).

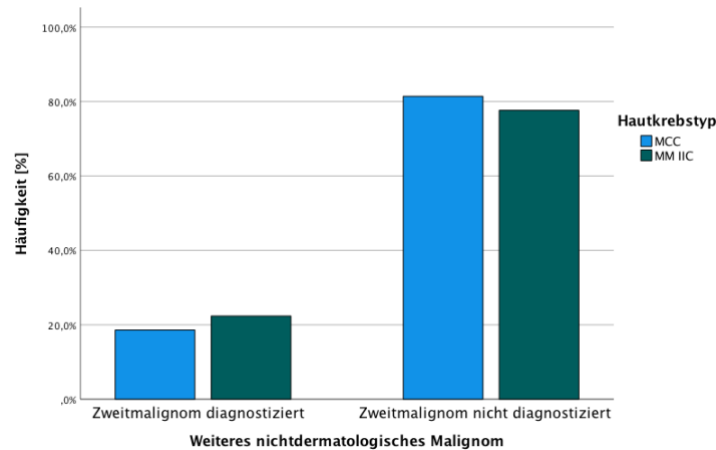


Abbildung 8: Häufigkeit von nichtdermatologischen Malignomen nach Diagnosegruppe

Die MCC-Zweitneoplasien verteilten sich auf 2 (25%) chronisch lymphatische Leukämien, 2 (25%) Prostatakarzinome, und jeweils 1 (12,5%) Non-Hodgkin-Lymphom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und Adenokarzinom des Pankreas (Tabelle 6).

In der MM-IIC-Patientengruppe wurden 19 Zweitmalignome diagnostiziert, davon 5 (26%) Mammakarzinome, 3 Meningeome (16%), 2 (11%) kolorektale Karzinomen, und jeweils 1 (5%) Multiples Myelom, Cervixkarzinom, Uterussarkom, Nierenzellkarzinom, oropharyngealen Karzinom und Sarkom. Ein Patient wies sowohl ein Kolon- als auch ein Prostata Karzinom auf.

Tabelle 6: Häufigkeit von nichtdermatologischen Zweitmalignomen in den Diagnosegruppen

Hautkrebstyp	MCC n = 43	MM IIC n = 76
Nichtdermatologische Zweitmalignome	8 (19%)	17 (22%)
Hämatologische Erkrankungen	3 (7%)	1 (1%)
Mamma-Karzinom	1 (2%)	5 (7%)
Cervix-Karzinom		1 (1%)
Uterussarkom		1 (1%)
Kolon-Karzinom		2 (4%)
Prostata-Karzinom	2 (5%)	
Kolon- <u>und</u> Prostata-Karzinom		1 (1%)
Nierenzell-Karzinom	1 (2%)	1 (1%)
Pancreas-Karzinom	1 (2%)	
Meningeome		3 (4%)
Oropharyngeales Karzinom		1 (1%)
Sarkom		1 (1%)

In der MCC-Gruppe traten nichtdermatologische Zweittumoren bei Männern dreimal häufiger (75%) als bei den Frauen (25%) auf. In der MM IIC-Stichprobe fanden sich bei den Frauen mehr Zweitmalignome (56% vs. 44%).

Bei 3 MCC-Patienten (7%) sowie bei 4 MM-IIC-Patienten (5%) waren sowohl weitere NMSC als auch nichtdermatologische Neoplasien zu finden.

5.1.6 Fernmetastasierung

Wie Abbildung 9 zeigt, war die relative Häufigkeit einer Fernmetastasierung mit 40% (n=17) bei den MCC-Patienten und 36% (n=27) bei den MM-Patienten ähnlich. Der Chi²-Test bestätigte mit $p = 0,663$, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen hinsichtlich der Häufigkeit von Fernmetastasen besteht. Auch nach Ausschluss der 4 MCC-Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose, bleibt der Unterschied von 33% beim MCC und 35% bei den MM-IIC nicht-signifikant ($p = 0,815$).

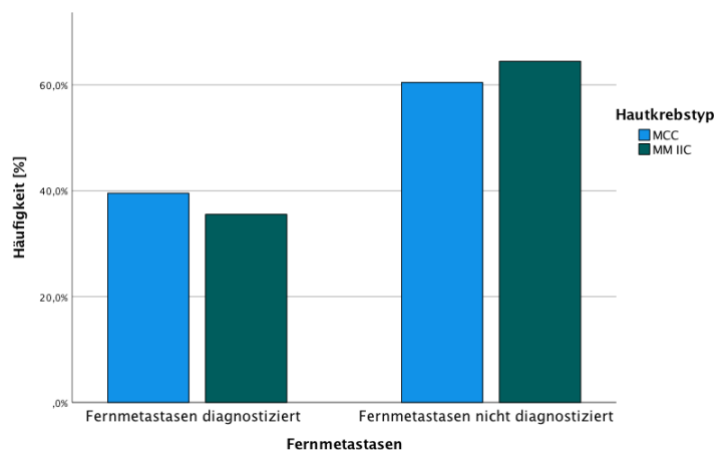


Abbildung 9: Häufigkeit von Fernmetastasen nach Diagnosegruppe

5.1.7 Therapien

Fast die Hälfte (49%) der MCC-Patienten erhielt im Krankheitsverlauf eine Bestrahlung. Beim MM IIC wurde lediglich bei 5 (7%) Melanom-Patienten im Krankheitsverlauf eine Radiotherapie durchgeführt.

Es wurden 26% (n=11) der MCC-Patienten systemisch therapiert. Dabei kamen je nach Therapiezeitpunkt kombinierte Chemotherapeutika (Doxorubicin: $n = 2$; Paclitaxel: $n = 2$; Platinderivate $n = 2$; Sandostatin: $n = 1$), Antikörper-Therapien (Avelumab: $n = 3$ oder off-Label Pembrolizumab: $n = 1$, vor der Zulassung von Avelumab) und bei den Patienten mit MCC-Erstdiagnose um die Jahrtausendwende auch Interferon-Alpha-Therapien (Roferon, $n = 3$) zur Anwendung.

Demgegenüber wurde bei den 28 (37%) Melanompatienten mit systemischer Therapie am häufigsten die Interferon-Therapie ($n=17$; 22%), gefolgt von einer Behandlung mit Dacarbazin ($n=8$; 11%) eingesetzt. Außerdem wurden zielgerichtete Therapien mit Proteinkinase-Inhibitoren (Vemurafenib: $n=1$; 1%) und Antikörper-Therapien mit Pembrolizumab ($n=2$; 3%) dokumentiert. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die durchgeführten Therapiemaßnahmen in beiden Diagnosegruppen.

Tabelle 7: Therapiemaßnahmen in den Diagnosegruppen

Hautkrebstyp	MCC n = 43	MM IIC n = 76
Strahlentherapie		
erfolgt	21 (49%)	5 (7%)
nicht erfolgt	22 (51%)	71 (93%)
Systemtherapie		
erfolgt	11 (26%)	28 (37%)
nicht erfolgt	32 (74%)	48 (63%)

5.1.8 Tumorspezifische Histologie

Tabelle 8: MCC-spezifische Tumoreigenschaften

Hautkrebstyp	MCC n = 43
Tumorstadium bei ED (nach Lemos 2010)	
Ia	14 (33%)
Ib	6 (14%)
IIa	5 (12%)
IIb	3 (7%)
IIc	1 (2%)
IIIa	3 (7%)
IIIb	7 (16%)
IV	4 (9%)
Immunhistochemie MCC (kumulativ)	
CK20	37 (86%)
CgA	18 (42%)
Synaptophysin	15 (35%)
NSE	13 (30%)
Panzytokeratin	7 (16%)

Im MCC-Patientenkollektiv fanden sich alle Lemos-Stadien (Abbildung 10). Mit 47% (n=20) überwog in der Verteilung das Stadium I. Auf das Stadium II entfielen bei Erstmanifestation 9 (21%) der Tumoren, auf das Stadium III 10 (23%) und 4 (9%) auf das Stadium IV.

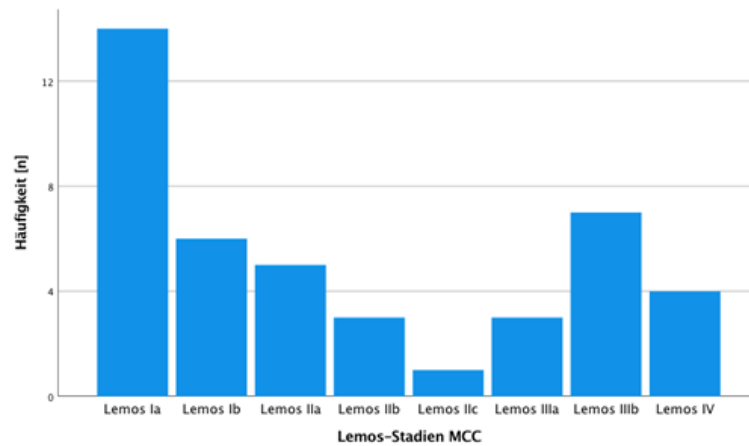


Abbildung 10: Häufigkeit der MCC-Tumorstadien nach Lemos

Die Diagnosesicherung der MCC-Befunde erfolgte durch eine immunhistochemische Untersuchung, die bei allen 43 MCC-Patienten durchgeführt wurde. 37 (86%) der MCC waren Cytokeratin 20 (CK20) positiv. Chromogranin A (CgA) konnte bei 18 (42%), Synaptophysin bei 15 (35%) und die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) bei 12 Patienten (28%) nachgewiesen werden. Panzytokeratin reagierte bei 7 (16%) MCC-Patienten positiv (Abbildung 11).

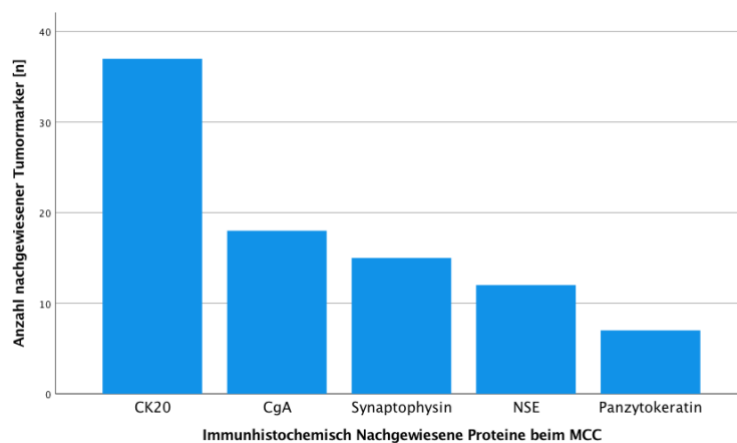
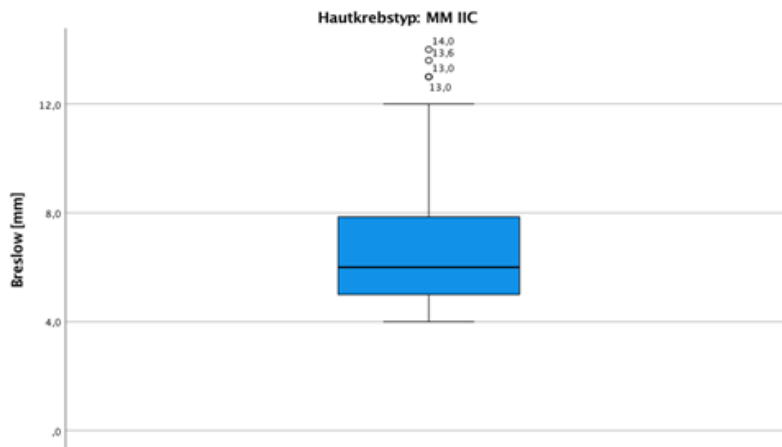


Abbildung 11: Häufigkeit immunhistochemisch nachgewiesener Proteine beim MCC

Tabelle 9: Melanom-spezifische Tumoreigenschaften

Hautkrebstyp	MM IIC (AJCC 2017) n = 76
Tumordicke (nach Breslow) [mm]	
Mittelwert / SD	6,8 ± 0,33
Median / SD	6,0 ± 2,7
Range (min-max)	4,0 – 14,0

Die Tumordicke nach Breslow betrug 4,0 bis 14,0 Millimeter, bei einem Mittelwert von 6,8 (Standardabweichung von ± 0,33 Millimeter) und einem Median von 6,0 ± 2,7 Millimeter (Abbildung 12).

**Abbildung 12:** MM IIC-Tumordicke (Breslow-Level) bei Erstdiagnose

5.2 Fernmetastasenfreies Überleben

In diese Untersuchung wurden nur Patienten einbezogen, die zum Erstdiagnosezeitpunkt fernmetastasenfrei waren. Während dieses stadienentsprechend bei allen MM-IIC-Patienten der Fall war, waren bei 4 MCC-Patienten Fernmetastasen bereits zum Erstdiagnosezeitpunkt festgestellt worden (Stadium IV). Damit umfasste das MCC-Teilkollektiv 39 und das MM IIC-Teilkollektiv 76 Patienten.

5.2.1 Vergleich beider Diagnosegruppen nach Kaplan-Meier

Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer wurde eine mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit der MCC-Patienten von ca. 4,7 Jahren und der Melanom-Patienten von 3,5 Jahren ermittelt (Tabelle 10). Auch die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 57,8% bzw. 54,8% vergleichbar. Das Log-Rank-Testergebnis mit $p = 0,861$ bestätigt, dass kein signifikanter Unterschied besteht. Die Überlebensfunktionen beider Diagnosegruppen in Abhängigkeit vom Fernmetastasenstatus sind in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 10: Fernmetastasenfreies Überleben nach Diagnosegruppe nach Kaplan-Meier

Diagnosegruppe	Patienten mit Ereignis [n; %]	Patienten zensiert [n; %]	Medianes FMTS-freies Überleben [Jahre]	95%-Konfidenzintervall [Jahre]
MCC	20 (51%)	19 (49%)	4,67	2,43 – 6,90
MM IIC	42 (55%)	34 (45%)	3,52	1,72 – 5,31

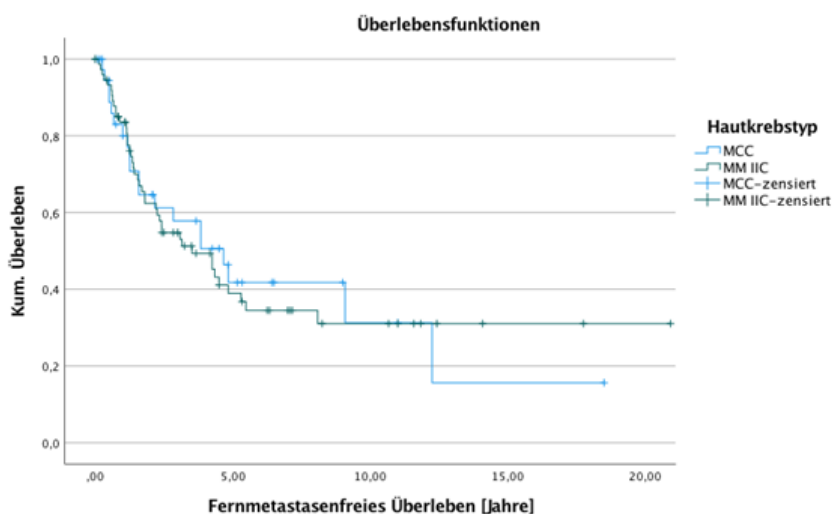


Abbildung 13: Fernmetastasenfreies Überleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe; $p = 0,861$

Die Kurvenverläufe beider Graphen fallen zu Beginn stark linear bis zu einem Zeitpunkt von $t = 3$ Jahren. Im Anschluss divergieren die Kurven, kreuzen sich aber immer wieder. Damit kann das Diagramm bestätigen, dass kein signifikanter Unterschied vorhanden ist.

5.2.2 Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der Merkelzellkarzinom-Patienten

Der Einfluss von Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Rezidivstatus und das Auftreten von NMSC sowie Zweitmalignomen auf das fernmetastasenfreie Überleben der MCC-Patienten wurde anhand einer Cox-Regressionsanalyse untersucht. Für keine der vorstehenden Faktoren konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der MCC-Patienten

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,390	0,126 – 1,209	0,103
Alter (bei Erstdiagnose)	1,053	0,995 – 1,115	0,073
Lokalrezidiv	2,181	0,785 – 6,054	0,135
NMSC	0,394	0,137 – 1,130	0,083
Weiteres Malignom	0,752	0,147 – 3,850	0,733

5.2.3 Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC

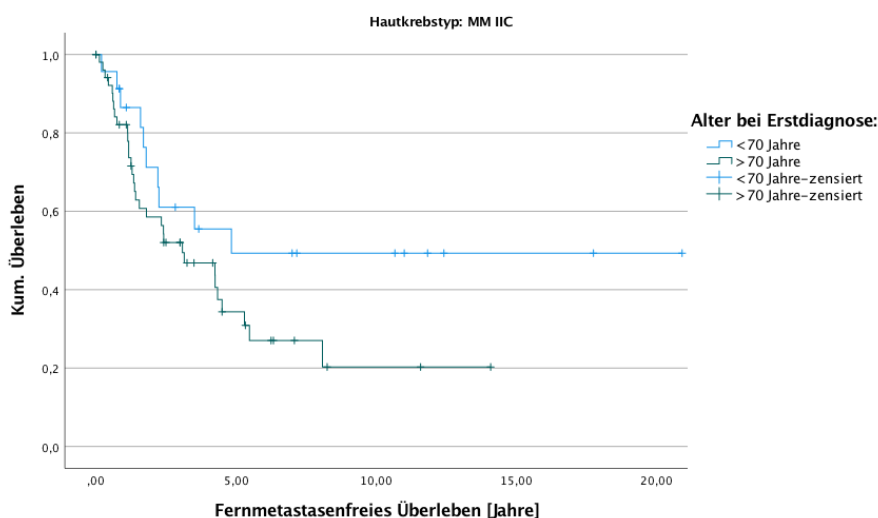
Für die MM-IIC-Patientengruppe zeigt Tabelle 12, dass weder Geschlecht, noch NMSC oder nichtdermatologische Zweittumore signifikanten Einfluss auf das fernmetastasenfreie Überleben nehmen. Jedoch sind ein höheres Alter (Hazard Ratio von 1,053 [95%-KI: 1,014 - 1,094], $p = 0,007$) sowie auch ein Rezidiv-Befund (Hazard Ratio von 7,149 [95%-KI: 3,035 - 16,83]6, $p < 0,001$) signifikant. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass ältere MM-IIC-Patienten ein größeres Hazard für ein Ereignis haben als jüngere. Ab Erstdiagnose erhöht sich das Hazard einer Krankheitsprogression (Fernmetastasen zu entwickeln oder zu versterben) pro Lebensjahr um 5,3%. Bei positivem Rezidivbefund steigt das Hazard um den Faktor 7.

Tabelle 12: Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der MM-IIC-Patienten

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,681	0,324 – 1,433	0,311
Alter (bei Erstdiagnose)	1,053	1,014 – 1,094	0,007
Lokalrezidiv	7,149	3,035 – 16,836	0,0001
NMSC	1,151	0,465 – 2,848	0,762
Weiteres Malignom	1,071	0,502 – 2,285	0,860

Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen die Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Altersgruppe bei Erstdiagnose bzw. Rezidiv-Status.

Für das Alter bei Erstdiagnose wurde eine Signifikanz von $p = 0,007$ bei einer Hazard Ratio von 1,053 (95%-KI: 1,014-1,094) ermittelt. Wie die Grafik Abbildung 14 zeigt, haben ältere Patienten eine kürzere fernmetastasenfreie Überlebenszeit.

**Abbildung 14:** Fernmetastasenfreies Überleben der MM-IIC-Patienten nach Altersgruppe; $p < 0,007$

Die Kurven in Abbildung 15 verdeutlichen das große Hazard Ratio (7,149, 95%-KI: 3,03-16,84) der Patienten mit Rezidiv. Die MM-IIC-Patienten ohne Lokalrezidiv haben eine signifikant bessere ($p < 0,001$) Prognose.

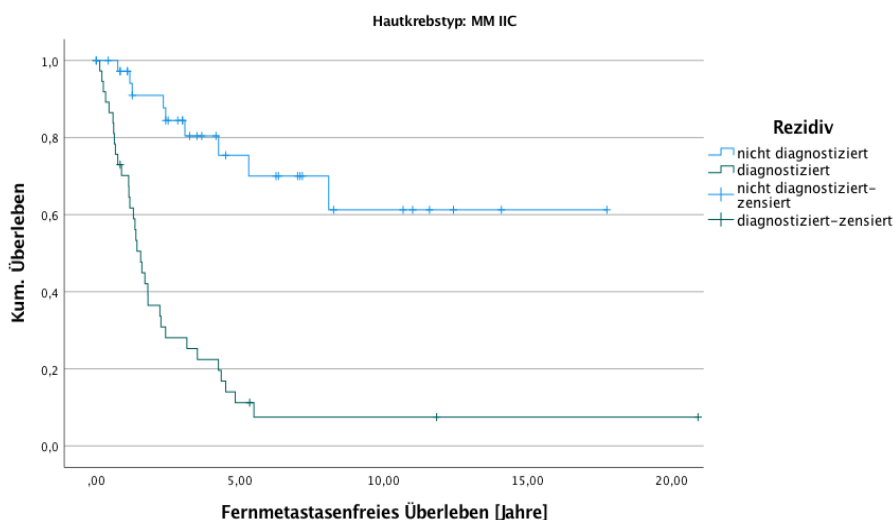


Abbildung 15: Fernmetastasenfreies Überleben der MM-IIC-Patienten nach Rezidivstatus; $p < 0,001$

5.3 Gesamtüberleben

5.3.1 Vergleich beider Diagnosegruppen nach Kaplan-Meier

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde für die MCC-Patienten mit 9,1 Jahren und für die Melanompatienten mit 4,5 Jahre kalkuliert (Tabelle 13). Die 3-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 67,3% für die MCC- und 62,9% für die Melanompatienten. Die Überlebenszeitunterschiede von MCC und MM IIC waren nach Log-Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,640$).

Tabelle 13: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe

Diagnosegruppe	Patienten verstorben [n; %]	Patienten zensiert [n; %]	Medianes Überleben [Jahre]	95%-Konfidenz- intervall [Jahre]
MCC	17 (40%)	26 (60%)	9,08	2,26 – 15,91
MM IIC	37 (49%)	39 (51%)	4,50	2,58 – 6,42

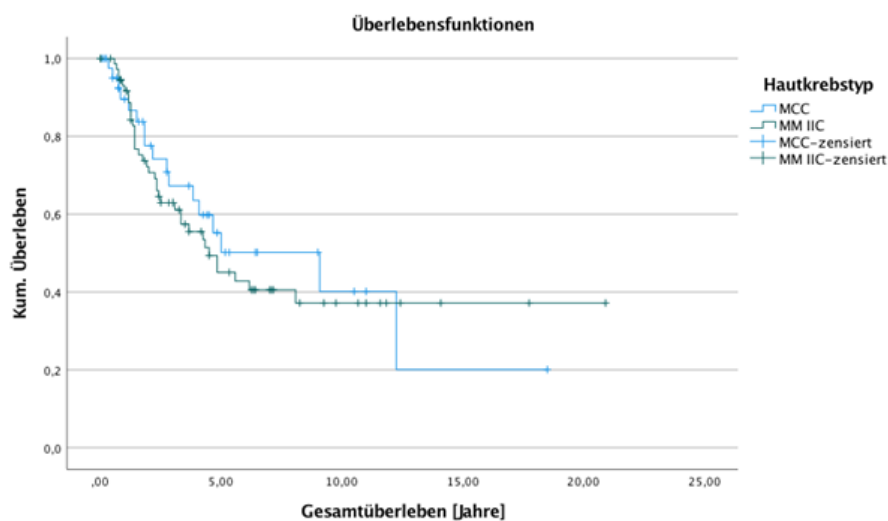


Abbildung 16: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe; $p = 0,640$

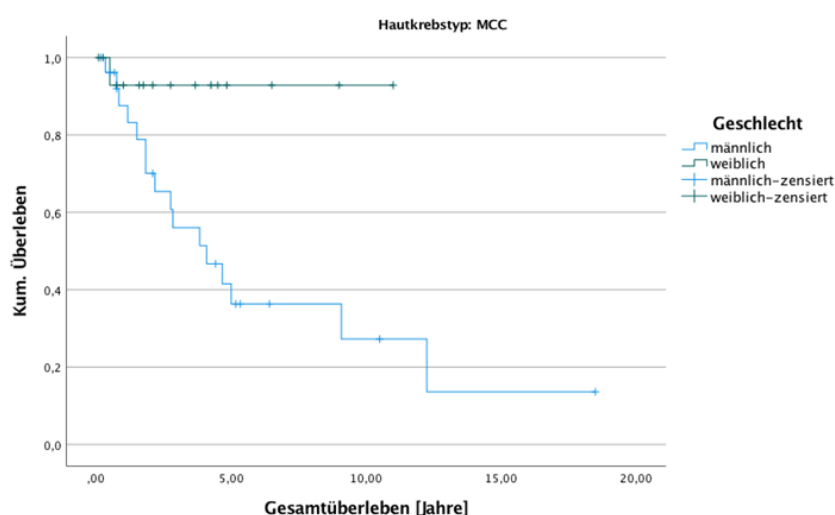
5.3.2 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Merkelzellkarzinom-Patienten

Für die MCC-Gruppe konnten mit der multivariaten Cox-Regressionsanalyse vier das Überleben signifikant beeinflussende Faktoren festgestellt werden: (i) das Geschlecht, (ii) das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, (iii) das Auftreten von Rezidiven und (iv) das Vorhandensein von weiteren NMSC (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der MCC-Patienten

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,119	0,015 – 0,937	0,043
Alter (bei Erstdiagnose)	1,094	1,022 – 1,171	0,009
Lokalrezidiv	3,115	1,038 – 9,347	0,043
Weiteres NMSC	0,298	0,093 – 0,949	0,041
Zweitmalignom	0,907	0,171 – 4,811	0,909

Für die MCC-Patientengruppe bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Geschlecht (Hazard Ratio von 0,119 [95%-KI: 0,015 - 0,937], $p = 0,043$). Männliche MCC-Patienten haben gegenüber Frauen ein ca. neunmal größeres Hazard. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter den 17 verstorbenen Patienten lediglich 2 weiblich waren.

**Abbildung 17:** Gesamtüberleben der MCC-Patienten nach Geschlecht; $p = 0,043$

Auch das Alter hat eine statistisch signifikante Bedeutung für MCC-Patienten (Hazard Ratio von 1,094 [95%-KI: 1,022 – 1,171], $p = 0,009$). Mit jedem weiteren Lebensjahr zum Erstdiagnosezeitpunkt steigt das Hazard für ein kürzeres Überleben um 9,4%. Abbildung 18 verdeutlicht die Überlebensfunktion nach Altersgruppen bei Erstdiagnose.

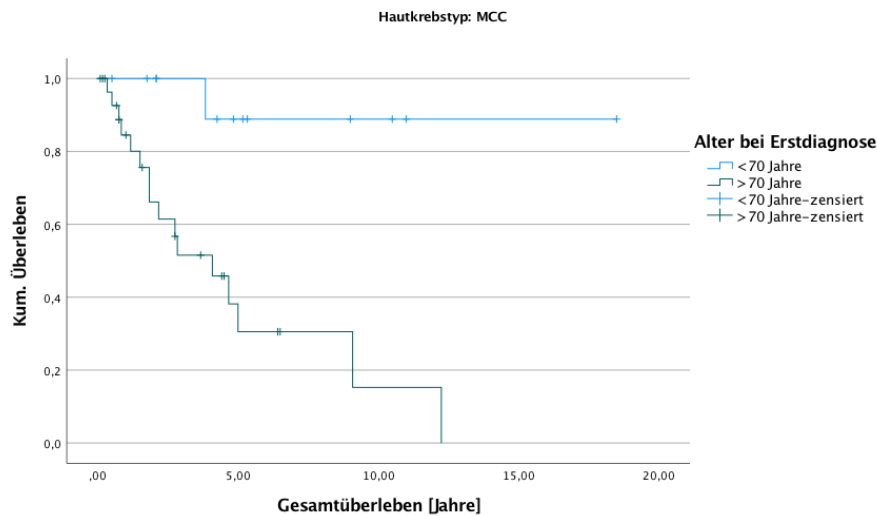


Abbildung 18: Gesamtüberleben der MCC-Patienten nach Alter bei Erstdiagnose; $p = 0,009$

Weiterhin konnte für Rezidive ein signifikanter Einfluss auf das Überleben der MCC-Patienten beobachtet werden. Das Hazard für ein Versterben der MCC-Patienten mit Rezidivbefunden ist ca. dreimal größer als für die MCC-Patienten ohne Rezidiv (Hazard Ratio von 3,115 [95%-KI: 1,038 - 9,347], $p = 0,043$).

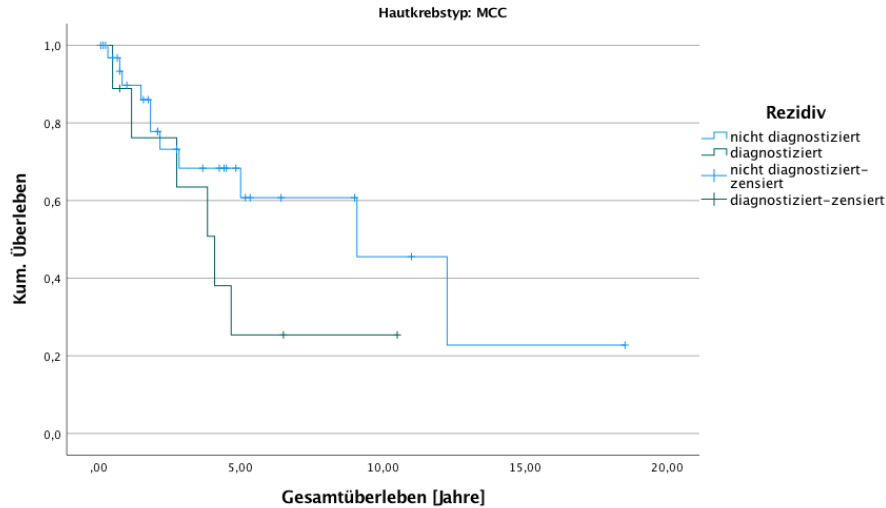


Abbildung 19: Gesamtüberlebenskurven der MCC-Patienten nach Rezidivstatus; $p = 0,043$

Ein weiterer NMSC wirkte sich signifikant auf die Gesamtüberlebenszeit aus (Hazard Ratio von 0,298 [95%-KI: 0,093 - 0,094], $p = 0,041$). Das Hazard der MCC-Patienten ohne NMSC früher zu versterben ist mehr als dreimal so groß wie bei MCC-Patienten mit NMSC-Anamnese. Ein NMSC hat demnach zu einer längeren Überlebenszeit geführt. Wie in Abbildung 20

ersichtlich ist, betrug die 3-Jahres-Überlebensrate der MCC-Patienten mit weiterem NMSC 83,3% im Vergleich zu 57,9% für MCC-Patienten ohne weiteren NMSC (Abbildung 20).

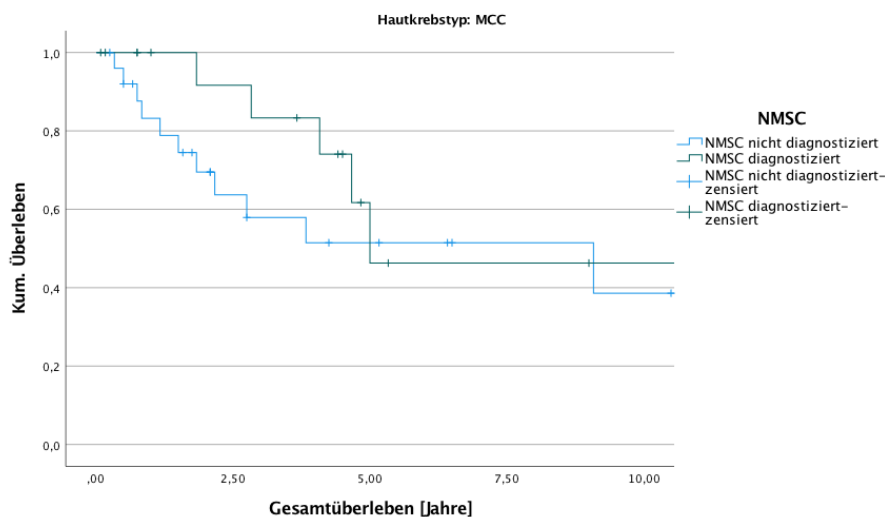


Abbildung 20: Gesamtüberlebenskurven der MCC-Patienten nach NMSC-Anamnese; $p = 0,041$

In einer gesonderten Kaplan-Meier-Analyse der MCC-Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen Plattenepithelkarzinom-Patienten und Basalzellkarzinompatienten nachweisbar (Log-Rank-Test: $p = 0,642$).

Zweitmalignome hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensprognose ($p = 0,909$).

5.3.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC

Die Cox-Regressionsuntersuchung der Abhängigkeit des Gesamtüberlebens der Melanompatienten von Kovariaten ergab für das Alter bei Erstdiagnose und für den Rezidivstatus einen signifikanten Einfluss (Tabelle 15).

Tabelle 15: Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	0,719	0,327 – 1,577	0,410
Alter (bei Erstdiagnose)	1,076	1,027 – 1,127	0,002
Lokalrezidiv	5,177	2,127 – 12,601	0,0001
Weiteres NMSC	1,185	0,473 – 2,970	0,717
Zweitmalignom	0,957	0,432 – 2,120	0,914

Für das Alter bei Erstdiagnose wurde eine Signifikanz von $p = 0,002$ bei einer Hazard Ratio von 1,076 (95%-KI: 1,027-1,127) ermittelt. Wie die Überlebensfunktion in Abbildung 21 verdeutlicht, wirkt sich somit ein junges Alter zum Erstdiagnosezeitpunkt günstig auf die Überlebensprognose aus.

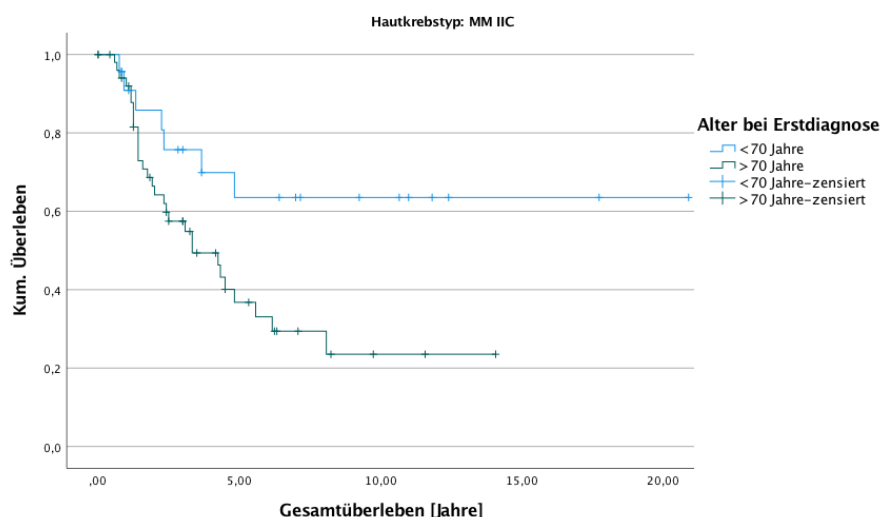


Abbildung 21: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten nach Alter bei Erstdiagnose; $p = 0,002$

Rezidive haben ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der MM-IIC-Patienten ($p < 0,001$). Ihr Risiko früher zu versterben, liegt mehr als viermal so hoch wie bei Patienten ohne Rezidivbefund (Abbildung 22).

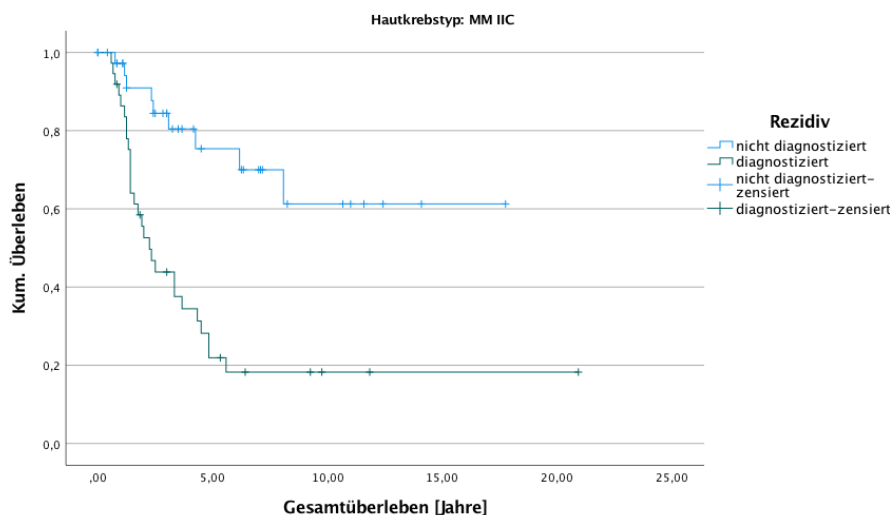


Abbildung 22: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten nach Rezidivstatus; $p < 0,001$

5.3.4 Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben der Merkelzellkarzinom-Patienten

Sofern im Krankheitsverlauf bei den MCC-Patienten Fernmetastasen auftraten, betrug deren mediane Gesamtüberlebenszeitprognose 2,75 Jahre. MCC-Patienten ohne Fernmetastasen lebten mit 12,25 Jahren signifikant ($p = 0,003$) länger (Tabelle 15). Die deutlich differierenden Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Fernmetastasen stellt Abbildung 23 dar.

Tabelle 16: Gesamtüberleben der MCC-Patienten in Anhängigkeit von Fernmetastasen

Fernmetastasenstatus	Patienten verstorben [n; %]	Patienten zensiert [n; %]	Medianes Überleben [Jahre]	95%-Konfidenzintervall [Jahre]
Fernmetastasen	10 (59%)	7 (41%)	2,75	1,42 – 4,08
Keine Fernmetastasen	7 (27%)	19 (73%)	12,25	5,30 – 19,20

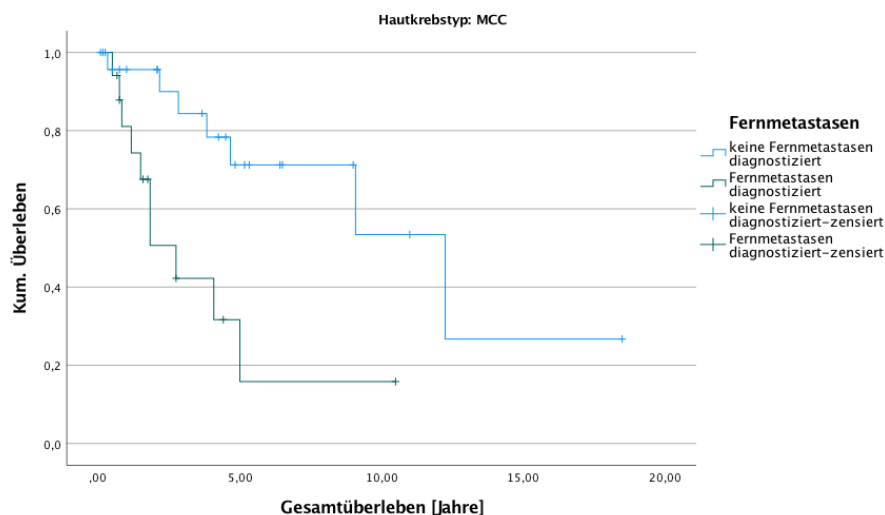


Abbildung 23: Gesamtüberleben der MCC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen; $p = 0,003$

5.3.5 Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Malignem Melanom Stadium IIC

Auch in der Melanom-Patientengruppe beeinflussten Fernmetastasen signifikant ($p = 0,001$) das Gesamtüberleben.

Die geschätzte mediane Gesamtüberlebenszeit der MM-IIC-Patienten mit Fernmetastasen betrug 2,3 Jahre. Fernmetastasenfreie Patienten verstarben demgegenüber nach ca. 13,1 Jahren und hatten damit ein mehr als 10 Jahre oder sechsmal längeres medianes Überleben.

Tabelle 17: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Fernmetastasenstatus	Patienten Verstorben [n; %]	Patienten zensiert [n; %]	Medianes Überleben [Jahre]	95%- Konfidenz- intervall [Jahre]
Fernmetastasen	22 (81%)	5 (19%)	2,33	1,52 – 3,14
Keine Fernmetastasen	15 (31%)	34 (69%)	13,08	6,08 – 20,45

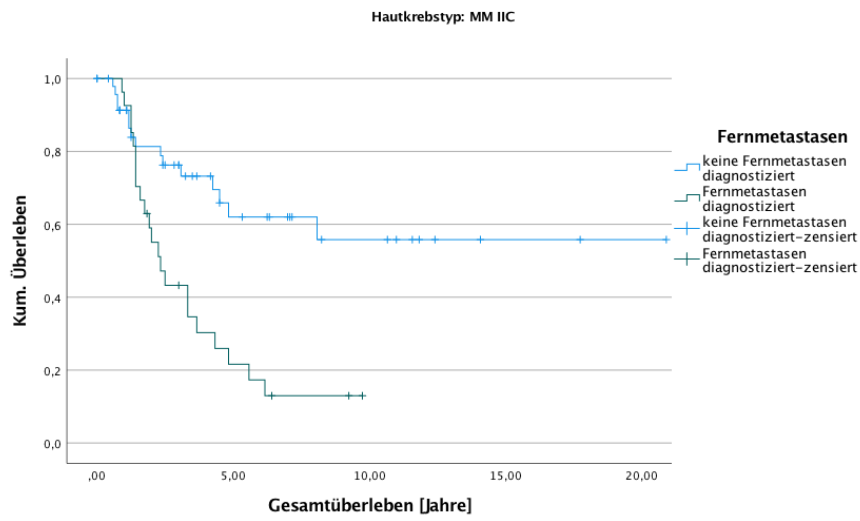


Abbildung 24: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen;
 $p = 0,001$

6 Diskussion

6.1 Validität des Vergleichs von Merkelzellkarzinomen und Malignen Melanomen des Erstdiagnosestadiums IIC

Diese Arbeit hat als wesentliches Ziel die klinisch-pathologischen Eigenschaften und Überlebenszeiten des Merkelzellkarzinoms herauszuarbeiten, um den Einfluss weiterer Neoplasien, im Speziellen NMSC, auf das MCC besser zu verstehen. Als Vergleichsentität wurde das Melanom im Stadium IIC gewählt. Die Auswahl des MM IIC beruhte auf drei verschiedenen Überlegungen: (i) aufgrund statistischer Qualität, (ii) auf der Entscheidung für ein spezifisches Stadiums allgemein und (iii) auf der expliziten Eignung des Stadiums IIC.

Die Gesamtzahl aller im Krebsregister von Thüringen dokumentierten MCC-Patienten im 20-jährigen Beobachtungszeitraum dieser Arbeit von 1998-2018 betrug 49, darunter 43 mit vollständiger Dokumentation. Die niedrige Anzahl an Patienten reflektiert die Seltenheit bzw. die geringe Inzidenz des MCC. Eine Unterteilung dieser Patientengruppe nach z.B. Tumorstadien geht mit einer Schmälerung der repräsentativen Studiengröße und damit auch der Ergebnisqualität einher. Des Weiteren korreliert die Anzahl der testbaren Kovariaten in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit der Größe der Untersuchungsgruppe. Durch eine Verkleinerung des Gesamtkollektivs hätten nicht alle 5 prognoserelevanten Kovariaten getestet werden können. Hinzu kommt, dass das Klassifikationssystem für das MCC erst 2008 etabliert wurde. Eine über den gesamten Beobachtungszeitraum einheitliche damit vergleichbare Einteilung war damit nicht gegeben.

Bei Betrachtung der stadienspezifischen Melanom-Inzidenzen fällt eine asymmetrische Verteilung zu Gunsten der kleineren Stadien auf (Breitbart et al. 2012). So werden 61,2% aller MM bereits frühzeitig im Stadium IA (Invasion $<0,76\text{mm}$) diagnostiziert und dementsprechend früh therapiert (Eisemann et al. 2014). Bei Berücksichtigung aller Melanomstadien tritt dadurch eine Verzerrung der Überlebenszeitangaben, als direkte Korrelate des Tumor-Klassifikationssystems, zu Gunsten eines längeren Überlebens auf (Breitbart et al. 2012). Darüber hinaus wird die 5-Jahres-Überlebensrate von MM durch falschpositive MM-Diagnosen positiv beeinflusst (Glusac 2011).

Durch die unauffällige, asymptomatische klinische Präsenz der MCC ist die Häufigkeitsverteilung der MCC-Erstdiagnosestadien gleichmäßiger, sodass die MCC-Patienten häufig stadienübergreifend betrachtet werden (Sridharan et al. 2016). Dieses bestätigte sich in unserem untersuchten Patienten-Teilkollektiv: 47% waren im Lemos-Stadium I, 21% im Stadium II, 23% im Stadium III und 9% im Stadium IV. Sridharan et al. ermitteln 2016 in ihrer Untersuchung 34% der Fälle im Stadium I, 15% im Stadium II, 36% im Stadium III und 15% im Stadium IV (Sridharan et al. 2016). Damit war sowohl in Jena als auch in der Studie von Sridharan et al. das Stadium I am häufigsten zu finden, gefolgt vom Stadium III. In Jena gab es verhältnismäßig mehr Patienten mit Stadium II als mit Stadium IV.

Aufgrund der Stadienverteilung sowie der geringen MCC-Fallzahlen, werden die Überlebensraten der MCC-Patienten häufig stadienübergreifend angegeben. Aktuelle Daten des Tumorregisters München zeigen eine 10-Jahres-Überlebensrate von Merkelzellkarzinompatienten von 37,9% (Tumorregister München 2020). Dieselbe Institution untersuchte auch das Maligne Melanom und gibt für Primärtumoren >4mm eine 10-Jahres-Überlebensrate von 33,3% an. Dem gegenüber beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate bei Einschluss der Patienten aller Tumorstadien 86,8% (Tumorregister München 2021a).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Vergleichbarkeit der Prognose von MCC-Patienten und Melanompatienten des Stadiums IIC und werden in weiteren Arbeiten bestätigt. So geben Tarantola et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 53,5% für das MCC und Balch et al. eine 5-Jahresüberlebensrate von 53% für das MM IIC an (Tarantola et al. 2013, Balch et al. 2009).

Bleicher et al. stellen fest, dass für das MCC die Prognose des tumorspezifischen Überlebens weitaus besser ist als bei Betrachtung des Gesamtüberlebens (Bleicher et al. 2020). Komorbiditäten, Immunschwäche und das relativ hohe Diagnosealter der MCC-Patienten sind wichtige Determinanten in den letalen Verläufen. Patienten mit MM im Erstdiagnosestadium IIC sind in der Regel älter als der Durchschnitt aller Melanomerkrankten. Die schlechtere Gesamtüberlebens-Prognose ist auch beim Melanom vom tumorspezifischen („relativen“) Überleben abweichend (Ribero et al. 2018).

In der Regel steigt mit höherem Stadium auch die Mortalität. Für das Melanom im Stadium IIC trifft dieses jedoch nicht zu. Die Überlebensprognose ist hier schlechter als bei Patienten mit Stadium IIIA (Tan et al. 2019). Als Erklärung wird der von Breslow begründete strenge

Zusammenhang zwischen der Tumordicke und dem Gesamtüberleben aufgeführt. Auch beim MCC korreliert das Überleben maßgeblich mit der Tumordicke (Lim et al. 2012).

Hinsichtlich der Diagnostik von MCC und MM IIC bestehen ebenfalls Parallelen. Während das MCC lange asymptomatisch bleibt und oft klinisch als benigne Läsion gedeutet wird, konnte die Wahrscheinlichkeit für eine Früherkennung des MCC vor allem durch das 2008 bundesweit eingeführte Hautkrebsscreening stark erhöht werden (Drusio et al. 2019). Das Screening und die Früherkennung sind sehr wichtig. Zur Erleichterung wurde in Anlehnung an das ABCDE-Schema des Melanoms zur Diagnostik des MCC das AEIOU-Schema eingeführt. Es ist jedoch unspezifischer, wodurch eine Früherkennung seitens der MCC-Patienten unwahrscheinlicher ist, als bei den MM-Patienten (Stokes et al. 2009). Hinzu kommt, dass von den Patienten selbst detektierte Melanome tendenziell dicker und ulzeriert sind (Avilés-Izquierdo et al. 2016).

Wie im Einleitungsteil 2.2.4 beschrieben, erhalten Melanom-Patienten ab einer Tumordicke von 1mm eine Lymphknoten-Sonografie und nach Ausschluss einer Metastasierung auch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB). Davon abhängig wird die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes geprüft und gegebenenfalls eine adjuvante Therapie für den Patienten eingeleitet. Explizit ab dem Stadium IIC empfiehlt es sich, weitere Bildgebung (cMRT und CT/MRT des übrigen Körpers) durchzuführen (Hoge und Schadendorf 2017). Sowohl die Lymphknoten-Sonografie, als auch die SLNB spielen in der MCC-Diagnostik eine große Rolle. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes nach erfolgter SLNB korreliert beim MCC mit der Tumorgröße (Fields et al. 2011). Auch beim Melanom steigt die Rate positiver Wächterlymphknotenbefunde signifikant mit der Tumordicke und dem Vorhandensein von Ulzerationen an (Wagner et al. 2000b). Das MM IIC ist per definitionem (AJCC) >4 mm dick und ulzeriert.

6.2 Betrachtung der deskriptiven Parameter der beiden Diagnosegruppen

Die deskriptive Analyse des Patientenkollektivs hat die wichtigsten tumorunabhängigen Eigenschaften sowie die jeweils Hautkrebs-spezifischen Informationen beschrieben. Im Folgenden werden die Ergebnisse in den Kontext des wissenschaftlichen Forschungsstands gestellt.

6.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die untersuchte MCC-Patientengruppe bestand zu 63% aus Männern und zu 37% aus Frauen. Bei den Melanompatienten betrug der männliche Anteil 58%. Die Geschlechtsverteilung in beiden Stichproben war damit sehr ähnlich und die Daten decken sich mit der Literatur (Grabowski et al. 2008, Stang et al. 2018, Tan et al. 2019).

Die untersuchten MCC-Patienten waren bei Erstdiagnose im Mittel ca. 74 Jahre alt. In der aktuellen S2k-Leitlinie wird ein mittleres Diagnosealter von ca. 70 Jahren angegeben (Becker et al. 2019). Lim et al. und Stokes et al. berichten ein medianes MCC-Erstdiagnosealter von 76 bzw. 75 Jahren (Stokes et al. 2009, Lim et al. 2012). Grabowski et al. nennen ein medianes Erstdiagnosealter von 75,5 Jahren für das MCC, wobei 73,6% der MCC-Patienten älter als 70 Jahre alt waren (Grabowski et al. 2008). Die MCC-Stichprobe aus Jena war mit 69,8% über 70-jährigen Patienten fast deckungsgleich zu den genannten Daten.

Für Melanome geben Grabowski et al. über alle Stadien hinweg ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 57 Jahren an; 69% sind jünger als 70 Jahre (Grabowski et al. 2008). In unserer untersuchten MM-IIC-Stichprobe fanden sich lediglich 30,3% der Patienten in dieser Altersgruppe. Mit einem Durchschnittserkrankungsalter von 71 Jahren (median: 72 Jahre), unterscheiden sich unsere Melanompatienten deutlich von dieser Referenz. Allerdings haben Patienten mit einem dickeren Tumor häufig ein höheres Diagnosealter (Chamberlain et al. 2002). Demzufolge sind Patienten mit Erstdiagnose-Tumorstadium IIC älter als im Mittel über alle Melanomstadien (Tan et al. 2019).

Auch im Vergleich zu den stadienspezifischeren Altersdaten von Boada et al. aus 2020 war unsere untersuchte Melanom-Patientengruppe bei Erstdiagnose mit ca. 11 Jahren signifikant älter (71 vs. 59,8 Jahre), wobei die Studie Patienten mit Primärläsionen mit >4 mm Dicke ohne nähere Differenzierung des Ulzerationsstatus umfasste (Boada et al. 2020). So wurden neben IIC-Tumoren auch IIB-Melanome einbezogen, die eine jüngere Stichprobe bedeuten.

Als mögliche Erklärungsdeterminanten für den Altersunterschied bei Erstdiagnose können zeitliche sowie demografische Faktoren in Frage kommen. So fällt die Hälfte des Beobachtungszeitraums dieser Studie (1998-2018) auf die Zeitperiode vor Einführung des Hautkrebsscreenings (2008). Hauttumoren wurden bis dato oftmals erst später entdeckt, sodass

die Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt bereits älter waren. Zum anderen könnte auch der Standort des Tumorzentrums ursächlich sein. Das Einzugsgebiet der Universitätshautklinik Jena besteht größtenteils aus Thüringen. Im Jahre 2001 ermittelten Kölmel et al. in einer Melanom-Studie mit insgesamt 10.433 Patienten für Dresden (Sachsen) ein mehr als 7% höheres Durchschnittsalter als bei den Vergleichskohorten aus Münster und Göttingen (Kölmel et al. 2001). Auch Katalinic et al. weisen 2015 nach, dass das Diagnosealter ortsabhängig ist und zwischen den Bundesländern variiert (Katalinic et al. 2015). Hinsichtlich des höheren Diagnosealters von Melanompatienten berichtet auch die Dissertation von Schiffer et al. aus Jena über ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 60 Jahren und damit abweichend höheres Alter im Vergleich zur internationalen Literatur (Schiffer et al. 2020).

6.2.2 Prädilektionsstellen

Für die zwei Tumoren sind typische Prädilektionsstellen bekannt. Die von Grabowski et al. ermittelten Häufigkeiten der Primärtumoren an Extremitäten (MCC 35%; MM 40%), Kopf-/Hals-Bereich (MCC 47%; MM 26%) und Stamm (MCC 9%; MM 30%) entsprechen den Verteilungstendenzen in den untersuchten Diagnosegruppen (beim MCC außerdem 9% okkult). Auch bei unserem Patientenkollektiv trat der Tumor am häufigsten an den Extremitäten auf (beim MCC in 44%, beim MM IIC in 45% der Fälle). Hinsichtlich der Kopf-/ Hals- und der Stammlokalisationen gibt es große Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen. So stellten sich 37% der MCC-Patienten, aber nur 21% der Melanompatienten mit Erstläsion im Kopf-Hals-Bereich vor. Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist das seltene Auftreten (5%) von MCC am Stamm, gegenüber den ca. 34% Melanom-Patienten mit Primum am Stamm (Grabowski et al. 2008). Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen das bevorzugte Auftreten von MCC in UV-exponierter Haut (Heath et al. 2008).

6.2.3 Rezidive

Der Anteil von 21% rezidivpositiven MCC-Patienten in dieser Studie ist konform mit der Literatur. Stokes et al. berichten in ihrer 187 MCC-Patienten zählenden Studie ebenfalls von 21% Patienten mit Rezidivbefund (Stokes et al. 2009). Allen et al. geben eine Rezidivrate von 31% (nach Ausschluss von Fernmetastasenrezidiven) an und verweisen auf verschiedene MCC-Studien mit relativen Rezidivhäufigkeiten von 4 - 62% (Allen et al. 2005). Diese hohe Streuung

wird mit der schwierigen Differentialdiagnose von Mikrometastasen und lymphatischer Infiltration in der Nähe des Primums gegenüber den eigentlichen Rezidivkrankungen erklärt (Fried und Cerroni 2014). Darüber hinaus sei es aufgrund mangelhafter sprachlicher Schärfe in der Dokumentation nicht immer möglich Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive und Fernmetastasen als Ereignisse differenzieren zu können (Tumorregister München 2020). Deshalb wird das Auftreten von Rezidiven häufig als ein Ereignis des progressionsfreien Überlebens berücksichtigt.

Für die MM IIC-Gruppe ergab unsere Untersuchung 49% rezidivpositive Patienten und damit prozentual mehr als doppelt so viele, wie bei den MCC-Patienten. Francken et al. ermittelten in ihrer Studie von 4748 Melanom-Patienten eine Rezidivrate für das Stadium IIC von 44,3% (Francken et al. 2008).

Damit sind unsere untersuchten Stichproben auch hinsichtlich des Rezidivauftritts repräsentativ und die später geschilderten Rückschlüsse auf das Überleben adäquat. Bei Betrachtung der höheren Rezidivrate beim MM IIC sollte in weiteren Arbeiten die Rezidivlokalisierung sowie die angewandte Ausbreitungsdiagnostik untersucht werden. Die Melanom-Leitlinie aus 2020 erklärt das häufige Auftreten von Rezidiven beim MM mit der Nichtdurchführung einer Sentinelwächterlymphknotenbiopsie bzw. Lymphknotendisektion (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Darüber hinaus kommt es beim MCC häufig zu falsch-negativen Wächterlymphknotenbiopsiefunden. Folglich ist die Anzahl detektierter lokoregionärer Rezidive reduziert (Gunaratne et al. 2016).

Aufgrund der von Fried und Cerroni genannten schwierigen Differentialdiagnose zu weiteren Formen der Tumorprogression wurde sich in dieser Arbeit gegen die Ausarbeitung der rezidivfreien Überlebenszeit entschieden und stattdessen die fernmetastasenfreie Überlebenszeit untersucht (Fried und Cerroni 2014).

6.2.4 Prävalenz von Zweitneoplasien (nichtmelanozytäre Hauttumoren und nichtdermatologische Zweitmalignome)

UV-Licht spielt eine maßgebliche Rolle in der Genese von Merkelzellkarzinomen sowie in geringerem Maß auch bei Malignen Melanomen (Becker et al. 2019, Hoge und Schadendorf 2017).

Die aus klinischen Beobachtungen im Hauttumorzentrum Jena entstandene Hypothese, dass MCC-Patienten auffällig häufiger mit weiteren NMSC in der Krankengeschichte vorstellig werden als Melanom-Patienten, hat sich in den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigt. So stehen in dieser Arbeit 40% NMSC-positive MCC-Patienten 22% NMSC bei MM-IIC Patienten gegenüber. Als NMSC wurden Plattenepithelkarzinome (PEK) unter Einbezug von Aktinischen Keratosen und Morbus Bowen, sowie Basalzellkarzinome (BZK) in der Untersuchung berücksichtigt. Dieser Einschluss entspricht der üblichen Definition von NMSC in der Literatur. Seit 2015 sind PEK und multiple aktinische Keratosen als UV-induzierte Berufskrankheiten (BK 5103) klassifiziert (Diepgen et al. 2015).

Der Zusammenhang von UV-Licht und einem synchronen bzw. metachronen Auftreten von MCC und NMSC wurde erstmals 1998 durch Iacocca et al. beschrieben. Gezählt wurden damals – wie in dieser Studie – Plattenepithelkarzinome (PEK), Basalzellkarzinome (BZK) und Aktinische Keratosen (Iacocca et al. 1998).

Für Melanome beschreibt Starostzik 2017 in ihrer Studie das metachrone Verhalten der drei häufigsten Hautkrebsarten MM, PEK und BZK und ermittelt ein höheres Risiko, nach einem malignen Hauttumor einen weiteren, ebenfalls UV-Licht-assoziierten Hautkrebs zu entwickeln. Hiernach steigt das Risiko mit einer MM- oder BZK-Diagnose bei Männern auf 4,6% bzw. 9,3 % ein PEK zu entwickeln. Bei einem positiven PEK- oder BZK-Befund liegt das Risiko bei 1,3 - 1,7%, binnen 21 Jahren an einem MM zu erkranken (Starostzik 2017).

Vergleichbar zu der Methodik von Brenner et. al. wurden in dieser Arbeit alle weiteren Malignome vor, während und nach der MCC- bzw. MM-IIC-Diagnose in die Untersuchung einbezogen (Brenner et al. 2001). Allerdings haben wir zwischen nichtdermatologischen Neoplasien und (weiteren) NMSC weiter differenziert. Brenner et al. geben bei 25% der MCC-Patienten und bei 5,8% der Melanompatienten Zweitmalignome an, darunter hauptsächlich NMSC, gefolgt von hämatologischen und gynäkologischen Malignitäten, außerdem war ein Meningeom zu finden (Brenner et al. 2001). Die in unserer Untersuchung ermittelte Verteilungen nichtdermatologischer Krebsarten sind in hohem Maße übereinstimmend zu den Malignitäten von Brenner et al. Neben den 40% bzw. 22% NSMC fanden sich in beiden Diagnosegruppen ebenfalls vorwiegend hämatologische und gynäkologische Tumoren sowie auch Meningeome.

Insgesamt waren die Patienten im Hauttumorzentrum Jena weitaus häufiger als die Patienten

von Brenner et al. betroffen. In den untersuchten Stichproben aus Jena hatten 19% der MCC-Patienten und 22% der MM-IIC-Patienten ein nicht-dermatologisches Zweitmalignom. Dabei zeigten 7% der MCC- und 5% der MM-IIC-Patienten 5% sowohl ein NMSC als auch eine nichtdermatologische Neoplasie in der Krankheitsgeschichte. Zusammengefasst fanden sich bei insgesamt 52% der MCC-Patienten und bei 37% der MM-IIC-Patienten Zweitneoplasien (nichtdermatologisch oder NMSC). Das relative Risiko der häufigeren Zweitmalignomakkumulation beim MCC gegenüber dem MM IIC war vergleichbar, der Kontrast zwischen MCC und Melanom – vermutlich aufgrund des Melanomstadiums IIC – aber nicht so stark, wie bei Brenner et al (Brenner et al. 2001).

Das Tumorregister München zählte ebenfalls die Häufigkeiten weiterer Neoplasien neben MCC bzw. Melanom-Erkrankung im Zeitraum 1998-2019. Bei 50,6% der MCC-Patienten und bei 36,6% der Melanompatienten sind vor, während oder nach der Diagnosestellung ein weiteres Malignom (nichtdermatologisch oder NMSC) entdeckt worden. (Tumorregister München 2021b, 2021c). Dadurch betrachten wir unsere Zweitmalignom-Zählergebnisse als validiert.

Die Abweichung der Häufigkeiten im Vergleich zu Brenner et al. kann auf (i) eine unterschiedliche Datengrundlage, (ii) ein differierendes Risikoprofil der Patientenkollektive sowie (iii) auf die Inzidenzentwicklung zurückgeführt werden. Für das insgesamt häufige Auftreten von Zweitneoplasien in Jena sind vor allem die hohen NMSC-Häufigkeiten ursächlich.

Es ist zu vermuten, dass Brenner et al. Carcinoma-in-Situ-Tumoren nicht berücksichtigt haben, sondern lediglich invasive Hautkrebsformen. Ohne Zählung der Aktinischen Keratosen und M. Bowen-Erkrankungen betragen die relativen Häufigkeiten von PEK in unserer Untersuchung 30,2% für das MCC und 18,4% für das MM IIC.

Zusätzliche Erklärungen für das häufigere Auftreten weiterer Neoplasien im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur Literatur finden sich bei den beschriebenen Risikofaktoren Alter und Geschlecht. Ein höheres Alter ist allgemein mit einem steigenden Risiko für maligne Neoplasien, insbesondere von NMSC, verbunden. Personen ab dem 75. Lebensjahr sind von einem höheren Hautkrebsrisiko betroffen (Leiter et al. 2017). Für Männer besteht ein erhöhtes NSMC-Risiko bereits ab dem 70. Lebensjahr (Lee et al. 2018). Weiterhin sind laut der Vergleichsstudie des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers von synchronen MCC/PEK

und alleinstehenden MCC, Patienten mit Mehrfachtumoren älter bei Erstmanifestation als Patienten mit einem homogenen Tumor (76,5 vs. 69 Jahre). Zudem sind sie häufiger männlich (Suárez et al. 2015). Hinsichtlich NMSC-Entwicklung sind Männer etwa dreimal häufiger als Frauen gleichen Lebensalters betroffen (Lomas et al. 2012). Auch für das MM ist bekannt, dass das relative Risiko für ein Zweitmalignom bei Männern, die >70 Jahre alt sind, fast dreimal so groß ist, wie für die Untersiebzighjährigen bei Erstdiagnose des Melanoms und doppelt so hoch wie für Frauen >70 Jahre (Zheng et al. 2020). Abweichend zu der Studie von Brenner et al. mit 52% männlichen und 48% weiblichen Patientinnen, bestand das Patientenkollektiv aus Jena zu 60% aus Männern (Brenner et al. 2001). Die in unserer Untersuchung betrachteten MCC-Patienten hatten ein medianes Alter bei Erstdiagnose von 77 Jahren, waren mit 63% überwiegend männlich und zeigen damit ein entsprechendes erhöhtes NMSC-Risikoprofil. Schließlich zeigten unsere MCC-Patienten mit NMSC ein medianes Erstdiagnosealter von 81,5 Jahren, die MM-IIC-Patienten mit NMSC waren 75,0 Jahre alt und auch die stärkere Tendenz zum männlichen Geschlecht (MCC 65% vs. 35%, MM IIC 57 vs. 43%) war bei den Patienten mit Zweitneoplasien zu erkennen. Es sei zu betonen, dass sich dieser Zusammenhang auch nach Adjustierung der Daten im Sinne eines alters- und geschlechtsabhängigen Matchings der beiden Untersuchungsgruppen bestätigt. Würden die Einschlusskriterien verändert, sodass keine Patienten < 65 Jahren sowie explizit keine Männer ≥ 85 Jahren teilnehmen, entsteht ein neues Patientenkollektiv (n=92; 33 MCC-Patienten; 59 MM IIC-Patienten). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der Patienten mit MCC und NMSC liegt bei 79,0 Jahren, 56,6% sind männlich. Bei den Patienten mit MM IIC und NMSC ergibt sich ein mittleres Erstdiagnosealter von 77 Jahren, 59,3% sind männlich. Weiterhin weisen signifikant mehr MCC-Patienten als MM-IIC-Patienten ein NMSC auf (45,5% vs. 22,5%).

Seit der Jahrtausendwende sind Inzidenzen der NSMC deutlich gestiegen. Bis 2030 wird auf Grundlage von Daten aus Schleswig-Holstein und dem Saarland eine Verdoppelung der NMSC-Inzidenzrate bei Menschen zwischen 60 und 79 Jahren erwartet (Leiter et al. 2017). Rückblickend ist bei Annahme eines stetigen Häufigkeitswachstums mit einer geringeren NMSC-Auftrittswahrscheinlichkeit um die Jahrtausendwende (Brenner et al.) im Vergleich zu heute zu rechnen und eine weitere Erklärung für die größeren Häufigkeiten in Jena. Verstärkt wird dieser Trend durch das 2008 eingeführte Hautkrebsscreening, welches die Detektionswahrscheinlichkeit nicht nur von MCC und Melanom, sondern auch der NMSC signifikant steigerte (Hübner et al. 2019). Über die ärztliche Untersuchung hinaus, wirkt sich

laut Miller et al. auch die im Rahmen des Screenings gelehrt Selbstuntersuchung der MCC-Patienten auf die NMSC-Inzidenz aus (Miller et al. 2009). Die Erklärung anhand gesteigerter Inzidenzen wird durch die aktuelle Studie von Tan et al. gestützt. In dieser Arbeit wiesen 26,7% der MM-IIC-Patienten ein NMSC in der Anamnese auf, damit ähnlich viele, wie die 22% MM-IIC-Patienten mit NMSC in Jena (Tan et al. 2019).

6.2.5 Fernmetastasen

In beiden untersuchten Diagnosegruppen traten nahezu gleich häufig Fernmetastasen auf.

Von den MCC-Patienten entwickelten 33% im Beobachtungszeitraum mindestens einen Fernmetastasenbefund. In der 2020 durch Song et al. publizierten Arbeit zu den Metastasierungsmustern von MCC wurde bei 28% der Patienten eine Stadienänderung in Stadium IV bzw. Fernmetastasen dokumentiert (Song et al. 2020).

Von den in Jena beobachteten Patienten mit MM IIC entwickelten 36% Fernmetastasen. Podlipnik et al. berichten bei Melanom-Patienten mit den Erstdiagnosestadien IIB, IIC und III von 39,3% Fernmetastasierung (Podlipnik et al. 2016). Damit erachten wir unsere Ergebnisse als repräsentativ. Zum Vergleich wurde bei Gassenmaier et al. aus 25,4% aller Patienten mit Erstdiagnosestadien IA-IIC durch Progress ein Stadium IV (Gassenmaier et al. 2017). Die Stadienauswahl ist damit sehr relevant für das Fernmetastasierungsverhalten und resultierend für das Gesamtüberleben.

Aufgrund der diskutierten Daten und Studienergebnisse der deskriptiven Statistik erachten wir die Geschlechts- und Altersverteilung, das Rezidiv- und Fernmetastasenauftreten und die Prävalenz nichtdermatologischer Zweitmalignome in unserem Patientenkollektiv als repräsentativ. Die Studienlage zur Häufigkeit von NMSC beim MCC ist spärlich. Da die NMSC-Definition und -Dokumentation in Jena bei den beiden Diagnosegruppen einheitlich war, ist die These eines häufigeren Auftretens von NMSC bei MCC- als bei MM-IIC-Patienten valide.

6.2.6 Therapien

Das Therapieziel beider Entitäten liegt darin, möglichst große Heilungsraten bei akzeptabler Toxizität und limitierender Morbidität zu erreichen.

Von den 43 MCC-Patienten in unserer Untersuchungsgruppe wurden 49% im Verlauf stadiengerecht bestrahlt. Sridharan et al. berichten in ihrer Studie von 46% Patienten mit Radiotherapie (Sridharan et al. 2016).

Von den Melanompatienten erhielten 7% eine Bestrahlung nach Erkrankungsprogress in ein höheres Stadium. Systemisch wurden 37% der MM-IIC-Patienten therapiert. Auffällig ist die häufige Anwendung von Interferonen bei 61% der Patienten. Interferone sind gemäß der aktuellen Leitlinie für das Stadium IIC empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft 2020). Nach der Entscheidung des Herstellers Roche, das dafür verwendete Präparat vom Markt zu nehmen und dem eingeläuteten Rückzug des Interferon-Pendants Intron A (MSD), werden in Zukunft die innovativen Immuntherapien noch weiter in den Vordergrund der Behandlung des Stadiums IIC rücken (Pharmazeutische-Zeitung 2019).

Da bislang keine systemische adjuvante Therapie in prospektiv-randomisierten Studien eine Verlängerung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens der MCC-Patienten demonstrieren konnte, wurde probatorisch häufig auf Erfahrungen aus der Behandlung des Melanoms zurückgegriffen.

Prof. Dr. Becker vom DKTK Institut für translationale Krebsforschung, Schriftführer der „S2k-Leitlinie Merkelzellkarzinom“, konnte 2018 durch eine Blockierung der Histon-Deacetylase erreichen, dass T-Lymphozyten den Tumor als solchen erkennen und bekämpfen können (Becker et al. 2018). Diese Form des epigenetic silencing wurde zwei Jahre zuvor in München auf das Maligne Melanom angewandt (Hornig et al 2016). Darüber hinaus zeigte sich für das MCC, ähnlich wie für das Maligne Melanom, eine Überlegenheit der Immuntherapie mittels PD/PD-L1-Blockade gegenüber Chemotherapie (Becker et al. 2017, Becker et al. 2019).

Die Dokumentation der durchgeführten Therapieoptionen erfolgte in dieser Arbeit ausschließlich zu deskriptiven Zwecken. Sobald die Zulassung der Immuntherapien für die Behandlung lokoregionärer Stadien in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen wurde, werden sich die Diagnosegruppen auch adäquat hinsichtlich der Therapie vergleichen lassen.

6.2.7 Histologische und histochemische Deskriptoren

In der immunhistochemischen Diagnostik waren 37 (86%) der MCC-Patientengruppe Cytokeratin 20 positiv. Dieses Ergebnis verifiziert die Studienergebnisse von Yang et al., die eine CK 20-Positivrate von ebenfalls 86% bei ihrem MCC-Patientengut berichten (Yang et al. 2004).

Die Tumoren der Melanompatienten waren entsprechend der Stadium-Klassifikation IIC bei Erstdiagnose zwischen 4 bis 14 Millimeter dick. Der Mittelwert nach Breslow betrug 6,8 Millimeter, der Median 6,0 Millimeter. Podlipnik et al. geben einen mittleren Breslow-Index von 9,8 Millimetern für das Stadium IIC an (Podlipnik et al. 2016). Tan et al. berichten bei ihren MM-IIC-Patienten über eine mediane Tumordicke von 5,2 Millimetern (Tan et al. 2019). Die Breslow-Indices unserer untersuchten MM-IIC-Patientengruppe bilden demnach eine typische Tumordicke ab. Nach Fonseca et al. hat ein Breslow-Score >8mm einen signifikanten Einfluss auf das Melanom-spezifische Überleben (Fonseca et al. 2020).

6.3 Betrachtung des fernmetastasenfreien Überlebens

Die fernmetastasenfreien Überlebenszeiten der MCC und MM-IIC-Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied. Durch die Beschränkung auf ein bestimmtes Melanomstadium bei gleichzeitigem Einschluss aller MCC-Stadien eignet sich die fernmetastasenfreie Zeit besser für eine Gegenüberstellung der tumorspezifischen Krankheitsprogression, als einzig die Gesamtüberlebenszeit. Neue Therapiemöglichkeiten werden anhand verschiedener progressionsfreier Überlebenszeiten verglichen. Deshalb ist die Ähnlichkeit der fernmetastasenfreien Überlebenszeiten unserer Diagnosegruppen bedeutsam für den Anspruch dieser Arbeit die Vergleichbarkeit des MCC mit dem Melanom zu demonstrieren.

Mit einer medianen fernmetastasenfreien Überlebenszeit von 4,67 Jahren gibt es keinen signifikanten Unterschied zum MM IIC (3,52 Jahre). Die fernmetastasenfreie 3-Jahres-Überlebensrate der MCC-Patienten in Jena betrug 57,8%. Bei Gaiser et al. wurde eine progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate (inkl. Rezidiven) von 56,8% ermittelt (Gaiser et al. 2015). Nach den Angaben von Song wurde das mediane metastasenfreie Überleben im Rahmen eines 36-monatigen Follow-Ups noch nicht erreicht (Song et al. 2020).

Die mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit (3,52 Jahre) der MM-IIC-Patienten in Jena ist vergleichbar zu den Daten von Christofyllakis et al., im Placebo/Vemurafenib-Vergleich wurde für die Melanompatienten eine mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit von 37,2 Monaten bzw. 3,1 Jahren ermittelt (Christofyllakis et al. 2021). Die fernmetastasenfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 54,8% ist passend zu den Daten von Mordoh et al., deren Melanompatienten im Stadium IIB-III eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,3% - 38,9% zeigten (Mordoh et al. 2017).

Es gab in unseren beiden Diagnosegruppen weder in der Häufigkeit der Fernmetastasen noch in der fernmetastasenfreien Überlebenszeit einen signifikanten Unterschied.

6.4 Betrachtung des Gesamtüberlebens

Das Gesamtüberleben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Diagnosegruppen. Dies bestätigt die Eignung des Melanomstadiums IIC für den Vergleich zum MCC und ist passend zu den konvergierenden 10-Jahres-Überleben als Grundlage für den Vergleich.

Für das MCC ermittelten wir eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 9,1 Jahren (95%-KI: 2,26 – 15,91). Das breite Konfidenzintervall und der hohe Median der Gesamtüberlebenszeit spiegeln die breite Streuung der Überlebenszeiten wider. Bei Albores-Saavedra et al. zeigten Patienten mit MCC in einem lokalisierten Stadium ein 10-Jahres-Überleben von 71%, während die 10-Jahres-Überlebensraten bei regionalen und entfernten Metastasen 47,8% bzw. 20,1% betragen (Albores-Saavedra et al. 2010). Übertragen auf unsere Ergebnisse, weisen die Patienten in Jena bei gegebener Tumorstadienverteilung (I: 47%, II: 21%, III 23%, IV: 9%) repräsentative Werte auf. Auch die ermittelte 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 67,3% ist übereinstimmend mit den 64,9%, die vom Tumorregister München ausgewiesen werden (Tumorregister München 2020).

Für das die Diagnosegruppe MM IIC wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit auf 4,5 Jahre (95%-KI: 2,58 – 6,42) geschätzt. Bei Kanaki et al. zeigten Patienten mit einem Primum >4mm eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 5,1 Jahren (Kanaki et al. 2019). Wie auch beim MCC decken sich unsere Ergebnisse der MM IIC hinsichtlich der 3-Jahres-Überlebensrate (62,9%)

in hohem Maße mit aktuellen, repräsentativen Daten, wie z.B. denen des Münchner Tumorregisters (59,5%) (Tumorregister München 2021a).

6.5 Einfluss einzelner Kovariaten auf das Überleben

Im Folgenden werden die Analyseergebnisse zum Einfluss der gewählten Kovariaten Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Rezidivbefund, NMSC, nichtdermatologisches Zweitmalignom und Fernmetastasen diskutiert.

6.5.1 Geschlecht

Nach unseren Regressions-Untersuchungen zum Gesamtüberleben der MCC-Patienten können wir bestätigen, dass das Geschlecht eine beeinflussende unabhängige Variable ist. Wie in anderen wissenschaftlichen Arbeiten dargelegt, erkranken und versterben männliche MCC-Patienten nicht nur häufiger, sondern haben auch eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit, als weibliche Patientinnen (Tam et al. 2021, Björn Andtback et al. 2021). Die geringe Datenanzahl ereignispositiver MCC-Patientinnen steht einer weiteren Interpretation dieser Gesamtüberlebenszeit im Wege.

In unseren Untersuchungen ergaben sich für die MM IIC-Stichprobe kein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das fernmetastasenfreie oder das Gesamtüberleben. In der Literatur finden sich andererseits Studien, die von einem signifikanten Einfluss des männlichen Geschlechts auf den schnelleren Progress des Melanoms in ein fernmetastasiertes Stadium und für das weibliche Geschlecht über eine größere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit berichten (Joosse et al. 2011, Joosse et al. 2013, Behbahani et al. 2020).

Angesichts des zunehmenden klinischen Einsatzes von Immuntherapien, sollte die Relevanz des Geschlechts für die Behandlung nicht unterschätzt und das unterschiedliche Ansprechen in weiteren Studien überprüft werden. Surcel et al. finden in ihren immunologischen Analysen des Malignen Melanoms an Mäusepopulationen signifikant höhere IL-1-Serumspiegel bei weiblichen Mäusen im Vergleich zu den männlichen Artgenossen (Surcel et al. 2017). Dies kann aussichtsreich für einen geschlechtsspezifischen Einsatz von Immuntherapien sein. Interessant wäre eine Untersuchung der IL-1-Serumspiegel auch beim MCC. Möglicherweise

korreliert die bessere Überlebenszeit der weiblichen MCC-Patienten mit der Konzentration von Interleukinen.

6.5.2 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose hatte in beiden Diagnosegruppen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Mit steigendem Erstdiagnosealter der Patienten reduzierte sich ihre Überlebenszeit.

Für das MCC wie auch das Melanom finden sich in der Literatur divergierende Daten für eine Kausalität von Alter und Progress bzw. Versterben. Die MCC-Leitlinien der vergangenen Jahre beziehen nicht eindeutig Stellung zu einer Alterskorrelation. Girschik et al. beschreiben eine mit jedem Lebensjahr zunehmende Wahrscheinlichkeit für ein MCC-induziertes Versterben (Girschik et al. 2011). Dies stützt unsere Ergebnisse zum verringerten Gesamtüberleben der MCC-Patienten mit zunehmendem Alter bei Erstdiagnose.

Für das Melanom beschrieben Austin et al. bereits 1994 den signifikanten Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben (Austin et al. 1994). Hingegen schließen Boada et al. 2020 das Alter als unabhängige Kovariate aus. Die schlechtere Prognose der älteren Patienten sei primär den mit geringerem Überleben assoziierten Faktoren, wie z.B. Dicke des Tumors oder dessen Ulzeration, zuzuordnen (Boada et al. 2020). Da in unseren Untersuchungen ausschließlich das Stadium IIC mit entsprechender größerer Tumordicke sowie Ulzeration betrachtet wurde, kann das Lebensalter adäquater als unabhängige Variable gewertet werden. Durch den signifikanten Einfluss des höheren Alters sowohl auf das fernmetastasenfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben, sind die Ergebnisse – auch ohne der Möglichkeit des Erhebens der Melanom-spezifischen Mortalität – aussagekräftig.

Wichtig ist, dass auch im fortgeschritteneren Alter innovative Therapiekonzepte angeboten werden und im Dialog mit dem Patienten die Nebenwirkungen gegenüber der schlechteren Prognose eingeschätzt werden. Die MCC- und MM-IIC-Patienten sind vorwiegend ältere in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand. Es ist eine sozialmedizinische und logistische Herausforderung, diese Patienten in ein Hauttumorzentrum einzubinden (Zwijnenburg et al. 2021). Yoshida et al. ermittelten für die MCC-Patienten in dermatologischen Einrichtungen mit einer großen Anzahl behandelter Patienten (entsprechend eines Hauttumorzentrums) eine 5-

Jahres-Überlebensrate von 62,3%. Hautkliniken mit geringeren Fallzahlen erreichten nur 56,8%, der Überlebensunterschied ist signifikant (Yoshida et al. 2020). Hinsichtlich der PD-1-hemmenden Therapieoptionen, die sowohl die MCC als auch die MM-IIC-Patienten betreffen, gibt es laut Betof et al. keinen signifikanten Unterschied im Therapieerfolg bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten (Betof et al. 2017).

6.5.3 Rezidivbefunde

Die Rezidiverkrankungen zeigten in den Cox-Regressionsanalysen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben sowohl der MCC- als auch der MM-IIC-Patienten.

Lokal-rezidivierende MCC verkürzen die Überlebenszeit drastisch (Grotz et al. 2012). Farley et al. weisen den großen Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate von 78,3% bei rezidivfreien MCC-Patienten zu 53,6% bei MCC-Patienten mit Rezidivbefund nach (Farley et al. 2020). Auch in Jena konnte anhand der ermittelten Hazard Ratio von 3,1 der starke Einfluss von Rezidivbefunden auf das Überleben bestätigt werden.

Die untersuchten Melanompatienten zeigten bei Rezidivnachweisen nicht nur ein kürzeres Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 5,1), sondern auch eine signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (Hazard Ratio: 7,1). Die Arbeit von Schöller et al. beschreibt den Einfluss von Lokalrezidiven auf die Entwicklung von Fernmetastasen und das Überleben. Melanompatienten mit Rezidivbefund zeigten mit 73,3% ein deutlich höheres Risiko Fernmetastasen zu entwickeln als Patienten ohne Rezidivbefund (27,6%). Es verstarben im Beobachtungszeitraum 46,7% der Patienten mit Rezidiv, von den Patienten ohne Rezidiv nur 14,2% (Schöller 2018).

Neben der prägnanten Stellung von Lokalrezidiven wurde in den vergangenen Jahren der prognostische Vorhersagewert eines positiven SLNB-Befundes und damit einer lokoregionären Tumorausbreitung gründlich untersucht. Bei kleineren MCC-Läsionen mit niedrigem Risiko wird der prognostische Stellenwert eines lokoregionären Rezidivs, aufgrund der invasiven SLNB und der nebenwirkungsreichen adjuvanten Radiatio, derzeit stärker hinterfragt (Frohm et al. 2016). Die Diskussion um die Wertigkeit der SLNB findet ebenso beim Melanom statt. Für Patienten mit Malignem Melanom in Stadium IIB bzw. IIC gelten lokale und lokoregionäre

Rezidive als die wichtigsten Prognosefaktoren (Fonseca et al. 2020). Die Arbeit von Solari et al. fordert aufgrund der komplikationsreichen Diagnostik eine sorgfältige Indikationsstellung für die invasive SLNB bei den dünnen Tumoren (Solari et al. 2019). Das Spektrum an Therapieoptionen für Melanompatienten mit SLN-Metastasen umfasst Überwachung, vollständiger Lymphknotendisektion (CLND) und adjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (Morrison et al. 2020).

Nach den Ergebnissen von Fonseca et al. werden die neuen adjuvanten Therapieoptionen des Melanoms mit Pembrolizumab, deren Einsatz beim Melanom im Ausland bereits auf die Stadien IIB und IIC probatorisch ausgeweitet wurde, die häufig durchgeführte SLNB in Zukunft vielleicht überflüssig machen (Fonseca et al. 2020). Bei den auffällig vielen falsch-negativen Wächterlymphknotenbiopsiebefunden beim MCC, kann eine stattdessen durchgeführte Immuntherapie ebenfalls zukunftsweisend sein (Grotz et al. 2015, Gunaratne et al. 2016).

6.5.4 Nichtmelanozytäre Hauttumoren

Als Kovariate der Cox-Regressionsanalysen zeigte das Vorhandensein von NMSC für das Gesamtüberleben der MCC-Patienten trotz höheren Erstdiagnosealters signifikanten prognoseverbessernden Einfluss. Bei den MM-IIC-Patienten machten die NMSC-Anamnese keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Der Effekt von einer positiven NMSC-Anamnese auf das Überleben von MCC wurde zum aktuellen Stand der Forschung (05/2021) noch nicht untersucht, sodass keine direkte Referenzliteratur vorhanden ist. Damit ist der signifikante Einfluss ($p = 0,041$) von NMSC auf eine längere Gesamtüberlebenszeit der MCC-Patienten (3-Jahres-Überlebensrate: 83,3% vs. 57,9% ohne NMSC) eine bedeutsame Neuerkenntnis dieser Arbeit.

Für Melanompatienten wurde ein prognoseverbessernder Einfluss von NMSC auf die Überlebenszeit von Melanompatienten in der Literatur bereits beschrieben. Die Arbeit von Bottoni et al. ergab für Melanompatienten mit NMSC eine signifikant längere mediane Überlebenszeit (74,2 Monate) als für die MM-Patienten ohne NMSC (63,1 Monate) (Bottoni et al. 2015).

Als Erklärungen für das unerwartete Ergebnis der MCC sind (i) ein längerer Zeitraum hochfrequenter Nachsorgeuntersuchungen mit ärztlichem Handlungspotential, (ii) der MCPyV-Status, (iii) oxidativer Stress denkbar. Diese drei Hypothesen werden im Folgenden diskutiert.

Bottoni et al. führen die Surveillance als mögliche Ursache für das längere Überleben der Melanompatienten mit NMSC auf (Bottoni et al. 2015). Bekannt ist, dass Patienten mit einem weiteren Hautkrebs tendenziell häufiger beim Hautarzt vorstellig werden und damit die Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Progressionsdetektion steigt (Yang et al. 2011). Durch eine ärztliche Interventionsmöglichkeit steigt auch die Überlebenszeit. Die Untersuchung der Frequenz und Einhaltung von Nachsorgeterminen, sowohl der NMSC-Patienten allgemein als auch explizit der MCC-Patienten, wäre hierfür interessant und bietet Raum für nachfolgende Arbeiten mit der Hypothese, dass ein NMSC-Befund in der Anamnese mit regelmäßigeren Hautarztbesuchen korreliert.

Unter Annahme, dass sich neben der Nachsorgefrequenz noch weitere Faktoren auf die bessere Prognose von den MCC-Patienten mit NMSC gegenüber den MCC-Patienten ohne NMSC auswirken, wäre es mit Bezug auf die Ätiopathogenese des MCC und der bislang unklaren Kausalität zum MCPyV interessant, die MCPyV-Präsenz der NMSC-positiven und der NMSC-negativen MCC-Patienten zu vergleichen.

Seit dem Nachweis von typischen UV-induzierten Pathologien in MCC, die sich auch in NMSC finden lassen, und der unabhängig davon beobachteten Häufigkeit von MCPyV-assoziierten T-Antigenen, sind zwei onkogenetische Komponenten bekannt. Unklar ist, in welcher Wechselbeziehung UV-Strahlung und der Polyomavirus zu einander stehen.

Die Studienlage zur ausgeprägten UV-Mutationssignatur in MCPyV-negativen MCC und deren Fehlen in MCPyV-positiven MCC wurde bereits in Kapitel 2.3 („Studienlage“) geschildert (Harms et al. 2015, Goh et al. 2016). Diese labormedizinischen Erkenntnisse werden durch epidemiologische und klinische Beobachtungen bestätigt. Während europäische und nordamerikanische Studien von 69% bis 85% MCC-Tumorgewebe mit MCPyV berichten (Buck und Lowy 2009, Girschik et al. 2011), wurden in Australien, dem Land mit den höchsten NMSC-Inzidenzwerten, nur bei 24% aller MCC-Tumoren MCPyV-Sequenzen nachgewiesen (Buettner und Raasch 1998, Garneski et al. 2009). Das von Moshiri et al. beschriebene signifikant häufigere Vorkommen von MCPyV-negativen MCC im Kopf-Hals-Bereich

(41,5%) als bei MCPyV-positiven MCC (32,3%) ist ebenfalls Indiz für den großen, virusunabhängigen Einfluss von UV-Exposition auf die Inzidenz von MCC (Moshiri et al. 2017). Die Kopf-Hals-Region ist am stärksten der UV-Strahlung ausgesetzt (Heath et al. 2008, Juzeniene et al. 2012). Die Erwartung, dass sich die gemeinsame Ätiologie chronischer UV-Exposition der MCPyV-negativen MCC-Patienten auch in einem häufigeren Auftreten von NMSC widerspiegelt, wurde von Busam et al. bereits bestätigt (Busam et al. 2009). Darüber hinaus weisen MCC/PEK-Mischtumoren, die in aller Regel MCPyV-negativ sind, signifikant häufiger (85% vs. 25%) weitere NMSC in der Krankheitsgeschichte auf, als Patienten mit einem singulären MCC (Suárez et al. 2015).

Der Einfluss des MCPyV-Status auf das Überleben der MCC-Patienten ist viel diskutiert. Einige Studien weisen darauf hin, dass MCPyV-positive MCC-Patienten eine bessere Prognose als MCPyV-negative MCC-Patienten haben (Moshiri et al. 2017, Sihto et al. 2009). Demgegenüber haben weitere, veröffentlichte Studien zur prognostischen Bedeutung eines MCPyV-Nachweises beim MCC keinen signifikanten Überlebensunterschied festgestellt (Schrama et al. 2011, Goh et al. 2016). Aus unseren Ergebnissen der signifikant längeren Gesamtüberlebenszeit der NMSC-positiven MCC-Patienten wird demnach eine tendenziell bessere Prognose virusnegativer Patienten erwartet.

Im Jahr 2003 haben Sander et al. in Jena die unterschiedlichen Kapazitäten von NMSC und Melanomen im Umgang mit oxidativem Stress beschrieben (Sander et al. 2003). 2016 wurde der Zusammenhang von Melanomen und Vitamin D als vielversprechendes Forschungsgebiet erklärt (Gandini et al. 2016). Das MCC wurde diesbezüglich noch nicht untersucht. Die pathophysiologische Korellationen sind tumorunspezifisch. UV-B-Strahlung induziert neben der Entstehung von NMSC auch höhere Blutserumspiegel des aktiven Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin-D). Vitamin D wirkt immunkompetent, reduziert oxidativen Stress und wirkt spezifisch auch der UV-induzierten Karzinogenese entgegen (Bikle 2012). Studien weisen nach, dass ein NMSC-Befund mit höheren 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln korreliert (Lucas et al. 2006, Caini et al. 2014). Laut Fang et al. haben Patienten mit höheren Vitamin-D-Spiegeln ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Patienten unterhalb des mittleren Wertes (Fang et al. 2016). Die antientzündliche, antiproliferative Wirkung und die effektive Fähigkeit von Vitamin D, ein aggressives Tumorwachstum und dessen invasive Ausbreitung zu unterbinden, könnte die Überlebensprognose der NMSC-positiven MCC-Patienten begünstigt haben. Um

die Relevanz einer normwertigen Vitamin D-Konzentration für ein längeres Überleben der NMSC-positiven MCC-Patienten bewerten zu können, sind regelmäßige 25-OH-Vitamin-D-Spiegelkontrollen sowie spezifische Untersuchungen, wie z.B. der Vit-D-Rezeptor-Expression bzw. Vitamin-D-Rezeptorgen-Polymorphismen an MCC und MM IIC im Rahmen weiterführender Arbeiten angezeigt.

6.5.5 Nichtdermatologische Zweitmalignome

Nicht-dermatologische Zweitmalignome beeinflussten in unserer Untersuchung weder das Überleben der MCC- noch der MM-IIC-Patienten. Diese Erkenntnisse entsprachen nicht den Erwartungen eines früheren Versterbens von Patienten mit weiteren Neoplasien vor, während oder nach Diagnosestellung des MCC bzw. MM IIC. So beschreiben Brenner et al. im Jahr 2001 den signifikanten Einfluss von weiteren Neoplasien auf das Gesamtüberleben (Brenner et al. 2001). Bei Brenner wurden analog zu der Methodik dieser Arbeit alle Patienten mit Zweitmalignomen vor, während und nach der Diagnosestellung eingeschlossen. Die erheblich verbesserte Diagnostik und die innovativen Therapieentwicklungen haben in allen onkologischen Gebieten in den vergangenen Jahrzehnten zu reduzierten Sterberaten geführt. Entsprechend haben sich die Überlebenszeitunterschiede von Patienten mit weiteren Malignitäten in den letzten 20 Jahren verbessert (Kraywinkel et al. 2020).

Damit ist der ausbleibende Einfluss von Zweitmalignomen auf das Gesamtüberleben aber noch nicht hinreichend erklärt. Schließlich wurde in einer aktuellen Studie von Zheng et al. ein signifikant prognoseverschlechternder Einfluss von Zweitmalignomen auf das Gesamtüberleben bei Melanompatienten beobachtet (Zheng et al. 2020). Diese Ergebnisse sind konträr zu unseren Daten.

Da es aktuell keine weiteren Arbeiten zum Überlebenseinfluss von nichtdermatologischen Zweitmalignomen auf das Gesamtüberleben von MM-IIC-Patienten gibt, verantworten wir das Einschlusskriterium des Stadiums IIC für den Unterschied. Die Zweitmalignom-abhängige Überlebensanalyse von Zheng et al. wurde ohne die Berücksichtigung der MM-Tumorstadien durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung war melanomtypisch mit 48% T1a-Tumoren und nur 7,3% mit T4b-Tumoren, entsprechend MM IIC (Zheng et al. 2020). Durch die kürzere allgemeine Überlebenszeit (Hazard Ratio der IIC- vs. IA-Patienten: 5,9) folgt eine

(überlebens)zeitlich-limitierte Möglichkeit der Einflussnahme von Kovariaten, wie hier von nichtdermatologischen Malignomen, auf das Überleben der IIC-Patienten gegenüber langlebiger Stadium IA-Patienten. In weiterführenden Arbeiten sollte die Hypothese überprüft werden, ob sich die Überlebenszeit von MM-IA-Patienten tatsächlich signifikant stärker durch nichtdermatologische Zweitmalignome reduziert, als die Überlebenszeit von MM-IIC-Patienten mit ohnehin schon kurzer Überlebenszeit.

6.5.6 Fernmetastasen

Im untersuchten Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Jena hatten sowohl die MCC- als auch die MM-IIC-Patienten mit Fernmetastasen ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben (MCC 2,75 vs. 12,25 Jahre bzw. MM IIC 2,33 vs. 13,08 Jahre). Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der Literatur. So nennen Allen et al. ein signifikant verringertes 5-Jahres-Überleben bei MCC-Patienten in Stadium IV (Allen et al. 2005). Asgari et al. geben eine mediane Überlebenszeit ab Fernmetastasendiagnose von 1,3 Jahren an. Fernmetastatenfreie MCC-Patienten überlebten mit median 3,6 Jahren länger (Asgari et al. 2014). Das Tumorregister beschreibt für MM-IIC-Patienten ab Fernmetastasierung eine mediane Überlebenszeit von 1,1 Jahren (Tumorregister München 2021 a). In beiden Diagnosegruppen sind die Überlebenszeiten in der Vergleichsliteratur etwa halb so lang, wie in unseren Daten. Dieser Unterschied ist damit zu erklären, dass in dieser Arbeit das Erstdiagnosedatum (und nicht das Fernmetastasierungsdatum) als Startpunkt der Analysen diente. Nach Berücksichtigung dieses methodischen Unterschieds sind unsere Ergebnisse repräsentativ.

7 Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, die Überlebensprognosen von Patienten mit Merkelzellkarzinom und Melanompatienten mit dem Erstdiagnosestadium IIC vergleichend zu untersuchen. Es wurde gezeigt, und damit die Hypothese bestätigt, dass sich die gewählten Vergleichsgruppen von MCC- und MM-IIC-Patienten in der Gesamtüberlebensprognose sehr ähnlich (3-Jahres-Gesamtüberlebensrate: MCC 67,3% vs. MM IIC 62,9%) und konform zu den Daten gegenwärtiger Literatur sind. Nach Hinzunahme der ebenfalls nicht signifikant unterschiedlichen fernmetastasenfreien 3-Jahres-Überlebensraten (57,8% vs. 54,8%), können innovative Behandlungskonzepte des im Fokus der Wissenschaft stehenden Melanoms (IIC) paradigmatisch für den Umgang mit MCC werden. Mit dem erfolgten Rückzug von Interferonen und der dynamischen Anwendung neuer Immuntherapien könnte dies für beide Entitäten aufschlussreich und damit wegweisend für zukünftige Studien sein.

Im Fokus der deskriptiven Vorstellung des Patientenkollektivs standen neben unabhängigen Patienteninformationen (Geschlecht, Erstdiagnosealter) auch Lokalisation und Progress der Erkrankung (lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen) sowie weitere Neoplasiebefunde in der Anamnese. Die beobachteten Verteilungsmuster und Häufigkeiten decken sich mit den Zahlen vergleichbarer Studien. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen war – der klinischen Beobachtung entsprechend – das häufigere Auftreten von weiteren NMSC (hauptsächlich Plattenepithel- und Basalzellkarzinome) bei MCC-Patienten (40%) im Vergleich zu der MM-IIC-Patientengruppe (22%).

Im Rahmen von Cox-Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass neben jungem Alter, weiblichem Geschlecht, Rezidiv- und Fernmetastasenfreiheit, ausgerechnet die NMSC-Befunde mit einem signifikant längeren Überleben der MCC-Patienten korrelieren. Als Äquivalent von chronischer UV-Exposition, weisen die NMSC-Ergebnisse auf die prägnante Bedeutung des UV-Lichts nicht nur auf die Genese, sondern auch auf die Prognose des MCC hin. Für eine belastbare Aussage über die zugrundeliegende Pathophysiologie empfehlen wir in weiteren Arbeiten die Relevanz des MCPyV-Status für das Überleben NMSC-positiver MCC-Patienten zu prüfen und die Vitamin-D3-Blutspiegel bestimmen zu lassen. Darüber hinaus sollte die Anzahl und Regelmäßigkeit dermatoonkologischer Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert, analysiert und verglichen werden.

Bei den MM-IIC-Patienten reduzierten sich die Überlebenszeiten vor allem bei hohem Alter, Rezidiverkrankungen und Fernmetastasen.

Literaturverzeichnis

- Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AM. 2009. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European Journal of Cancer*, 45 (10):1807-1814.
- Agelli M, Clegg LX. 2003. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49 (5):832-841.
- Albores - Saavedra J, Batich K, Chable - Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. 2010. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of cutaneous pathology*, 37 (1):20-27.
- Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. 2005. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (10):2300-2309.
- Andtbacka R, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS. 2015. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J clin Oncol*, 33 (25):2780-2788.
- Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. 2014. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 150:716–23.
- Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. 1994. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Annals of surgical oncology*, 1 (6):487-494.
- Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. 2016. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75 (5):967-974.
- Bajaj S, Donnelly D, Call M, Johannet P, Moran U, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Pavlick A, Weber J. 2020. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112 (9):921-928.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology*, 27 (36):6199.
- Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. 2017a. Merkel cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*, 3 (1):1-17.

- Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, Kellner I, Meier F, Kähler K, Mohr P. 2017b. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*, 8 (45):79731.
- Becker JC, Stang A, Zur Hausen A, Fischer N, DeCaprio JA, Tothill RW, Lyngaa R, Hansen UK, Ritter C, Nghiem P. 2018. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 67 (3):341-351.
- Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, Klumpp B, Loquai C, Krause - Bergmann A, Müller - Richter U. 2019. S2k - Leitlinie Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut)-Update 2018. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17 (5):562-577.
- Behbahani S, Maddukuri S, Cadwell JB, Lambert WC, Schwartz RA. 2020. Gender differences in cutaneous melanoma: Demographics, prognostic factors, and survival outcomes. *Dermatologic therapy*, 33(6), e14131.
- Betof AS, Nipp RD, Giobbie - Hurder A, Johnpulle RA, Rubin K, Rubinstein SM, Flaherty KT, Lawrence DP, Johnson DB, Sullivan RJ. 2017. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *The oncologist*, 22 (8):963.
- Bhatia S, Miller N, Lu H, Ibrani D, Shinohara M, Byrd DR, Parvathaneni U, Vandeven N, Kulikauskas R, Ter Meulen J. 2016a. Pilot trial of intratumoral (IT) G100, a toll-like receptor-4 (TLR4) agonist, in patients (pts) with Merkel cell carcinoma (MCC): Final clinical results and immunologic effects on the tumor microenvironment (TME) American Society of Clinical Oncology.
- Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenwald JE, Nghiem P. 2016b. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 108 (9).
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. 2007. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*, 110 (1):1-12.
- Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, Bowen GM, Contreras CM, Daniels GA, Decker R. 2018. Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16 (6):742-774.
- Bikle DD. 2012. Protective actions of vitamin D in UVB induced skin cancer. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 11 (12):1808-1816.
- Björn Andtback H, Björnhagen-Säfwenberg V, Shi H, Lui W-O, Masucci GV, Villabona L. 2021. Sex Differences in Overall Survival and the Effect of Radiotherapy in Merkel Cell Carcinoma—A Retrospective Analysis of a Swedish Cohort. *Cancers*, 13 (2):265.

- Bleicher J, Asare EA, Flores S, Bowles TL, Bowen GM, Hyngstrom JR. 2020. Oncologic outcomes of patients with Merkel Cell Carcinoma (MCC): A multi-institutional cohort study. *The American Journal of Surgery*.
- Blom A, Bhatia S, Pietromonaco S, Koehler K, Iyer JG, Nagase K, Paulson K, Sabath DE, Nghiem P. 2014. Clinical utility of a circulating tumor cell assay in Merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70 (3):449-455.
- Boada A, Tejera - Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Moreno - Ramírez D, Osella - Abate S, Cassoni P, Malveyh J, Podlipnik S, Requena C. 2020. Age as a prognostic factor in thick and ultrathick melanomas without lymph node metastasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34 (9):e513-e517.
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. 2012. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66 (2):201-211.
- Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E, Feinmesser M, Yukelson A, Bar - Haim E, Katz A, Idelevich E, Neuman A, Barhana M. 2001. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 91 (7):1358-1362.
- Breslow A. 1970. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of surgery*, 172 (5):902.
- Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, Roenigk RK, Cerhan JR, Kay NE, Weaver AL, Call TG. 2012. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with malignant melanoma and Merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *Journal of clinical oncology*, 30 (8):843-849.
- Buck CB, Lowy DR. 2009. Getting stronger: the relationship between a newly identified virus and Merkel cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 129 (1):9-11.
- Buder K, Lapa C, Kreissl MC, Schirbel A, Herrmann K, Schnack A, Bröcker E-B, Goebeler M, Buck AK, Becker JC. 2014. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC cancer*, 14 (1):268.
- Buettner PG, Raasch BA. 1998. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *International Journal of Cancer*, 78 (5):587-593.
- Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, Arora R, Hanson NC, Tassello JA, Frosina D. 2009. Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 33 (9):1378.
- Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, Palli D, Assedi M, Del Marmol V, Gandini S. 2014. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *European journal of cancer*, 50 (15):2649-2658.

- Cassler NM, Merrill D, Bichakjian CK, Brownell I. 2016. Merkel cell carcinoma therapeutic update. *Current treatment options in oncology*, 17 (7):36.
- Cerroni L, Kerl H. 1997. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma in association with squamous-and basal-cell carcinoma. *The American journal of dermatopathology*, 19 (6):610-613.
- Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. 2002. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Archives of dermatology*, 138 (5):609-614.
- Christofyllakis K, Pföhler C, Bewarder M, Müller CS, Thurner L, Rixecker T, Kaddu-Mulindwa D. 2021. Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC–IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 10, 3481.
- Cohen L, Tsai KY. 2019. Molecular and immune targets for Merkel cell carcinoma therapy and prevention. *Molecular carcinogenesis*, 58 (9):1602-1611.
- Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O. 2012. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 30 (20):2522-2529.
- Cosgarea I, Ritter C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S. 2017. Update zum klinischen Einsatz von Inhibitoren mutierter Phosphokinasen beim Melanom. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15 (9):887-894.
- Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. 2020. Completion lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *The American Journal of Surgery*.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417 (6892):949-954.
- Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. 2020. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Kurzversion 3.3, 2020f, AWMF Registernummer: 032/024OL <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 03.02.2021)
- Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, Di Leo A. 1996. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77 (2):402-408.
- Diepgen T, Drexler H, Elsner P, Schmitt J. 2015. UV-Licht-induzierter Hautkrebs als neue Berufskrankheit. *Der Hautarzt*, 66 (3):154-159.
- Drusio C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S. 2019. Merkelzellkarzinom. *Der Hautarzt*, 70 (3):215-227.

- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R. 2018. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19 (5):603-615.
- Eigentler TK, Mühlenbein C, Follmann M, Schadendorf D, Garbe C. 2017. S3 - Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms-Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15 (6):e1-e41.
- Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW, Katalinic A. 2014. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *Journal of Investigative Dermatology*, 134 (1):43-50.
- Fakiha M, Letertre P, Vuillez J, Lebeau J. 2010. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Journal of cancer research and therapeutics*, 6 (3):382.
- Fang S, Sui D, Wang Y, Liu H, Chiang Y-J, Ross MI, Gershenwald JE, Cormier JN, Royal RE, Lucci A. 2016. Association of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for C-reactive protein. *Journal of Clinical Oncology*, 34 (15):1741.
- Farley C, Perez M, Soelling S, Delman K, Harit A, Wuthrick E, Messina J, Sondak V, Zager J, Lowe M. 2020. Merkel cell carcinoma outcomes: does AJCC8 underestimate survival? *Annals of surgical oncology*:1-8.
- Feinmesser M, Halpern M, Fenig E, Tsabari C, Hodak E, Sulkes J, Brenner B, Okon E. 1999. Expression of the apoptosis-related oncogenes bcl-2, bax, and p53 in Merkel cell carcinoma: can they predict treatment response and clinical outcome? *Human pathology*, 30 (11):1367-1372.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. 2008. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 319 (5866):1096-1100.
- Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. 2011. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Annals of Surgical Oncology*, 18 (9):2529-2537.
- Fonseca IB, Lindote MVN, Monteiro MR, Doria Filho E, Pinto CAL, Jafelicci AS, de Melo Lôbo M, Calsavara VF, Bertolli E, Neto JPD. 2020. Sentinel node status is the most important prognostic information for clinical stage IIB and IIC melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*, 27 (11):4133-4140.
- Francken A, Accortt N, Shaw H, Colman M, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra H, Thompson J. 2008. Follow - up schedules after treatment for malignant melanoma. *British journal of surgery*, 95 (11):1401-1407.
- Fried I, Cerroni L. 2014. Merkel-Zell-Karzinom. *Der Pathologe*, 35 (5):467-475.

- Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. 1985. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self - examination of the skin. *CA: a cancer journal for clinicians*, 35 (3):130-151.
- Frohm ML, Griffith KA, Harms KL, Hayman JA, Fullen DR, Nelson CC, Wong SL, Schwartz JL, Bichakjian CK. 2016. Recurrence and survival in patients with Merkel cell carcinoma undergoing surgery without adjuvant radiation therapy to the primary site. *Jama Dermatology*, 152 (9):1001-1007.
- Gaiser MR, Daily K, Hoffmann J, Brune M, Enk A, Brownell I. 2015. Evaluating blood levels of neuron specific enolase, chromogranin A, and circulating tumor cells as Merkel cell carcinoma biomarkers. *Oncotarget*, 6 (28):26472.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. 2005. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European journal of cancer*, 41 (14):2040-2059.
- Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi CR, Vecchiato A, Corradin MT, De Giorgi V, Queirolo P, Zannetti G. 2016. Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncology letters*, 11 (4):2706-2714.
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. 2011. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The oncologist*, 16 (1):5.
- Garneski KM, Nghiem P. 2007. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57 (1):166-169.
- Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, Kiviat N, Leonard JH, Nghiem P. 2009. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *The Journal of investigative dermatology*, 129 (1):246.
- Gassenmaier M, Eigentler TK, Keim U, Goebeler M, Fiedler E, Schuler G, Leiter U, Weide B, Grischke E-M, Martus P. 2017. Serial or parallel metastasis of cutaneous melanoma? A study of the german central malignant melanoma registry. *Journal of Investigative Dermatology*, 137 (12):2570-2577.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA. 2017. Melanoma staging: evidence - based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67 (6):472-492.
- Girschik J, Thorn K, Beer T, Heenan P, Fritschi L. 2011. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population - based study of incidence and survival. *British Journal of Dermatology*, 165 (5):1051-1057.
- Glusac EJ. 2011. The melanoma 'epidemic', a dermatopathologist's perspective. *Journal of cutaneous pathology*, 38 (3):264-267.

- Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. 2002. Merkel cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 20 (2):588-598.
- Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Choi J. 2016. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*, 7(3), 3403.
- Grabowski J, Saltzstein SL, Sadler GR, Tahir Z, Blair S. 2008. A comparison of Merkel cell carcinoma and melanoma: results from the California Cancer Registry. *Clinical medicine Oncology*, 2:CMO. S423.
- Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA. 2015. Negative sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma is associated with a low risk of same-nodal-basin recurrences. *Ann Surg Oncol*. 22:4060–6.
- Grotz TE, Tarantola TI, Otley CC, Weaver AL, McGree ME, Jakub JW. 2012. Natural history of Merkel cell carcinoma following locoregional recurrence. *Annals of surgical oncology*, 19 (8):2556-2562.
- Gunaratne D, Howle J, Veness M. 2016. 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):273-281.
- Hanna S, Lo SN, Saw RP. 2021. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*.
- Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, Wong SL. 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):3564-3571.
- Harms PW. 2017. Update on Merkel cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*, 37 (3):485-501.
- Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, Robinson DR, Wu Y-M, Dhanasekaran SM, Palanisamy N, Siddiqui J, Cao X, Su F. 2015. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *Cancer research*, 75 (18):3720-3727.
- Haymerle G, Fochtmann A, Kunstfeld R, Pammer J, Erovcic BM. 2016. Merkel cell carcinoma: Overall survival after open biopsy versus wide local excision. *Head & neck*, 38 (S1):E1014-E1018.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. 2008. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58 (3):375-381.
- Heller R, Heller LC. 2015. Gene electrotransfer clinical trials. *Advances in genetics*. Elsevier, 235-262.

- Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S. 2015. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16 (9):1049-1060.
- Hodgson NC. 2005. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *Journal of surgical oncology*, 89 (1):1-4.
- Hoge JC, Schadendorf D. 2017. Update der S3-Leitlinie zum malignen Melanom. *best practice onkologie*, 12 (2):110-119.
- Hornig E, Heppt MV, Graf SA, Ruzicka T, Berking C. 2016. Inhibition of histone deacetylases in melanoma—a perspective from bench to bedside. *Experimental dermatology*, 25 (11):831-838.
- Houben R, Shuda M, Weinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, Moore PS, Becker JC. 2010. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *Journal of virology*, 84 (14):7064-7072.
- Hübner J, Hübner F, Terheyden P, Katalinic A. 2019. Trendwende bei der Hautkrebsmortalität. *Der Hautarzt*, 70 (12):989-992.
- Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. 1998. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39 (5):882-887.
- Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, Miller NJ, Markowitz E, Blom A, Lewis CW, Doumani RF, Parvathaneni K, Anderson A. 2015. Single - fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer medicine*, 4 (8):1161-1170.
- Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdar ES, Anderson A, Ma C, Bestick A, Parvathaneni U, Bhatia S. 2016. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer medicine*, 5 (9):2294-2301.
- Joose A, De Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, Coebergh JWW, Engel J. 2011. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131 (3):719-726.
- Joose A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, Eggermont A, Coebergh JW, de Vries E. 2013. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 31 (18):2337-2346.
- Jour G, Aung PP, Rozas-Muñoz E, Curry JL, Prieto V, Ivan D. 2017. Intraepidermal Merkel cell carcinoma: a case series of a rare entity with clinical follow up. *Journal of cutaneous pathology*, 44(8): 684-691.

- Juzeniene A, Micu E, Porojnicu A, Moan J. 2012. Malignant melanomas on head/neck and foot: differences in time and latitudinal trends in Norway. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26 (7):821-827.
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J. 2019. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV: Krebs in Deutschland 2015/16 Robert-Koch-Institut: Berlin, Germany.
- Kanaki T, Stang A, Gutzmer R, Zimmer L, Chorti E, Sucker A, Ugurel S, Hadaschik E, Gräger NS, Satzger I. 2019. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *European Journal of Cancer*, 119:18-29.
- Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Löning M, Kayser G, Stickeler E, Weyers W, Diaz C, Werner M. 2009. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *International journal of cancer*, 125 (2):356-361.
- Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. 2015. Skin cancer screening in Germany: documenting melanoma incidence and mortality from 2008 to 2013. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112 (38):629.
- Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Milella M, Brownell I. 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):7.
- Kenady D, Brown B, McBride C. 1982. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery*, 92 (4):615-618.
- Keung EZ, Gershenwald JE. 2018. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18 (8):775-784.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. 2002. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The lancet oncology*, 3 (3):159-165.
- Kölmel K, Lippold A, Kulle B, Veltmaat S, Stoltenberg M, Seebacher C. 2001. Zur Sterblichkeit am kutanen invasiven malignen Melanom Übersicht unter besonderer Berücksichtigung der Geschlechterverteilung. *Der Hautarzt*, 52 (3):211-218.
- Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Krasagakis K, Goerdts S, Zouboulis CC. 2000. Differentiation between Merkel cell carcinoma and malignant melanoma: an immunohistochemical study. *Dermatology*, 201 (2):123-126.
- Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. 2010. Skin cancers associated with HIV infection and solid - organ transplantation among elderly adults. *International journal of cancer*, 126 (7):1724-1731.

- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L. 2014. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 371 (20):1867-1876.
- Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L. 2015. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51 (16):2396-2403.
- Lee JH, Kim YH, Han KD, Park YM, Lee JY, Park YG, Lee YB. 2018. Incidence of actinic keratosis and risk of skin cancer in subjects with actinic keratosis: a population-based cohort study. *Acta dermato-venereologica*, 98 (3-4):382-383.
- Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, Garbe C. 2017. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*, 137 (9):1860-1867.
- Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG. 2010. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63 (5):751-761.
- Lim CS, Whalley D, Haydu LE, Murali R, Tippett J, Thompson JF, Hruby G, Scolyer RA. 2012. Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 19 (11):3325-3334.
- Lomas A, Leonardi - Bee J, Bath - Hextall F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 166 (5):1069-1080.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob J-J. 2015. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 386 (9992):444-451.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A. 2017. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377 (19):1813-1823.
- Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong BK, Prüss-Ustün A, Organization WH. 2006. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. World Health Organization.
- Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob J-J, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C. 2020. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncology*, 16 (3):4429-4438.
- Lunder EJ, Stern RS. 1998. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *New England Journal of Medicine*, 339 (17):1247-1248.

- Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, Herbert C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Guminski A. 2018. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19 (4):510-520.
- Maricich SM, Wellnitz SA, Nelson AM, Lesniak DR, Gerling GJ, Lumpkin EA, Zoghbi HY. 2009. Merkel cells are essential for light-touch responses. *Science*, 324 (5934):1580-1582.
- Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. 2017. Epidemiology of melanoma. *Exon Publications*:3-22.
- McGOVERN TW, Litaker MS. 1992. Clinical predictors of malignant pigmented lesions: a comparison of the Glasgow seven - point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 18 (1):22-26.
- Miller NJ, Bhatia S, Parvathaneni U, Iyer JG, Nghiem P. 2013. Emerging and mechanism-based therapies for recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma. *Current treatment options in oncology*, 14 (2):249-263.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, Cheney RT, Glass LF, Grekin RC, Hallahan DE. 2009. Merkel cell carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7 (3):322-332.
- Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. 1992. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *The American journal of pathology*, 140 (2):427.
- Mordoh J, Pampena MB, Aris M, Blanco PA, Lombardo M, Von Euv EM, Barrio MM. 2017. Phase II Study of Adjuvant Immunotherapy with the CSF-470 Vaccine Plus Bacillus Calmette–Guerin Plus Recombinant Human Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor vs Medium-Dose Interferon Alpha 2B in Stages IIB, IIC, and III Cutaneous Melanoma Patients: A Single Institution, Randomized Study. *Frontiers in immunology*, 8, 625.
- Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. 2003. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Archives of dermatology*, 139 (12):1587-1590.
- Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, Delaney M, Chang O, McArdle S, Thomas H. 2017. Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: a more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *Journal of Investigative Dermatology*, 137 (4):819-827.
- Narisawa Y, Koba S, Inoue T, Nagase K. 2015. Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: an immunohistochemical study of 14 cases. *The Journal of dermatology*, 42 (5):445-452.
- Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP. 2016. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 374 (26):2542-2552.

- O'CONNOR WJ, Roenigk RK, Brodland DG. 1997. Merkel cell carcinoma: comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty - six patients. *Dermatologic Surgery*, 23 (10):929-933.
- Paschen A, Sucker A, Hill B, Moll I, Zapatka M, Nguyen XD, Sim GC, Gutmann I, Hassel J, Becker JC. 2009. Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B. *Clinical cancer research*, 15 (16):5208-5215.
- Paulson KG, Iyer JG, Nghiem P. 2011. Asymmetric lateral distribution of melanoma and Merkel cell carcinoma in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (1):35-39.
- Pharmazeutische-Zeitung. 2019. Ein Medikament hat ausgedient. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ein-medikament-hat-ausgedient/> (abgerufen am 2. Februar 2021).
- Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, Rull R, Vidal-Sicart S, Vilalta A, Conill C. 2016. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: a prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75 (3):516-524.
- Podlipnik S, Moreno - Ramírez D, Carrera C, Barreiro A, Manubens E, Ferrandiz - Pulido L, Sánchez M, Vidal - Sicart S, Malveyh J, Puig S. 2019. Cost - effectiveness analysis of imaging strategy for an intensive follow - up of patients with American Joint Committee on Cancer stage IIB, IIC and III malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*, 180 (5):1190-1197.
- Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu X-C, Ajani UA, Ekwueme DU, Li C, Pollack BP. 2011. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (5):S78. e71-S78. e10.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. 2015. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of clinical oncology*, 33 (17):1974.
- Poulsen M. 2005. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs & aging*, 22 (3):219-230.
- Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, Hamilton C, Keller J, Tripcony L. 2003. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96: 07. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (23):4371-4376.
- Poulsen M, Macfarlane D, Veness M, Estall V, Hrubby G, Kumar M, Pullar A, Tripcony L, Rischin D. 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):412-419.

- Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, Keller J, Tripcony L. 2006. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64 (1):114-119.
- Ribero S, Stucci LS, Marra E, Marconcini R, Spagnolo F, Orgiano L, Picasso V, Queirolo P, Palmieri G, Quaglino P. 2018. Effect of age on melanoma risk, prognosis and treatment response. *Acta dermato-venereologica*, 98 (7-8):624-629.
- Ricard A-S, Sessiecq Q, Siberchicot F, Jouary T, Laurentjoye M. 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):77-80.
- Roesch A, Berking C. 2020. Melanoma. *Braun-Falco' s Dermatology*:1-17.
- Sander C, Hamm F, Elsner P, Thiele J. 2003. Oxidative stress in malignant melanoma and non - melanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 148 (5):913-922.
- Sauer C, Chteinberg E, Rennspiess D, Kurz A, zur Hausen A. 2017. Merkelzellkarzinom: kutane Manifestation einer hochmalignen Prä-/pro-B-Zell-Neoplasie? *Der Hautarzt*, 68 (3):204-210.
- Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril M-F, Hariharan S, Bharmal M, Becker JC. 2017. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer*, 71:53-69.
- Schadendorf D, van Akkooi AC, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, Stang A, Roesch A, Ugurel S. 2018. Melanoma. *The Lancet*, 392 (10151):971-984.
- Schiffer M. 2020. Retrospektive Untersuchung zur Abhängigkeit des Metastasierungszeitpunktes vom BRAF-Mutationsstatus bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium III und IV am Hauttumorzentrum Jena [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. 2016. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity*, 44 (5):955-972.
- Schölller D. 2018. Lokalrezidive im Kopfbereich bei Patienten mit superfiziell spreitenden oder nodulären Melanomen der Universitäts-Hautklinik Tübingen Korrelation zwischen Sicherheitsabstand und Lokalrezidivverhalten [Dissertation]. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität.
- Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, Kneitz H, Houben R, Eib S, Haferkamp S, Moore PS, Shuda M, Thompson JF. 2011. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 131 (8):1631-1638.
- Servy A, Maubec E, Sugier P, Grange F, Mansard S, Lesimple T, Marinho E, Couturaud B, Girod A, Albert S. 2016. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Annals of Oncology*, 27 (5):914-919.

- Shirley M. 2018. Avelumab: a review in metastatic Merkel cell carcinoma. *Targeted Oncology*, 13 (3):409-416.
- Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. 2009. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 101 (13):938-945.
- Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. 1997. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37 (5):734-739.
- Song Y, Azari FS, Tang R, Shannon AB, Miura JT, Fraker DL, Karakousis GC. 2020. Patterns of Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Annals of surgical oncology*:1-11.
- Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, Tishler RB, DeCaprio JA, Thakuria M, Rabinowits G, Schoenfeld JD. 2016. Merkel cell carcinoma: a population analysis on survival. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14 (10):1247-1257.
- Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. 2018. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: an international assessment. *European Journal of Cancer*, 94:47-60.
- Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, Swenson BR, Bauer TW, Slingluff Jr CL, Ledesma EJ. 2009. Patients with Merkel cell carcinoma tumors ≤ 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (23):3772.
- Suárez AL, Louis P, Kitts J, Busam K, Myskowski PL, Wong RJ, Chen C-SJ, Spencer P, Lacouture M, Pulitzer MP. 2015. Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73 (6):968-975.
- Surcel M, Constantin C, Caruntu C, Zurac S, Neagu M. 2017. Inflammatory cytokine pattern is sex-dependent in mouse cutaneous melanoma experimental model. *Journal of immunology research*, 2017.
- Tai P. 2013. A practical update of surgical management of Merkel cell carcinoma of the skin. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Tam M, Luu M, Barker CA, Gharavi NM, Hamid O, Shiao SL, Nguyen AT, Lu DJ, Ho AS, Zumsteg ZS. 2021. Improved survival in women versus men with merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84 (2):321-329.
- Tan SY, Najita J, Li X, Strazzulla LC, Dunbar H, Lee M-y, Seery VJ, Buchbinder EI, Tawa NE, McDermott DF. 2019. Clinicopathologic features correlated with paradoxical outcomes in stage IIC versus IIIA melanoma patients. *Melanoma research*, 29 (1):70-76.
- Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, Jakub JW, Roenigk RK, Brewer JD, Weaver AL. 2013. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68 (3):425-432.

- Tas F. 2012. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of oncology*, 2012.
- Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Ustuner Z, Aydiner A, Topuz E. 2004. Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *American journal of clinical oncology*, 27 (3):225-228.
- Timmer FC, Klop W, Relyveld GN, Crijns MB, Balm A, van den Brekel MW, Lohuis PJ. 2016. Merkel cell carcinoma of the head and neck: emphasizing the risk of undertreatment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273 (5):1243-1251.
- Titus L, Clough - Gorr K, Mackenzie T, Perry A, Spencer S, Weiss J, Abrahams - Gessel S, Ernststoff M. 2013. Recent skin self - examination and doctor visits in relation to melanoma risk and tumour depth. *British journal of dermatology*, 168 (3):571-576.
- Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR, Amin A, Sharfman WH, Lebbe C, Delord J-P, Shinohara MM, Baxi SS, Chung CH. 2018. Nivolumab (nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358 American Society of Clinical Oncology.
- Trakatelli M, Ulrich C, Del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. 2007. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *British Journal of Dermatology*, 156:1-7.
- Trinchieri G. 2003. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 3 (2):133-146.
- Tronnier VM, Wirtz CR, Knauth M, Lenz G, Pastyr O, Bonsanto MM, Albert FK, Kuth R, Staubert A, Schlegel W. 1997. Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery*, 40 (5):891-902.
- Tucker MA. 2009. Melanoma epidemiology. *Hematology/oncology clinics of North America*, 23 (3):383-395.
- Tumorregister München. ICD-10 C43: Malignes Melanom - Inzidenz und Mortalität [Internet]. 2021c [aktualisiert 25.01.2021]. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC43__G-ICD10-C43-Malignes-Melanom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
- Tumorregister München. MCC: Merkelzellkarzinom - Inzidenz und Mortalität [Internet]. 2021b [aktualisiert 25.01.2021]. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bMCC__G-MCCMerkelzellkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
- Tumorregister München. Überleben MCC: Merkelzellkarzinom 2020 [aktualisiert 10.01.2021]. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sMCC__G-MCC-Merkelzellkarzinom-Survival.pdf (abgerufen am 3. März 2021).

- Tumorregister München. Überleben ICD-10 C43 Malignes Melanom [Internet]. 2021a [aktualisiert 27.01.2021]. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC43__G-ICD-10-sC43-Malignes-Melanom-Survival.pdf (abgerufen am 3. März 2021).
- van Veenendaal LM, van Akkooi AC, Verhoef C, Grünhagen DJ, Klop WMC, Valk GD, Tesselaar ME. 2018. Merkel cell carcinoma: clinical outcome and prognostic factors in 351 patients. *Journal of surgical oncology*, 117 (8):1768-1775.
- Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, Riaz N, Paulson KG, Hippe D, Bestick A, Doumani R, Marx T, Takagishi S. 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):963-971.
- Veness M, Howle J. 2015. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australasian Journal of Dermatology*, 56 (1):19-24.
- Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Cocconi G, Durand J. 1982. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *New England Journal of Medicine*, 307 (15):913-916.
- Vlad R, Woodlock TJ. 2003. Merkel cell carcinoma after chronic lymphocytic leukemia: case report and literature review. *American journal of clinical oncology*, 26 (6):531-534.
- Von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghasvand R, Malt M, Van Der Pols JC, Beesley VL, Khosrotehrani K, Smithers BM, Green AC. 2019. Risk of melanoma recurrence after diagnosis of a high-risk primary tumor. *JAMA dermatology*, 155 (6):688-693.
- Wagner JD, Gordon MS, Chuang T-Y, Coleman 3rd J. 2000a. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plastic and reconstructive surgery*, 105 (5):1774-1799; quiz 1800.
- Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman III JJ, Hayes JT, Jung SH, Love C. 2000b. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 89 (2):453-462.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I. 2017. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377 (19):1824-1835.
- Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schröder J, Madore J, Wilmott JS, Colebatch AJ, De Paoli-Iseppi R, Li J, Lupat R. 2015. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer research*, 75 (24):5228-5234.
- Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. 2011. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 103 (2):129-142.

- Yang, DT, Holden JA, Florell SR. 2004. CD117, CK20, TTF-1, and DNA topoisomerase II- α antigen expression in small cell tumors. *Journal of cutaneous pathology*, 31(3):254-261.
- Yang GB, Barnholtz-Sloan JS, Chen Y, Bordeaux JS. 2011. Risk and survival of cutaneous melanoma diagnosed subsequent to a previous cancer. *Archives of dermatology*, 147(12):1395-1402.
- Yoshida EJ, Luu M, Freeman M, Essner R, Gharavi NM, Shiao SL, Zumsteg ZS. 2020. The association between facility volume and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 122(2): 254-262.
- Zentrum für Krebsregisterdaten, Kaatsch P, Spix C. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. :. Robert Koch-Institut, 48-51.
- Zheng G, Chattopadhyay S, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Hemminki A, Hemminki K. 2020. Second primary cancers in melanoma patients critically shorten survival. *Clinical epidemiology*, 12, 105.
- Zwijnenburg EM, Lubeek SF, Werner JE, Amir AL, Weijs WL, Takes RP, Kaanders JH. 2021. Merkel Cell Carcinoma: New Trends. *Cancers*, 13(7): 1614.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Pathologische Stadieneinteilung des Merkelzellkarzinoms (8. Edition AJCC)	7
Tabelle 2:	Klinische Stadieneinteilung des Malignen Melanoms (AJCC 2016)	18
Tabelle 3:	Variablen der Datenerhebung	31
Tabelle 4:	Klinische Variablen des Patientenkollektivs	35
Tabelle 5:	Häufigkeit von NMSC-Zweitumoren in den Diagnosegruppen	39
Tabelle 6:	Häufigkeit von nichtdermatologischen Zweitmalignomen in den Diagnosegruppen	41
Tabelle 7:	Therapiemaßnahmen in den Diagnosegruppen	43
Tabelle 8:	MCC-spezifische Tumoreigenschaften	43
Tabelle 9:	Melanom-spezifische Tumoreigenschaften	45
Tabelle 10:	Fernmetastasenfreies Überleben nach Diagnosegruppe nach Kaplan-Meier	46
Tabelle 11:	Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der MCC-Patienten	47
Tabelle 12:	Einflussfaktoren auf das fernmetastasenfreie Überleben der MM-IIC-Patienten	48
Tabelle 13:	Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe	49
Tabelle 14:	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der MCC-Patienten	51
Tabelle 15:	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten	54
Tabelle 16:	Gesamtüberleben der MCC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen	55
Tabelle 17:	Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische MCC-Läsionen: Dorsal am Stamm (links) und an der Stirn (rechts)	8
Abbildung 2: Typische Läsion des Malignen Melanoms im Stadium IIC am Stamm	20
Abbildung 3: Geschlechterverteilung nach Diagnosegruppe	36
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose nach Diagnosegruppe	36
Abbildung 6: Kategoriale Primumllokalisationen nach Diagnosegruppe	37
Abbildung 7: Rezidivhäufigkeit nach Diagnosegruppe	38
Abbildung 8: Häufigkeit von (weiteren) NMSC nach Diagnosegruppe	38
Abbildung 9: Häufigkeit von nichtdermatologischen Malignomen nach Diagnosegruppe	40
Abbildung 10: Häufigkeit von Fernmetastasen nach Diagnosegruppe	42
Abbildung 11: Häufigkeit der MCC-Tumorstadien nach Lemos	44
Abbildung 12: Häufigkeit immunhistochemisch nachgewiesener Proteine beim MCC	44
Abbildung 13: MM IIC-Tumordicke (Breslow-Level) bei Erstdiagnose	45
Abbildung 14: Fernmetastasenfreies Überleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe	46
Abbildung 15: Fernmetastasenfreies Überleben der MM-IIC-Patienten nach Altersgruppe	48
Abbildung 16: Fernmetastasenfreies Überleben der MM-IIC-Patienten nach Rezidivstatus	49
Abbildung 17: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Diagnosegruppe	50
Abbildung 18: Gesamtüberleben der MCC-Patienten nach Geschlecht	51
Abbildung 19: Gesamtüberleben der MCC-Patienten nach Alter bei Erstdiagnose	52
Abbildung 20: Gesamtüberlebenskurven der MCC-Patienten nach Rezidivstatus	52
Abbildung 21: Gesamtüberlebenskurven der MCC-Patienten nach NMSC-Anamnese	53
Abbildung 22: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten nach Alter bei Erstdiagnose	54
Abbildung 23: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten nach Rezidivstatus	55
Abbildung 24: Gesamtüberleben der MCC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen	56
Abbildung 25: Gesamtüberleben der MM-IIC-Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen	57

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Johann Kornowski
Geburtsdatum: 22.03.1994
Geburtsort: Hamburg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

2004 – 2012 Christianeum Humanistisches Gymnasium, Hamburg;
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
2000 – 2004 Gorch-Fock-Schule, Hamburg

Freiwilligendienst

2012 – 2013 Tabea-Krankenhaus, Hamburg

Studium

2017 – 2021 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena;
2. Staatsexamen 04/20; 3. Staatsexamen 06/21; Note: sehr gut
2013 – 2016 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität, Budapest;
Physikum

Praktische Erfahrung

08.2021 – forwährend Geburtshilfe; Prof. Hecher, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
12.2020 – 03.2021 PJ / Gynäkologie; Prof. Lindner, Agaplesion-Krankenhaus, Hamburg
09.2020 – 12.2020 PJ / Chirurgie; Prof. Friess, Klinikum Rechts der Isar, München
06.2020 – 08.2020 PJ / Innere Medizin; Asklepios-Krankenhaus Altona, Hamburg

Danksagung

Frau PD Dr. rer. nat. med. habil. Cornelia Wiegand gebührt großer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und für die intensive wissenschaftliche Betreuung. Fachwissenschaftliche Expertise und anspruchsvolle Kommentare waren für ein unverzügliches Arbeiten sehr hilfreich.

Herrn Dr. med. S. Goetze möchte ich ebenfalls herzlich danken. Die fortwährende Motivation, die unmittelbare Hilfsbereitschaft und die Begeisterungsfähigkeit für die Dermatologie haben mich nachhaltig beeindruckt. Die stets positive und verständnisvolle Art machen den Oberarzt zu einem hervorragenden Betreuer.

Herrn Dr. rer. nat. L. Leistritz vom Institut für medizinische Statistik bin ich ebenfalls sehr dankbar. Dank telefonischer Konsultationen in den verschiedenen Etappen der Arbeit habe ich durch die methodische Expertise viel Vertrauen in meine erarbeiteten Ergebnisse fassen können.

Abschließend möchte ich meiner Familie für die herzliche Unterstützung, die große Geduld und das stetige Interesse während der Arbeit an der Dissertation bzw. während des gesamten Medizinstudiums danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. rer. nat. med. habil. Cornelia Wiegand, Dr. med. Steven Goetze und Dr. rer. nat. Lutz Leistritz (Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hamburg, den 1. August 2022

Johann Kornowski