

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Merkelzellkarzinom- eine retrospektive Analyse hinsichtlich Epidemiologie, Therapie und prognostischer Marker

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Marie Friedensohn
aus Großburgwedel

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Anhangsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
2 Das Merkelzellkarzinom	3
2.1 Grundlagen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Ätiologie und Pathogenese	4
2.4 Klinische und histopathologische Diagnostik.....	6
2.5 Staging bei Erstdiagnose und Stadieneinteilung	7
2.6 Therapie	9
2.6.1 Chirurgische Therapie.....	9
2.6.2 Strahlentherapie.....	10
2.6.3 Systemtherapie	12
2.7 Prognose und Nachsorge.....	16
3 Material und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv und Erhebung der Daten	18
3.2 Patienten-, Tumorcharakteristika, Therapien und Krankheitsverlauf.....	18
3.3 Statistische Auswertung.....	19
3.4 Definitionen der Studienendpunkte Progress, Überleben und bester Behandlungserfolg	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Patiententeigenschaften	22
4.1.1 Fallzahlen.....	22
4.1.2 Geschlechterverteilung	23
4.1.3 Altersverteilung	24
4.1.4 Anderer Hautkrebs, andere maligne Tumoren und Immunsuppression	25
4.2 Tumormerkmale bei der Erstdiagnose	27
4.2.1 Lokalisation.....	27
4.2.2 Stadieneinteilung	29
4.3 Therapie bei der Erstdiagnose.....	34
4.3.1 Operation	34
4.3.1.1 Lokalisation des Primärtumors und gewählter Sicherheitsabstand.....	37

4.3.1.2.1 Betrachtung der Lymphknotendissektionen über einen Zeitraum von 21 Jahren	39
4.3.2 Radiatio	40
4.3.2.1 Lokalisation	40
4.3.2.2 Radiatio in verschiedenen Stadien	41
4.3.2.3 Betrachtung der adjuvanten Bestrahlung über einen Zeitraum von 21 Jahren	42
4.4 Krankheitsverlauf	43
4.4.1 Progressionsfreies Überleben	43
4.4.2 Krankheitsprogression (Lokalrezidiv, lokoregionäre- und Fernmetastasen)	44
4.4.3 Analyse von Risikofaktoren für die Krankheitsprogression	44
4.4.4 Überlebenszeit nach Progress: Patienten mit Fernmetastasierung.....	48
4.4.5 Systemtherapie bei fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom.....	49
4.4.5.2.1. Erstlinientherapien	54
4.4.5.2.2 Zweitlinientherapien.....	55
4.4.5.2.3 Toxizität.....	55
4.5 Überlebensanalysen.....	57
4.5.1 Gesamtüberleben	57
4.5.2. Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben.....	57
5 Diskussion	61
5.1 Patientenkollektiv	61
5.2 Primärtherapien im klinischen Alltag.....	63
5.2.1 Chirurgische Exzision.....	63
5.2.2 Sentinel-Lymphknotenbiopsie.....	64
5.2.3 Lymphknotendissektion	65
5.2.4 Strahlentherapie.....	66
5.2.5 Immuntherapie	67
5.2.6 Zusammenfassung Primärtherapien im klinischen Alltag.....	68
5.3 Krankheitsverlauf und Einflussfaktoren auf die Prognose.....	68
5.3.1 Progressionsfreies Überleben	69
5.3.2 Gesamtüberleben	71
5.4 Systemtherapien für das fortgeschrittene Merkelzellkarzinom	73
5.4.1 Chemotherapie.....	74
5.4.2 Immuntherapie	75
5.4.3 Immuntherapie vs. Chemotherapie in unserem Kollektiv	78
6 Zusammenfassung.....	79
7 Literaturverzeichnis	81
8 Anhang.....	93

Abkürzungsverzeichnis

AEIOU = asymptomatic, expanding rapidly, immunosuppressed,
older than 50, UV-exposed

ADO = Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

AJCC = American Joint Committee on Cancer

CAV = Cyclophosphamid, Adriamycin/Doxorubicin, Vincristin

CK20 = Zytokeratin 20

CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil

CR = komplette Remission

CT = Computertomographie

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

CUP = Cancer of unknown primarius

DOTATATE-PET/CT =Somatostatinrezeptor – Positronen-Emissions-Tomogra-
phie und Computertomographie

ED = Erstdiagnose

EMA = European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel Agentur

FDA = Food and Drug Administration

F-FDG PET/CT = Fluordesoxyglucose -Positronen-Emissions-Tomographie und
Computertomographie

HIP1 = Huntingtin-interacting protein 1

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

HR = Hazard Ratio

LAW = Lymphabflusswege

LCA= leukocyte common antigen

MCPyV= Merkelzellkarzinom-Polyomavirus

MRT = Magnetresonanztomographie

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

NCDB = National Cancer Database

OS = Gesamtüberleben

PD = Progression

PD-1 = programmed-cell-death-protein-1

PD-L1 = programmed-cell-death-ligand-1

PFS = progressionsfreies Überleben

PR = Partielle Remission

PT = Primärtumor

RARE-CARE = Surveillance of Rare Cancers in Europe

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD = Stabile Krankheit

Sono = Sonographie

SPSS = Statistical Package for Social Sciences

ST = Sicherheitsabstand

TNM = Tumorstadieneinteilung der UICC

TTF1 = Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1

UV = Ultraviolettstrahlung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Anzahl Erstdiagnosen	22
Abbildung 2: Geschlechterverteilung	23
Abbildung 3: Alterskategorien nach Geschlecht	24
Abbildung 4: Weitere maligne Hauttumoren	26
Abbildung 5: Lokalisation des Primärtumors.....	28
Abbildung 6: Pro Jahr durchgeführte Sentinel-Lymphknotenbiopsien	33
Abbildung 7: Sicherheitsabstände.	35
Abbildung 8: Sicherheitsabstand im Bezug zur Lokalisation des Primärtumors. ..	37
Abbildung 9: Pro Jahr und Stadium durchgeführte Lymphknotendissektion.....	39
Abbildung 10: Bestrahlte Regionen.	41
Abbildung 11: Pro Jahr durchgeführte adjuvanten Bestrahlungen	42
Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier)	43
Abbildung 13: Überleben Patienten mit Fernmetastasen (Kaplan-Meier)	48
Abbildung 14: Swimmer-Plot der Patienten mit anti-PD1- oder anti-PD-L1-Therapie	53
Abbildung 15: Logrank Test progressionsfreies Überleben unter Immuntherapie vs. Chemotherapie	56
Abbildung 16: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier).....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Kriterien nach der neuen 8.Auflage des AJCC	8
Tabelle 2: Stadieneinteilung entsprechend dem AJCC Staging System der 8.Auflage.	9
Tabelle 3: Absolute und relative Verteilung des Geschlechts auf die jeweilige Alterskategorie.....	25
Tabelle 4: Absolute und Relative Häufigkeit der jeweiligen Stadien nach der Prognostischen Stadieneinteilung der 8.Auflage des AJCC Staging-Systems.	29
Tabelle 5: Absolute und Relative Häufigkeit der Stadien I-II, III und IV.....	30
Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten des jeweiligen histopathologisch gestellten Lymphknotenbefundes bei der Erstdiagnose	31
Tabelle 7: Ergebnisse der Log-Rank-Tests und der univariaten Cox- Regressionsanalysen für das progressionsfreie Überleben.	45
Tabelle 8: Multivariates Cox-Regressionsmodell für das Progressionsfreie Überleben.....	47
Tabelle 9: Systemtherapien bei fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom	50
Tabelle 10: Patientencharakteristika der Patienten, die einer anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Therapie unterzogen wurden.	52
Tabelle 11: Ergebnisse der Log-Rank-Tests und der univariaten Cox- Regressionsanalysen.	58
Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben.....	60

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Signifikante Logrank Tests progressionsfreies Überleben	93
Abbildung I: Logrank Test Immunsuppression.....	93
Abbildung II: Logrank Test Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose.....	94
Abbildung III: Logrank Test adjuvante Bestrahlung.....	95
Anhang 2: Signifikante Logrank Tests Gesamtüberleben	96
Abbildung IV: Logrank Test Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose.....	96
Abbildung V: Logrank Test Alter bei Erstdiagnose.....	97

1 Einleitung

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, höchst aggressiver Hauttumor mit stetig steigender Inzidenz [1,2]. Der Tumor besitzt eine hohe Rezidivrate und schlechte Überlebensprognosen, fast die Hälfte der Patienten erfahren im Laufe ihrer Erkrankung eine Progression [3,4]. 2008 wurde das sogenannte Merkelzellkarzinom-Polyomavirus (MCPyV) entdeckt, dem eine große Rolle bei der Entwicklung des Tumors zugeschrieben wird [5]. Zudem konnten durch UV-Licht induzierte Mutationen ausgemacht werden [6,7], die bei der Entwicklung dieses Tumors ebenso eine Rolle spielen wie eine Immunsuppression: Immunsupprimierte Patienten zeigten eine höhere Prävalenz, ein Merkelzellkarzinom zu entwickeln, was auf die Immunogenität dieses seltenen Hauttumors hinweist [8]. Staging-Klassifikationen für das Merkelzellkarzinom wurden auf Grundlage großer Fallzahl-Studien entwickelt, um Prognosen für den Verlauf der Erkrankung geben zu können [9,10]. In der Tumorklassifikation der aktuellen überarbeiteten 8. Auflage des Staging Manuals des American Joint Committee on Cancer (AJCC) spielen Tumorgröße, klinische und pathologische Lymphknotenbewertung und Fernmetastasierungen bei der Ermittlung von Überlebensprognosen eine Rolle [9]. Obwohl bezüglich des Verständnisses der Tumorbiologie und Ätiologie in den letzten Jahren viele Fortschritte gemacht wurden, entwickeln fast ein Drittel der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung Fernmetastasen, die mit geringen medianen Überlebenszeiten von neun Monaten einhergehen [3]. Die in den vergangenen Jahren standardmäßig bei diesen fortgeschrittenen, fernmetastasierten Merkelzellkarzinomen eingesetzte Chemotherapie konnte nicht die erhofften Erfolge zeigen, da schnell ein Wirkungsverlust sowie hohe Toxizitätsraten bei der Behandlung auftraten [11–13]. Aus diesem Grund rückte stattdessen in den letzten Jahren immer mehr die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren mit entsprechend guten Ansprechraten sowie geringerem Nebenwirkungsprofil in den Vordergrund [14,15] und wird seit der Zulassung mit dem anti-PDL1-Antikörper Avelumab im März 2017 als bevorzugte Therapie bei fortgeschrittenen Merkelzellkarzinomen eingesetzt [16]. Bei diesen anti-PD-L1- und auch anti-PD-1-Therapien sind die Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Langzeiterfolge als auch der adjuvante Nutzen bei der Behandlung von Merkelzellkarzinomen in den nächsten Jahren weiter zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurden retrospektive Daten des Zeitraums 2007-2018 von Patienten mit der Diagnose eines Merkelzellkarzinoms der Haut- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz aus den Jahren 1997-2018 ausgewertet. Die Patienten wurden bezüglich Patienten- und Tumorcharakteristika, Krankheitsverlauf und Therapieverfahren deskriptiv beschrieben.

Die Erstellung dieses einrichtungsbezogenen klinischen Patientenregisters ermöglicht die Erkenntnisse über Epidemiologie, prognostische Marker und Krankheitsverlauf dieser seltenen Krankheit zu vertiefen und Nutzen und Umsetzbarkeit der Therapien im klinischen Alltag zu ermitteln. Besonders interessant ist dabei auch die Betrachtung und der Vergleich erster Ergebnisse neuer Therapieverfahren wie den Immuncheckpointinhibitortherapien, von denen man sich bei der Behandlung des Merkelzellkarzinoms viel erhofft, zumal bisher nur wenige Studienergebnisse vorliegen, deren Langzeitergebnisse noch ausstehen [14,15,17].

2 Das Merkelzellkarzinom

2.1 Grundlagen

Das erste Mal beschrieben wurde das Merkelzellkarzinom 1972 von Cyril Toker als „Trabekuläres Karzinom der Haut“ [18]. Früh wurde die Merkelzelle als Ursprungszelle des Merkelzellkarzinoms angenommen, da neuroendokrine Granula, spezifisch für die Merkelzelle, auch im Merkelzellkarzinom nachweisbar sind [19]. In Folge dieser Vermutung entstand schließlich auch der Name des Merkelzellkarzinoms [20,21]. Entdeckt wurde die Merkelzelle von Friedrich Sigmund Merkel im Jahre 1875, der sie als „Tastzelle“ beschrieb [22]. Es handelt sich dabei um ovale Zellen mit einem Durchmesser von 10-15 µm. Meist ordnen sich diese in Verbänden in den tiefen Schichten der Epidermis an und liegen dort nah zu den terminalen Nervenendigungen der Haut [23]. Die Merkelzellen spielen eine Rolle bei der Verarbeitung langsam adaptierender Nervenfasern, die für leichte Berührungen und damit für das Unterscheiden feiner räumlicher Details zuständig sind [24]. Auch ihr Einfluss bei neuroendokrinen und nozizeptiven Reaktionen wird diskutiert [25]. Der genaue zelluläre Ursprung des Merkelzellkarzinoms ist jedoch nach heutigem Stand nicht eindeutig geklärt und wird kontrovers diskutiert [26–28]. Eine Theorie ist, dass es sich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bei den Merkelzellen um postmitotische Zellen handelt [29], eine vorhandene Proliferationsfähigkeit aber als grundlegendes Merkmal von Ursprungszellen bei der Krebsentstehung angesehen wird [30]. Im Fokus der Forschung liegen mittlerweile neben der Merkelzelle epidermale Stammzellen [26,28] und B-Zell- Vorläuferzellen [27,28].

2.2 Epidemiologie

Es konnte aus der Datenbank der Surveillance of Rare Cancers in Europe (RARE-CARE) eine durchschnittliche Inzidenzrate des Merkelzellkarzinoms von 0,13 pro 100.000 Einwohner im Jahr in Europa ermittelt werden [31]. In einer Studie, die Fälle aus über 20 Ländern analysierte, zeigten sich in vielen Ländern steigende Inzidenzen, jedoch handelt es sich bei dem Merkelzellkarzinom immer noch um einen

seltenen Hauttumor [2]. In zwei bevölkerungsbezogenen Studien konnte ermittelt werden, dass Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen [1,2]. Auch tritt der Tumor häufiger bei hellhäutigen Patienten auf, wobei die Inzidenz steigt je näher am Äquator die Patienten lebten und somit einer höheren UV-Induktion ausgesetzt waren [1,2,9]. Das Merkelzellkarzinom ist zudem ein Tumor älterer Menschen, der gehäuft in den Altersklassen ab 70 Jahren vorkommt: In einer Studie, in der 9.387 Merkelzellkarzinomfälle aus der National Cancer Database Participant User File aus den Jahren 1998-2012 zur Überprüfung des AJCC-Staging Systems analysiert wurden, wurde ein Durchschnittsalter von 76 Jahren ermittelt [9]. Am häufigsten ist der Primärtumor im Kopf-Bereich und den oberen Extremitäten lokalisiert (ca. 65% der Fälle) [1,9].

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Nach aktuellem wissenschaftlichem Stand gibt es mehrere Faktoren, die eine Rolle bei der Entwicklung des Merkelzellkarzinoms spielen [32–35]. In einer Studie wurde der Zusammenhang von UVB-Indices verschiedener Regionen der USA mit der Anzahl von Neuerkrankungen des Merkelzellkarzinoms untersucht, mit dem Ergebnis, dass insbesondere hellhäutige Menschen in Gebieten mit hohem UVB-Index gehäuft vom Tumor betroffen waren. Ebenso konnte bestätigt werden, dass der Primärtumor häufig an stark UV-exponierten Lokalisationen wie dem Kopf entsteht [32]. In einer dänischen Studie von Kaae et al. wurde zudem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Merkelzellkarzinoms und anderen Hautkrebsarten, insbesondere dem Plattenepithelkarzinom der Haut, welches ebenfalls UV-assoziiert ist, beschrieben [33]. Im Rahmen experimenteller Studien wurde zusätzlich ein für UV-Exposition typisches Mutationsmuster bei MCPyV-negativen Tumoren aufgedeckt [6,7]. Der bereits zuvor erwähnte MCPyV wird in ungefähr 80% der diagnostizierten Merkelzellkarzinome nachgewiesen und gilt mittlerweile neben der UV-Belastung als Hauptverursacher für die Tumorentstehung [5,34,35]. Interessant ist dabei, dass insbesondere an stark sonnengeschädigten Lokalisationen der Virusnachweis seltener positiv getestet wurde [25]. Feng et al. konnten 2008 in Tumorproben das Virus identifizieren [5]. Eine asymptomatische MCPyV-Infektion ist in der Bevölkerung weit verbreitet [37]. In einer Studie von Pastrana et al. zeigten 88% der

erwachsenen Probanden eine MCPyV-positive Serumantikörperantwort, jedoch mit einem deutlich niedrigeren Titer gegenüber dem von einem Merkelzellkarzinom betroffenen Patienten [38]. Vermutet wird, dass eine Infektion über einen fäkal-oralen Übertragungsweg erfolgt [39]. Dass eine Sekundärinfektion der Merkelzellkarzinome mit dem Virus eher unwahrscheinlich ist, zeigen weitere Forschungsergebnisse seit der Entdeckung des MCPyV, die auch die Kausalität zwischen der primär asymptomatischen Infektion und der Tumorentstehung erklären können: Zum einen entdeckten Feng et al. bereits 2008, dass der MCPyV monoklonal in das Wirtsgenom von Merkelzellkarzinom-Tumorzellen integriert ist. Eine polyklonale Integration des Virus in den Tumorzellen würde bei einer Sekundärinfektion des Tumors mit dem MCPyV vorliegen. Die monoklonalen Bandenmuster, die Feng et al. bei direktem Southern Blotting in den Tumorzellen nachweisen konnten, deuten auf eine MCPyV-Infektion und Integration des Virus in das Wirtsgenom vor der Expansion der Merkelzellkarzinom-Tumorzellen hin [5]. Zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass in MCPyV-positiven Tumorzellen Mutationen der vom MCPyV exprimierten großen T-Antigene vorliegen [40]. Die großen T-Antigene sind notwendig für die Replikation des Virus und Tumorsuppressor Wechselwirkungen. Durch die Mutationen der T-Antigene kann sich das Virus nicht mehr unabhängig vom Wirtsgenom der Tumorzelle replizieren, da durch eine vorzeitige Verkürzung der Transkripte die große T-Antigen-Helikase abgeschnitten wird. Seine Wirkung auf Tumorsuppressorproteine wie etwa das Retinoblastomprotein bleibt jedoch erhalten, wodurch polyomavirus-induzierte Zelltransformationen stattfinden können [40,41]. Diese unterschiedlichen mutagenen Schritte zur Entwicklung MCPyV-positiver Merkelzellkarzinome könnten erklären, wieso die relativ häufige Infektion mit dem Virus nur selten zur Tumorentwicklung führt [40]. Zuletzt gelang Houben et al. 2010 der Beweis, dass MCPyV-positive Tumorzellen auf die Expressierung der T-Antigene für die Zellaufrechterhaltung angewiesen sind und somit die Infektion mit MCPyV der Auslöser für die Tumorentstehung MCPyV-positiver Merkelzellkarzinome ist [42].

Immunsupprimierte Patienten sind häufiger von dem Merkelzellkarzinom betroffen [43–49]. 2009 wurde in einer finnischen Studie der Zusammenhang von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und dem Auftreten von Merkelzellkarzinomen analysiert. Dabei konnte ein gehäuftes Auftreten des Tumors bei Patienten mit einer MCPyV Infektion ermittelt werden [43]. Auch bei immunsupprimierten HIV-Patienten [44,45], bei bestehenden hämatologischen Neoplasien wie der chronisch

lymphatischen Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphomen [46], sowie bei Patienten mit iatrogener Immunsuppression im Rahmen einer Organtransplantation [47,49] oder einer Autoimmunerkrankung wie etwa der rheumatoiden Arthritis [48] wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des Merkelzellkarzinoms festgestellt.

2.4 Klinische und histopathologische Diagnostik

Klinisch imponiert das Merkelzellkarzinom oft als rötlich-bläulicher Knoten. Typisch ist auch, dass der Tumor sich meist asymptomatisch, dafür aber schnell an Größe zunehmend darstellt [50]. Da rein klinisch häufig Fehldiagnosen aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen, insbesondere gutartigen, aber auch einigen bösartigen Hautveränderungen gestellt werden, entwickelten Heath et al. 2008 die AEIOU- Kriterien, anhand derer frühzeitig bereits klinisch der Verdacht auf ein Merkelzellkarzinom gelenkt werden kann (A steht für asymptomatisch, E für schnelle Expansion, I für immunsupprimiert, O für ältere Patienten und U für die vorausgegangene UV-Exposition und/oder helle Haut des Patienten) [50]. In 10-12% der Fälle ist jedoch keine Primärläsion mehr vorzufinden und erst durch eine Untersuchung befallener Lymphknoten oder bereits vorliegender Fernmetastasen kann eine Diagnose gestellt werden, dann liegt ein Cancer of unknown primarius (CUP) vor [3,51]. Für eine endgültige und sichere Diagnosestellung ist eine histopathologische Untersuchung unerlässlich [16,52]. Das Merkelzellkarzinom besteht aus kleinen runden und blauen Tumorzellen und ähnelt damit in seinem histologischen Bild Tumoren wie beispielsweise dem kleinzelligen Lungenkarzinom, die Zellen erscheinen gleichförmig, besitzen basophile Zellkerne und relativ wenig Zytoplasma [53–55]. Häufig werden auch Gefäßinvasionen, Tumornekrosen und hohe Mitoseraten beobachtet [56]. Drei verschiedene histologische Subtypen werden in der Literatur beschrieben: der trabekuläre, der intermediäre und der kleinzellige Wachstumstyp [57]. Am häufigsten ist dabei der intermediäre Typ vertreten [58]. Immunhistochemisch ist insbesondere das Zytokeratin 20 (CK20) ein sehr spezifischer Marker für das Merkelzellkarzinom [59]. Charakteristisch ist dabei eine perinukleäre, punktförmige Anfärbung [56,60]. Des Weiteren ist das Merkelzellkarzinom in den meisten Fällen für neuron-spezifische Enolase, Chromogranin A und Synaptophysin positiv [60]. Auch das huntingtin-interacting protein 1 (HIP1) ist ein für das Merkelzellkarzinom sehr

spezifischer Marker [61]. Um das Merkelzellkarzinom von dem im histologischen Bild sehr ähnlichen kleinzelligen Lungenkarzinom abzugrenzen, ist eine immunhistologische Untersuchung des Schilddrüsentranskriptionsfaktor 1 (TTF1) hilfreich: Kleinzellige Lungenkarzinome sind in 85% der Fälle positiv für TTF1, das Merkelzellkarzinom ist negativ hierfür und insbesondere die Kombination der Marker CK20 und TTF1 kann bei der Unterscheidung der beiden Tumore hilfreich sein [62,63]. Das Merkelzellkarzinom zeigt keine Immunreaktivität für Protein S100, Vimentin und Leucocyte common antigen (LCA) [56,64,65].

2.5 Staging bei Erstdiagnose und Stadieneinteilung

Nach aktuellen Richtlinien werden zum Staging der Erkrankung bei der Erstdiagnose bildgebende Verfahren wie Ultraschalluntersuchung der regionalen Lymphknoten, Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen oder wenn möglich ein F-FDG PET/CT des gesamten Körpers empfohlen [16,66,67]. Das DOTATOC-PET/CT wird mittlerweile als ein weiteres potentiell bildgebendes Verfahren für das Merkelzellkarzinom genutzt und bisher zeigte sich eine besonders hohe Sensitivität für die Diagnose von Knochen- und Hirnmetastasen [68]. Da ermittelt wurde, dass in etwa 30% der Fälle Lymphknotenmetastasen okkult und weder klinisch noch bildgebend zu erfassen sind [69], wird für das Staging bei der Erstdiagnose wenn möglich die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen [10,16,66,69,70]. Im Jahr 2010 wurde anhand von 5.823 Merkelzellkarzinomfällen aus der National Cancer Database (NCDB) ein einheitliches Staging-System erstellt [10]. 2016 wurde aus 9.387 Merkelzellkarzinomfällen, die ebenfalls aus der NCDB stammen, ein überarbeitetes Staging-System in der aktuellen 8. Auflage des Staging Manuals des AJCC veröffentlicht [9]. In der neuen Auflage werden das klinische und pathologische Staging gesondert betrachtet. Auch der besseren Prognose bei okkulten Primärläsionen mit okkulten oder klinischen Lymphknotenbefall wird im neuen Staging-System Rechnung getragen (Stadium IIIA, T0, N1a-N1b, M0), da Patienten in diesem Stadium eine bessere Prognose haben als Patienten mit bekanntem Primärtumor und klinisch detektierten Lymphknotenbefall (Stadium IIIB, T1-4, N1b, M0). Zudem werden die pathologisch positiv befundeten Lymphknotenmetastasen nun unterteilt in

okkulte (N1a), die entweder durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie [N1a (sn)] oder eine Lymphknotendissektion (N1a) entdeckt worden sind, und in klinisch oder bildgebend bereits auffällige Lymphknoten (N1b). Auch bei den In-Transit-Metastasen gibt es Neuerungen: Es wird nun beurteilt, ob zusätzlich ein Lymphknotenbefall vorliegt (N3) oder nicht (N2) [9].

Tabelle 1: TNM-Kriterien nach der neuen 8.Auflage des AJCC [9]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	cNx	Regionale Lymphknoten können nicht klinisch beurteilt werden	M0	Keine Fernmetastasen
T0	Kein Primärtumor	cN0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung durch klinische oder bildgebende Untersuchung	M1	Fernmetastasen
Tis	In situ Primärtumor	cN1	Klinisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen	M1a	Fernmetastasen Haut, Weichteile, Lymphknoten
T1	Primärtumor ≤2cm	cN2	In-Transit-Metastasen ohne regionale Lymphknotenmetastasierung	M1b	Fernmetastasen Lunge
T2	Primärtumor >2cm, aber unter ≤5cm	cN3	In-Transit-Metastasen mit regionaler Lymphknotenmetastasierung	M1c	Fernmetastasen in anderen Bereichen
T3	Primärtumor >5cm	pNx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden oder nicht zu pathologischen Beurteilung entfernt werden		
T4	Primärtumor befällt Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	pN0	Pathologisch keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
		pN1a (sn)	Klinisch okkulte Lymphknotenmetastasierung, nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie entdeckt		
		pN1a	Klinisch okkulte regionale Lymphknotenmetastasierung nach Lymphknotendissektion entdeckt		
		pN1b	Klinisch oder bildgebend nachgewiesene regionale Lymphknotenmetastasierung und pathologisch bestätigt		
		pN2	In-Transit-Metastasen ohne Lymphknotenbefall		
		pN3	In-Transit-Metastasen mit Lymphknotenbefall		

Tabelle 2: Stadieneinteilung entsprechend dem AJCC Staging System der 8.Auflage. Klinisches (cTNM) und pathologisches (pTNM) Staging werden in der neuen Auflage getrennt bewertet [9].

Klinische Stadieneinteilung (cTNM)				Pathologische Stadieneinteilung (pTNM)			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2-T3	N0	M0	IIA	T2-T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0
III	T0-T4	N1-N3	M0	IIIA	T1-T4	N1a(sn)oder N1a	M0
					T0	N1b	M0
				IIIB	T1-T4	N1b-3	M0
IV	T0-T4	Beliebiges N	M1	IV	T0-T4	Beliebiges N	M1

2.6 Therapie

2.6.1 Chirurgische Therapie

Der Primärtumor sollte möglichst vollständig entfernt werden [16]. Im Gegensatz zu früheren Behandlungskonzepten, die Sicherheitsabstände von mindestens zwei bis drei Zentimetern als Standardtherapie empfohlen [71,72], wurden in neueren Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Sicherheitsabständen von unter einem Zentimeter gegenüber Abständen von einem Zentimeter oder mehr bezüglich ihrer Rezidivrate aufgezeigt [$<1\text{ cm}, 9\%$ vs. $\geq 1\text{ cm}, 10\%$; $p = 0.83$] [3]. Heutzutage wird daher ein Sicherheitsabstand von einem Zentimeter bei AJCC Stadium I und von zwei Zentimetern bei AJCC Stadium II empfohlen [16]. Jedoch sollten insbesondere im Gesichts- und Halsbereich auch funktionelle Aspekte bei der Wahl der Resektionsgröße beachtet werden [67]. In diesem Kontext können mikroskopisch kontrollierte chirurgische Verfahren in Betracht gezogen werden, deren verschiedene Schnittführungen und Aufbereitungsformen das einheitliche Ziel haben, eine möglichst gewebeschonende, jedoch trotzdem histologisch nachgewiesene R0-Resektion des Tumors zu erlangen [73].

Auf Grund einer hohen Anzahl von klinisch okkulten Mikrometastasen in den Lymphknoten, die erst durch eine histopathologische Abklärung entdeckt werden können [69,74], wird zu einer histopathologischen Abklärung durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie geraten [16]. Dieses sollte unabhängig von der Größe des Primärtumordurchmessers geschehen, da auch bei Durchmessern kleiner als einem Zentimeter positive Sentinel-Lymphknotenbiopsien beobachtet werden können [67,74–76]. Es wird auch von falsch-negativen Ergebnissen der Sentinel-Lymphknotenbiopsie berichtet: In einer Studie, in der 721 Patienten analysiert wurden, die einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie unterzogen wurden, konnte eine falsch negative Rate von 17% ermittelt werden [70]. Zur besseren Detektierbarkeit wird daher empfohlen, neben der Hämatoxylin und Eosin gefärbten Betrachtung der SNLB auch eine immunhistochemische Analyse mit CK20-Färbung durchzuführen [66,77]. Im Kopf- und Halsbereich kann die Lokalisation des Sentinel-Lymphknotens erschwert sein, da oft mehrere Sentinel-Lymphknoten vorhanden sind und die Beschaffenheit der Lymphabflusswege in dem Bereich oft sehr variabel ist [78,79]. Bei einer nachgewiesenen Mikrometastasierung wird eine therapeutische Lymphknotendissektion empfohlen, auch wenn der prognostische Wert dieser Vorgehensweise auf das Überleben bis jetzt in Studien noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [16,67]. Bei solitären Organmetastasen kann neben anderen Behandlungsmethoden eine operative Entfernung in Betracht gezogen werden [16].

2.6.2 Strahlentherapie

Wie sich in den Ergebnissen zahlreicher Studien zeigte, handelt es sich bei dem Merkelzellkarzinom um einen strahlensensitiven Tumor [80–82]. In neueren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine adjuvante Bestrahlung eine signifikante Senkung der Rezidivrate und auch des Gesamtüberlebens bewirkte [83–85]. Uneinigkeit herrscht jedoch darüber, ob eine adjuvante Strahlentherapie im Primärtumorbereich auch bereits bei einem Tumordurchmesser unter zwei Zentimetern (AJCC I) von Vorteil ist [16,66]. Die Ergebnisse einiger Studien sprechen gegen den Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei Tumoren unter zwei Zentimetern [86], in anderen Studien konnten signifikante Erfolgsraten bezüglich der lokalen Rezidivrate und des Gesamtüberlebens bei Tumoren kleineren Durchmessers ermittelt werden

[87]. Takagishi et al. berichteten auch bei Patienten mit einem sehr geringen Risikoprofil (Primärtumor <2cm, keine Immunsuppression, mikroskopisch freie Resektionsränder und ein negativer Sentinel) von einer besseren lokalen Kontrolle durch eine postoperative Bestrahlung [88].

Sowohl die aktuellen deutschen Leitlinien im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, als auch die der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen deshalb generell eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbetts sowie der In-Transit-Region, insbesondere bei Tumoren, die mit nur einem geringen Sicherheitsabstand entfernt wurden. Bei Tumoren mit prognostisch günstigen Faktoren wie einen Primärtumordurchmesser von kleiner gleich einem Zentimeter, Lokalisation des Primärtumors außerhalb des Kopf-Halsbereiches, fehlendem Nachweis einer Invasion der Lymphgefäße, einer erfolgten Resektion mit einem Sicherheitsabstand gleich oder über einem Zentimeter und Immunkompetenz, kann gegebenenfalls auf die Bestrahlung des Tumorbetts verzichtet werden [16,66].

Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten wird eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen [16]. Der Nutzen einer primären Bestrahlung der regionalen Lymphknoten gegenüber klinischer Beobachtung der Lymphknoten wurde in einer, zum jetzigen Zeitpunkt einzigen, randomisierten Studie geprüft. Es wurde beobachtet, dass bei Patienten im Stadium I eine signifikante Verbesserung der regionalen Rezidivrate, jedoch keine Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens erzielt worden sind [84]. In einer Studie von Hoeller et al., in der 51 Patienten in einer Single-Center-Studie analysiert worden sind, konnte eine geringere regionale Rezidivrate durch eine adjuvante Bestrahlung der regionalen Lymphknotenregion nach einer negativen Sentinel-Lymphknotenbiopsie ermittelt werden [89]. In anderen Studien wurden keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich des Nutzens einer adjuvanten Bestrahlung für histopathologisch negativ befundene Lymphknoten ersichtlich [90,91]. Gunaratne et al. ermittelten bei Patienten, die eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhielten, eine falsch-negative-Rate von 17% [70], die sich durch Varianzen in der Lymphabflussanatomie erklären lässt [78,79] (siehe dazu Abschnitt 2.6.1. Chirurgische Therapie). Bestimmte Risikofaktoren wie etwa ein großer Primärtumor steigern die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung [92]. Insbesondere bei erhöhtem

Risiko einer Rezidivierung kann daher bei negativer Sentinel-Lymphknotenbiopsie eine adjuvante Bestrahlung in die Behandlung miteinbezogen werden [16,66,91].

In mehreren Studien konnte der positive Nutzen auf die regionale Rezidivrate bei einer adjuvanten Bestrahlung nach Entfernung der Lymphknoten bei klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen aufgezeigt werden [89,91].

Die Bestrahlung von Tumoren und regionären Lymphknotenmetastasen als Primärtherapie kann in Betracht gezogen werden bei inoperablen Tumoren oder nicht operationsfähigen Patienten [93,94].

Für subklinische, mikrometastatische Läsionen werden Gesamtherddosen von 50-56 Gray und für klinisch manifeste Läsionen von ≥ 56 Gray als wirksam betrachtet [16]. Es ist auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand des Tumorbetts zu achten, um Metastasierungen im Randbereich zu verhindern [16].

2.6.3 Systemtherapie

2.6.3.1 Chemotherapie

Lange Zeit war die Chemotherapie mangels anderer wirksamer Alternativen die erste Wahl bei der Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Merkelzellkarzinoms [11–13]. Verschiedene Fallserien konnten Ansprechraten von 20-61% ermitteln, wobei sich dabei deutliche Unterschiede zwischen Erst- (53-61%) und Zweittherapielinien (23-45%) zeigen [11]. Die kurze Ansprechdauer, die sich in einem mittleren progressionsfreien Überleben von drei bis neun Monaten zeigte, verdeutlicht das schnelle Auftreten einer Chemoresistenz unter Therapie [11,12,95]. Aufgrund der ähnlichen Histomorphologie, wurden bei der Behandlung des Merkelzellkarzinoms wie bei anderen kleinzelligen Tumoren die entsprechenden Chemotherapien des kleinzelligen Lungenkarzinoms angewendet, jedoch wurde deren Nutzen für das Merkelzellkarzinom nicht in kontrollierten Studien bestätigt [16,52,96]. Zur Anwendung kamen: Platinderivate häufig in Kombination mit Etoposid, Cyclophosphamid häufig in der Kombination mit Doxorubicin und Vincristin (CAV), Cyclophosphamid mit Methotrexat und 5-Flouracil [CMF] [11,12,97], sowie in verschiedenen Kombinationen Topotecan, Taxane und weitere Anthracycline und

Antimetabolite [95]. Eine Verlängerung des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens unter Chemotherapie konnte in adjuvanter Situation zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms im Stadium I-III nicht nachgewiesen werden [98].

2.6.3.2 Immuntherapie

In den letzten Jahren rücken immer mehr Immuntherapeutika, die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung verschiedener Tumorarten in den Fokus. Insbesondere programmed-cell-death-protein-1- (anti-PD-1-)/ programmed-cell-death-ligand-1- (anti-PD-L1) Inhibitoren spielen dabei eine große Rolle [99]. Die Möglichkeit eines immuntherapeutischen Ansatzes auch bei der Behandlung des Merkelzellkarzinoms lässt sich aufgrund der hohen Neoantigenexpression bei MCPyV-negativen [7] als auch der Expression viraler Antigene bei MCPyV-positiven Tumoren [40] begründen. Die Antikörper, die als Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden, zielen nicht direkt auf die Tumorzellen ab, sondern auf Rezeptoren von Lymphozyten oder deren Liganden, um so die eigene Immunantwort des Körpers auf den Tumor zu erhöhen [100]. PD-1-Rezeptoren sorgen normalerweise dafür, dass die Immunantwort herunterreguliert wird und so keine unkontrollierten Autoimmunreaktionen entstehen [101]. PD-L1 ist dabei der Ligand und der PD-1/PD-L1 Komplex führt letztendlich zu der Inhibierung der T-Zellen [102]. Jedoch exprimieren auch einige Tumoren PD-L1 und umgehen so die körpereigene Immunreaktion auf den Tumor [103], auch in 50% der viruspositiven Merkelzelltumoren konnte eine PD-L1 Expression festgestellt werden [104]. Hier setzen die Immuntherapien an: Avelumab zum Beispiel, bei dem es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt, bindet an PD-L1 und hemmt so dessen Bindung an die PD-1 Rezeptoren [96,105]. In mehreren Phase I-/ II-Studien wurde bislang das Ansprechen des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms auf die anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab, als auch auf den anti-PD-L1-Antikörper Avelumab getestet [14,15,17,105,106]. Bei der ersten veröffentlichten monozentrischen Phase-II-Studie wurden 26 Patienten mit einem entfernt metastasierten oder einem rezidierten therapierefraktären lokoregionärem Merkelzellkarzinom, die vorher keine systemische Therapie erhalten hatten, mit dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab behandelt [15]. Die objektive Ansprechrage betrug nach einer medianen

Nachbeobachtungszeit von 33 Wochen 56% (95%- Konfidenzintervall: 35-76%), vier davon waren komplette Remissionen (CR), 10 partielle Remissionen (PR). Das progressionsfreie Überleben lag zwischen 2,2 und 9,7 Monaten [15]. Der anti-PDL-1-Antikörper Avelumab wurde in einer Phase-II-Studie getestet: In dieser sogenannten JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Studie wurden 88 Patienten, bei denen eine vorausgegangene Chemotherapie nicht angesprochen hatte, eingeschlossen [105]. Die objektive Ansprechrates lag nach 12 Monaten bei 33% (95%-Konfidenzintervall: 23-44%) mit 10 CR und 19 PR und das progressionsfreie Überleben lag im Mittel bei 2,7 Monaten [14]. Im Teil B der JAVELIN Merkel 200 Studie wurden Patienten ohne vorherige Behandlung eingeschlossen: Nach einem mindestens drei-monatigen Follow-Up lag die objektive Ansprechrates der 29 in die Studie eingeschlossenen Patienten bei 62% (95%-Konfidenzintervall: 42-79%), davon hatten vier Patienten eine CR und 14 eine PR und das mittlere progressionsfreie Überleben lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 9,1 Monaten [17]. Bei den Patienten, die sich einer Immuntherapie unterzogen hatten, konnte eine hohe Anzahl von Langzeitansprechern ermittelt werden: Der geschätzte Anteil der Patienten mit einem länger als einem Jahr andauernden Therapieansprechen, lag bei der JAVELIN Merkel 200 Teil A Studie bei 74% [14].

Die anti-PD-1-/PD-L1-Therapie scheint ein kontrollierbares Sicherheitsprofil zu besitzen. Alle behandlungsbedingten unerwünschten Reaktionen in der Erst- und Zweitlinientherapie (71,8% in der Erstlinienstudie [17] und 62% in der Zweitlinienstudie [105]) mit dem anti-PD-L1-Antikörper Avelumab zeigten einen geringen Schweregrad nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Grade I-III). Dabei handelte es sich in der JAVELIN Merkel 200 Teil A Studie, in der Patienten in Zweitlinientherapie mit Avelumab behandelt wurden, in 24% der Fälle um die Nebenwirkung Müdigkeit und in 17% um infusionsbedingte Reaktionen [105]. In der JAVELIN Merkel 200 Teil B Studie, in der die Patienten Avelumab in Erstlinientherapie erhielten, handelte es sich in 23,1% der Fälle um die Nebenwirkung Müdigkeit und in 23,1% um infusionsbedingte Reaktionen [17]. Behandlungsbedingte unerwünschte Reaktionen des Grades III nach CTCAE traten in beiden Studien bei 5-20,5% der Patienten auf, hauptsächlich handelte es sich hierbei um auffällige Laborwerte und um infusionsbedingte Reaktionen [17,105]. Reaktionen des Grades IV sowie studienassoziierte Todesfälle wurden nicht berichtet [17,105]. In der Zweitlinientherapie mit Avelumab wurden bei sechs von 88 Patienten (7%)

Nebenwirkungen, die jeweils den Schweregrad I-II nach CTCAE umfassten, beschrieben, die möglicherweise immunvermittelt waren: Das Nebenwirkungsspektrum umfasste hierbei u.a. Hypo- und Hyperthyreosen, Pneumonitiden und Typ I Diabetes Mellitus [105]. In den Studien mit den anti-PD-1-Antikörpern Pembrolizumab (Phase II-Studie) und Nivolumab (Phase I/II-Studie) konnten, ähnlich wie bei den Ergebnisse der JAVELIN-Studien, behandlungsbedingte unerwünschte Reaktionen bei 68% der Patienten unter Nivolumab [106] und bei 77% der Patienten unter Pembrolizumab [15] festgestellt werden. In der Pembrolizumab Studie handelte es sich dabei in 46% der Fälle um Müdigkeit des Grades I-II nach CTCAE [15]. In 15% der Fälle kam es in der Pembrolizumab-Studie zu behandlungsbedingten unerwünschten Reaktionen des Grades III und in 7,7% der Fälle kam es zu unerwünschten Reaktionen des Grades IV nach CTCAE: Bei den unerwünschten Reaktionen des Grades IV handelte es sich einmal um eine Myokarditis und einmal um erhöhte Aminotransferase- und Aspartataminotransferasespiegel im Blut, die nach Absetzen und Gabe von Glukokortikoiden rückläufig waren [15]. In der Nivolumab Studie wurden bei 20% der Patienten Reaktionen des Grades III und IV beobachtet [106]. Aufgrund der positiven Studienergebnisse wurde Avelumab im März 2017 von der Food and Drug Administration (FDA) [107] und im September 2017 von der European Medicines Agency (EMA) [108] zur Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms zugelassen und wird mittlerweile in den deutschen und internationalen Leitlinien als Therapie der ersten Wahl des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms empfohlen [16,66]. Der adjuvante als auch neoadjuvante Nutzen verschiedener Antikörper wird derzeit in mehreren Studien untersucht [109–112]. Derzeit wird für eine prospektive randomisierte Phase-II-Studie rekrutiert, die den adjuvanten Nutzen von Nivolumab bei vollständig reseziertem Tumor gegenüber der alleinigen Beobachtung analysiert [ADMEC-O-Studie] [109]. Zudem gibt es rekrutierende Phase-II- (ADAM-Studie) und Phase-III- (I-MAT-Studie) Studien die den adjuvanten Nutzen von Avelumab beim nicht fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom vs. Placebo analysieren [110,111]. Eine weitere Phase-III-Studie, die den adjuvanten Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie auswertet, ist derzeit noch in Rekrutierung [112]

2.7 Prognose und Nachsorge

Die Überlebensraten von Patienten mit Merkelzellkarzinom hängen stark davon ab in welchem Stadium sich der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose befindet. Auch wenn die Überlebensraten in den unterschiedlichen Analysen variieren, wird deutlich, dass ein fortgeschrittenes Stadium bei der Erstdiagnose mit einer schlechteren Prognose einhergeht [3,4,9,113]. Harms et al. ermittelten in ihrer Studie, auf der auch das aktuelle AJCC Staging System basiert, Fünf-Jahres-Überlebensraten von 51% für Stadium I und II, 35,4% für Stadium III und 14% für fernmetastasierte Erkrankungen des Stadium IV [9].

Der Tumordurchmesser spielt bei der Erstdiagnose eine Rolle, Tumoren mit einem Durchmesser von über zwei Zentimetern wiesen mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 41,1% eine schlechtere Prognose auf als Primärtumoren unter zwei Zentimetern mit 55,8% [9]. Zwar konnte der Einfluss einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie auf die Prognose der Patienten noch nicht genau ermittelt werden, jedoch zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben, bei Patienten deren Lymphknoten histopathologisch negativ befundet wurden gegenüber Patienten deren Lymphknoten klinisch (palpatorisch und sonografisch) negativ eingestuft wurden [3,9,10,16]. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist mittlerweile als fester diagnostischer Bestandteil in die Therapie des Merkelzellkarzinoms integriert [16].

Die Lokalisation des Tumors als weiterer prognostischer Faktor konnte in einer Analyse von 9.387 Merkelzellkarzinomfällen ermittelt werden und ergab für Tumoren mit unbekanntem Primarius und detektierten Lymphknotenmetastasen eine bessere Prognose als für Tumoren mit bekanntem Primarius [9]. Eine schlechtere Prognose für den Krankheitsverlauf wurde beim Vorliegen von Einflussfaktoren wie höheres Lebensalter oder Immunsuppression ermittelt [8,114,115]. Inwieweit der Befall des Tumors mit dem MCPyV eine prognostische Rolle spielt ist noch unklar, jedoch konnte in einer Studie eine schlechtere Prognose für Virus-negative Tumoren festgestellt werden [116].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass fast die Hälfte der Patienten ein Rezidiv entwickelten: Im Durchschnitt trat dieses nach neun Monaten auf, in 90% der Fälle innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose [3,4]. Das Fünf-Jahres-rezidivfreie-Überleben betrug 48%: Als Rezidive traten meist lokoregionäre Metastasen auf, in 21% der Fälle kam es zum Auftreten von Fernmetastasen [3].

Aufgrund der hohen Rezidivgefahr sollte in den ersten zwei Jahren nach der Diagnosestellung in drei monatigen Abständen eine klinische Untersuchung sowie ein Ultraschall der abfließenden Lymphknotenregion durchgeführt werden [16]. Danach können die Abstände der Nachsorge für weitere drei Jahre auf sechs Monate erweitert werden [16]. Hochrisikopatienten, etwa immunsupprimierte oder Stadium IIIB Patienten, als auch Patienten, bei denen lediglich eine klinische Beurteilung der Lymphknoten stattgefunden hat, sollten die ersten zwei Jahre alle drei Monate einer bildgebenden Nachsorge unterzogen werden (F-FDG/PET-CT und/ oder CT und MRT des Schädels), die dann für weitere drei Jahre auf ein halbjähriges Nachsorgeintervall erweitert werden kann [16]. Ansonsten wird die Nachsorge via F-FDG/PET-CT und/oder CT und MRT bei Patienten mit einer negativen Sentinel-Lymphknotenbiopsie in dem Nachsorgezeitraum von fünf Jahren einjährig empfohlen [16,66]. Zudem müssen die Patienten zur Selbstuntersuchung der betroffenen Hautregionen angeleitet werden, da diese auch über den empfohlenen Nachsorgezeitraum hinaus lebenslang durchgeführt werden sollte [16].

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Erhebung der Daten

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektiv monozentrisch erhobene Datenanalyse von insgesamt 101 Patienten, die zwischen den Jahren 2007-2018 in der Haut- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit der histologisch gesicherten Diagnose eines Merkelzellkarzinoms in Behandlung waren. Anhand der Arztbriefe, OP-Berichte, Histologie- und Pflegeberichte, sonografischen und radiologischen Befunde und Bestrahlungsprotokolle wurden Patienten- und Tumorcharakteristika, Therapie und der Krankheitsverlauf erhoben. Die im nachfolgenden aufgezählten Parameter wurden für die spätere statistische Auswertung durch Zahlencodierungen verschlüsselt und in einer Excel-Tabelle festgehalten.

3.2 Patienten-, Tumorcharakteristika, Therapien und Krankheitsverlauf

Patientencharakteristika

Es wurden Geschlecht, Alter, Diagnosedatum, Immunsuppression und andere Hauttumoren sowie Tumorerkrankungen erfasst.

Tumorcharakteristika bei der Erstdiagnose

Festgehalten wurden der Tumordurchmesser und die Lokalisation. Zudem wurde das Stadium nach den AJCC Kriterien der 8.Auflage (siehe 2.5. Stadieneinteilung für Details) bestimmt. Der Lymphknotenstatus wurde dafür nach klinischer oder histopathologischer Untersuchung und nach klinisch okkulten und klinisch bereits auffälligen regionalen Lymphknotenmetastasen und in In-Transit-Metastasen mit und ohne Lymphknotenbeteiligung unterteilt.

Ersttherapie

Für die prognostischen Auswertungen besonders wichtig waren die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen, die auf die Erstdiagnose folgten. Dabei wurde der eingehaltene Sicherheitsabstand bei der Exzision festgehalten. Zudem wurde

dokumentiert, ob und wie die regionären Lymphknotenstationen operativ versorgt wurden (Sentinel-Lymphknotenbiopsie und eventuell anschließende Lymphknoten-dissektion oder alleinige Lymphknotendissektion) und ob eine Bestrahlung stattgefunden hat. Zudem wurden die Bestrahlungsgebiete und die jeweiligen Gesamtherddosen erfasst. Des Weiteren wurden adjuvante Systemtherapien dokumentiert.

Krankheitsverlauf

Bezüglich des Krankheitsverlaufes wurde die Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, lokoregionären Metastasen (regionale Lymphknotenmetastasen, In-Transit- und Satellitenmetastasen) und Fernmetastasen näher betrachtet. Dabei war der Zeitpunkt des Auftretens von Interesse. Zudem wurden Todeszeitpunkt, Todesursache (soweit darüber Informationen vorlagen), als auch die Follow-Up-Zeiträume der Patienten protokolliert.

Systemtherapie bei fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom

Zur Charakterisierung der Systemtherapien bei fortgeschrittenen metastasierten Merkelzellkarzinomen wurden folgende Parameter für Chemo- als auch Immuntherapien festgehalten: Zum einen die Häufigkeit der jeweiligen Therapie sowie die jeweiligen eingesetzten Chemotherapeutika oder Antikörper und die jeweilige Therapiedauer. Zudem wurde das beste Gesamtansprechen auf die jeweilige Therapie und die jeweilige Dauer dieses Ansprechens betrachtet. Zusätzlich wurden die Gesamtdauer des Therapieansprechens und mögliche Nebenwirkungen erfasst.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 23 durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und Diagramme sowie Graphiken erstellt. Die Überlebensraten bezüglich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens (OS) wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und die jeweiligen Überlebenskurven dazu erstellt. Das Kaplan-Meier-Verfahren dient dazu die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, ob bei dem zu untersuchenden Objekt (in dem Fall die Patienten) ein vorher festgelegtes Ereignis (Progress oder Tod) in einem bestimmten Zeitraum noch nicht eingetreten ist. Das Besondere dabei ist, dass Daten, bei

denen zum Zeitpunkt der letzten Datenauswertung noch kein Ereignis eingetreten ist, adäquat in die Schätzung einbezogen werden können. Um potentielle Einfluss- und Prognosefaktoren sowohl auf das progressionsfreie Überleben als auch auf das Überleben der Patienten beurteilen zu können, wurden log-Rank Tests durchgeführt. In diesen werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten zweier oder mehrerer Stichproben verglichen und es wird getestet, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Voraussetzung für dieses Testverfahren ist ein sogenanntes proportionales Hazardmodell, was bedeutet, dass sich die zu vergleichenden Kurven nicht überkreuzen dürfen, da das Testverfahren ansonsten an Aussagekraft verliert. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $<0,05$ angesehen. Zudem wurden Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) in univariaten Cox-Regressionsmodellen berechnet. Die Hazard Ratio ist der Quotient zweier Hazardfunktionen und gibt das Risikoverhältnis zwischen zwei Gruppen an. Potentielle Einflussfaktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, für die sich im log-Rank Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, wurden in ein multivariates Cox-Regressionsmodell einbezogen, so dass der gemeinsame Effekt beurteilt werden konnte.

3.4 Definitionen der Studienendpunkte Progress, Überleben und bester Behandlungserfolg

Progress

Als Krankheitsprogress angesehen wurden alle nach erfolgter Ersttherapie erneut lokal aufgetretenen Tumorkläsionen (Lokalrezidive), regionale Lymphknotenmetastasen, In-Transit- und Satellitenmetastasen (lokoregionäre Metastasen) und Fernmetastasen (nicht in der Nähe des Primärtumors oder der regionalen Lymphknoten).

Überleben

Bei dem progressionsfreien Überleben wurde als Startpunkt der Tag der kompletten operativen Entfernung des Primärtumors gesetzt, als Endpunkt der Zeitpunkt eines Krankheitsprogresses oder Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Als Gesamtüberleben wurde die Zeit vom Tag der Diagnose bis zum Eintreten des

Todes jedweder Art definiert. Für das Überleben bei Patienten mit Fernmetastasierung wurde als Startzeitpunkt die Diagnose einer Fernmetastasierung bis zum Zeitpunkt des Todes jedweder Art gesetzt.

Bester Behandlungserfolg

Es wurde das beste Therapieansprechen unter Systemtherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom bestimmt. Eine PR wurde bei einem durch bildgebende Verfahren sichtbaren, partiellen Rückgang des Tumors definiert, wobei dieser nicht nach RECIST-Kriterien beurteilt wurde. Eine SD bezeichnete ein stagnierendes Wachstumsverhalten des Tumors. Eine CR wurde für diejenigen Patienten definiert, deren Tumor bildgebend nicht mehr nachweisbar war, eine PD wurde dagegen für Patienten definiert, deren Tumor an Größe zugenommen hatte.

4 Ergebnisse

4.1 Patiententeurmerkmale

4.1.1 Fallzahlen

Es konnten 101 Patienten identifiziert werden, die in den Jahren 2007-2018 mit der Diagnose eines Merkelzellkarzinoms in der Haut- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Die Erstdiagnosen der 101 Fälle wurden in den Jahren 1997-2018 gestellt.

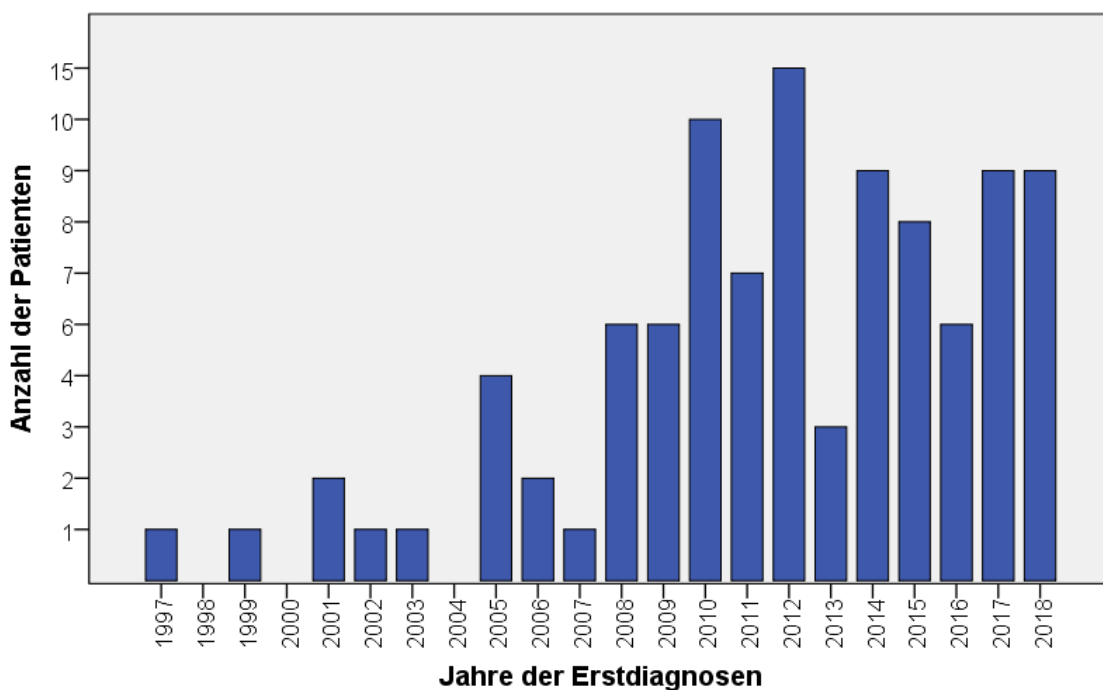


Abbildung 1: Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Anzahl von Erstdiagnosen eines Merkelzellkarzinoms in den Jahren 1997-2018.

Betrachtet man die letzten 10 Jahre (2008-2018), ist ein Anstieg der an der Klinik vorstelligen Patientenfälle mit Merkelzellkarzinom zu verzeichnen. Im Durchschnitt erkrankten in diesen zehn Jahren neun Patienten pro Jahr (mindestens drei und maximal 15 Patienten) (s. Abbildung 1).

4.1.2 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv teilte sich auf in 51 (50,5%) männliche und 50 (49,5%) weibliche Patienten (s. Abbildung 2).

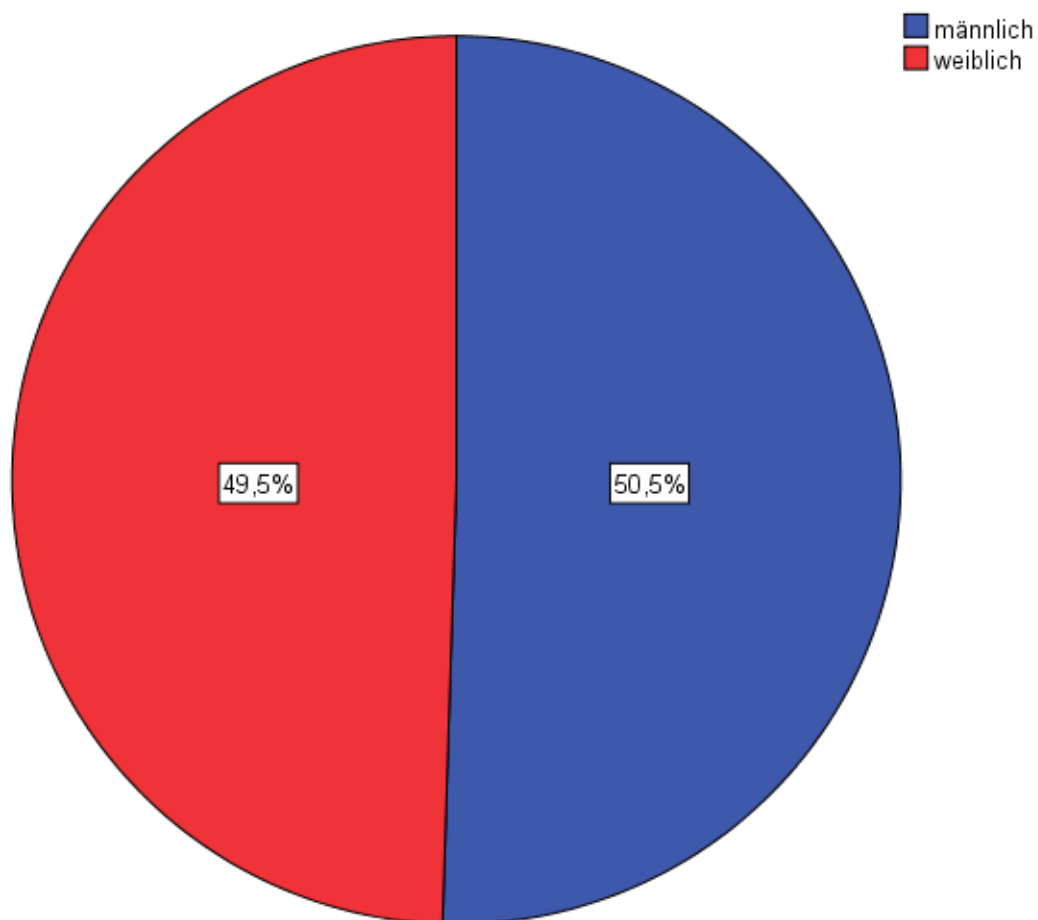


Abbildung 2: n=101. Tortendiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung

4.1.3 Altersverteilung

Im Durchschnitt waren die Patienten bei der Erstdiagnose 74 Jahre alt. Der jüngste Patient war 33, der älteste 96 Jahre alt. Am häufigsten erkrankt waren Patienten zwischen dem achten und neunten Lebensjahrzehnt (s. Abbildung 3 und Tabelle 3).

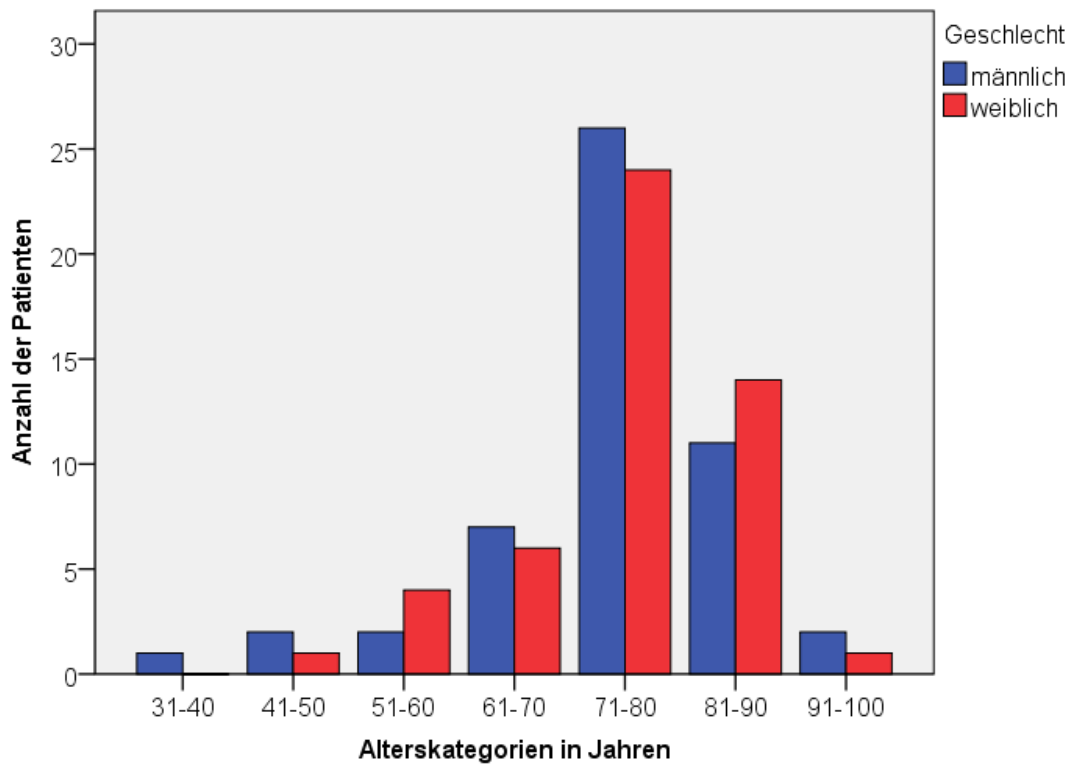


Abbildung 3: Gruppiertes Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Häufigkeit der Erkrankung in verschiedenen Alterskategorien aufgeteilt nach Geschlecht.

Tabelle 3: Absolute und relative Verteilung des Geschlechts auf die jeweilige Alterskategorie.

Alter bei Erstdiagnose	Männlich	Weiblich
31-40 Jahre	1 (2,2%)	0 (0%)
41-50 Jahre	2 (4,2%)	1 (2,2%)
51-60 Jahre	2 (4,2%)	3 (6,7%)
61-70 Jahre	7(14,6%)	5(11,1%)
71-80 Jahre	24(50,0%)	22(48,9%)
81-90 Jahre	10(20,8%)	12(26,7%)
91-100 Jahre	2 (4,2%)	2 (4,4%)
Gesamt	48(51,6%)	45(48,4%)

Das durchschnittliche Diagnosealter lag bei 73,7 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 70,4-76,8) bei den Männern und bei 75,1 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 72,2-77,6) bei den Frauen.

4.1.4 Anderer Hautkrebs, andere maligne Tumoren und Immunsuppression

Neben dem Merkelzellkarzinom wurden auch weitere Hauttumoren und Carcinomata in Situ in die Auswertung mitaufgenommen. Auch andere, nicht von der Haut ausgehende, maligne Tumoren und eine vorliegende Immunsuppression, sowohl erkrankungs- als auch medikamentös bedingt, wurden erfasst. Angaben zu weiteren Begleiterkrankungen waren bei 97 Patienten vermerkt, bei vier Patienten fehlten Angaben hierzu.

Bei 26 Patienten (26,8%) lagen bei der Diagnosestellung des Merkelzellkarzinoms weitere Hauterkrankungen vor, bei 71 Patienten (73,2%) nicht. Von den 26 Patienten bei denen weitere Erkrankungen der Haut vorlagen, handelte es sich bei 11 Patienten (42,3%) um invasive Tumoren, bei fünf Patienten (19,2%) um ein Carcinoma in situ und bei 10 Patienten (38,5%) fanden sich sowohl invasive Tumoren als auch ein Carcinoma in situ.

Bei den malignen Hauttumoren handelte es sich um Basalzellkarzinome (16 Patienten), Spinozelluläre Karzinome (sechs Patienten) und/oder Melanome (drei Patienten). Als Carcinoma in Situ wurden Aktinische Keratosen (13 Patienten) und/oder

Morbus Bowen (fünf Patienten) dokumentiert (s. Abbildung 4). Bei 18 der 26 Patienten (69,2%), bei denen eine oder mehrere weitere Hauterkrankungen vorlagen, befand sich der Primärtumor des Merkelzellkarzinoms in einem UV-belasteten Körperbereich (Kopf/Hals/obere Extremität/oberer Rücken/Brust).

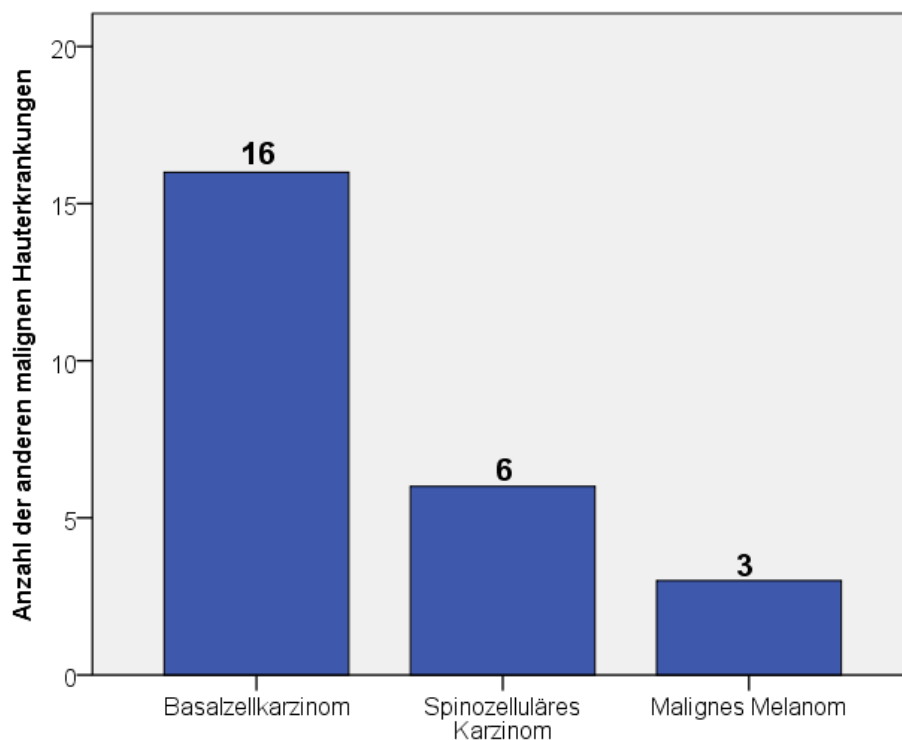


Abbildung 4: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl von Zweittumoren. Bei einigen Patienten lagen mehrere Befunde gleichzeitig vor.

Andere nicht von der Haut ausgehende Zweittumoren fanden sich bei 17 Patienten (17,5%), bei 80 Patienten (82,5%) lagen keine weiteren malignen Tumoren vor. Am häufigsten waren Prostatakarzinome (vier Patienten) und Mammakarzinome (vier Patienten). Bei zwei Patienten war ein Non-Hodgkin-Lymphom als Nebendiagnose dokumentiert. Des Weiteren war jeweils ein Patient an folgenden Tumoren erkrankt: Kieferhöhlenkarzinom, Leberkarzinom, Leiomyosarkom, Nierenzellkarzinom, Urothelkarzinom, Zwerchfellsarkom und Morbus Waldenström.

Eine aus der Aktenlage zu entnehmende Immunsuppression war bei 10 Patienten (10,3%) vermerkt. Vier Patienten wurden mit Immunsuppressiva (Prednisolon)

behandelt, ein Patient aufgrund einer vorhergehenden Lebertransplantation, die drei anderen Patienten im Rahmen einer Rheumabehandlung. Außerdem hatte ein Patient aufgrund einer Leukopenie, zwei andere aufgrund des bereits oben erwähnten Non-Hodgin-Lymphoms und ein weiterer Patient infolge des ebenfalls bereits erwähnten Morbus Waldenström eine Immunschwäche.

4.2 Tumormerkmale bei der Erstdiagnose

4.2.1 Lokalisation

Bei 100 Patienten war die Lokalisation des Primärtumors dokumentiert, bei einem Patienten waren hierzu keine Angaben in den Akten notiert.

Am häufigsten befand sich der Primärtumor im Kopfbereich (39 Patienten (39%)), gefolgt vom Unterarm (17 Patienten (17%)). Bei jeweils neun Patienten (9%) befand sich der Tumor am Oberarm oder Oberschenkel/Knie, bei acht Patienten (8%) am Unterschenkel/Fuß. Bei sieben Patienten (7%) war der Primärtumor okkult und die Diagnose wurde aufgrund befallener Lymphknoten gestellt (CUP). In vier Fällen (4%) war der Tumor gluteal lokalisiert. Zweimal (2%) lag er jeweils im Brustbereich, im Bauchbereich und am oberen Rücken, in einem Fall (1%) im Halsbereich (s. Abbildung 5).

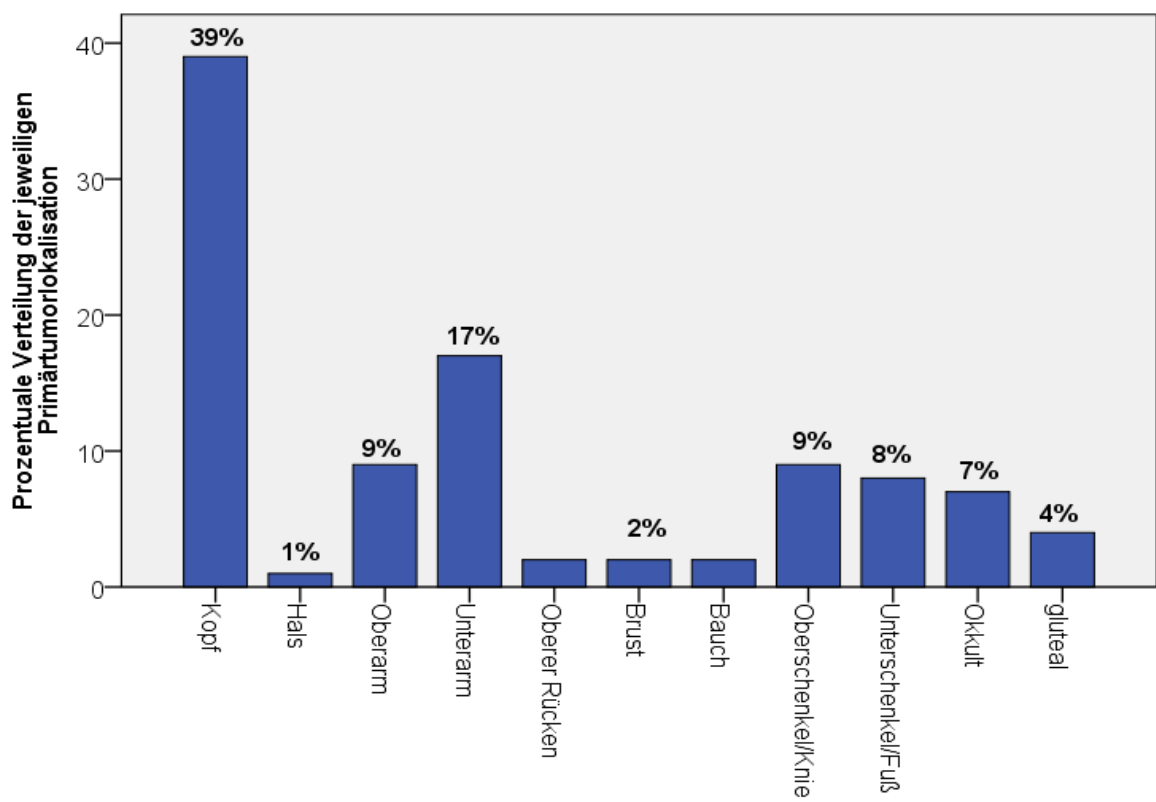


Abbildung 5: n=100. Balkendiagramm zur Darstellung der relativen Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors.

4.2.2 Stadieneinteilung

Alle Patienten wurden anhand der TNM Klassifikation nach Richtlinien der AJCC Cancer Staging Manual der 8. Auflage eingeteilt. Die prognostische Stadieneinteilung nach AJCC der 8. Auflage für das Merkelzellkarzinom wurde ebenfalls durchgeführt. Aufgrund fehlender Angaben war eine korrekte Stadieneinteilung nur bei 56 Patienten möglich.

Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeit der jeweiligen Stadien nach der Prognostischen Stadieneinteilung der 8. Auflage des AJCC Staging-Systems.

Stadium bei ED	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
I	24	42,9
IIA	6	10,7
IIB	0	0
IIIA	5	8,9
IIIB	18	32,1
IV	3	5,4
Gesamtanzahl Patienten	56	100

In der weiteren Arbeit erfolgt die folgende Einteilung der Patienten nach dem Kriterium, ob eine lokale Erkrankung (Stadium I-II) oder bereits ein Lymphknoten- (Stadium III) bzw. Fernmetastasenbefall (Stadium IV) bei der Erstdiagnose vorlag (Angaben dazu lagen bei 97 Patienten vor):

Tabelle 5: Absolute und Relative Häufigkeit der Stadien I-II, III und IV.

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
I-II	69	71,1
III	25	25,8
IV	3	3,1
Gesamtanzahl Patienten	97	100

4.2.2.1 Primärtumor

Der Primärtumordurchmesser war bei 51 Patienten anhand der Akten zu ermitteln. Bei 35 Patienten (68,6%) lag ein Durchmesser von weniger als zwei Zentimetern vor (T1), bei 16 Patienten (31,4%) war der Tumor bei Erstdiagnose bereits über zwei Zentimeter groß (T2, T3 oder T4).

Bei 41 Patienten wurde zudem die Tumordicke in Millimetern vermerkt, sie betrug im Durchschnitt 8,23 mm (minimal 0,9 mm und maximal 32 mm).

4.2.2.2 Regionäre Lymphknoten

Bei 97 Patienten war der Lymphknotenstatus bei der Erstdiagnose bekannt, bei vier Patienten blieb er unbekannt. Bei einem dieser vier Patienten wurden keine weiteren Untersuchungen und Stagings nach Tumorexzision durchgeführt, bei den drei anderen fehlten die Angaben in den Akten.

Insgesamt wurde bei 26 Patienten (27,8%) ein positiver Lymphknotenbefall und/oder In-Transit Metastasen bereits bei der Erstdiagnose klinisch oder chirurgisch diagnostiziert.

Bei 59 Patienten (60,8%) wurden bei der Erstdiagnose die Lymphknoten chirurgisch untersucht (s. Tabelle 6), davon bei 43 Patienten (72,9%) durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie und bei 16 Patienten (27,1%) durch eine elektive Lymphknoten-Dissektion. Bei einigen Patienten wurde nur eine klinische Untersuchung der Lymphknoten durchgeführt: Bei 32 Patienten wurden die Lymphknoten als klinisch unauffällig eingestuft (33%) und bei drei Patienten als klinisch auffällig (3,1%). Diese 35 Patienten erhielten also weder eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie noch eine Lymphknotendissektion. Die drei Patienten mit klinisch auffälligen Lymphknoten erhielten anstelle der Lymphknotendissektion eine Bestrahlung. Dokumentierte Gründe für die fehlende chirurgische Beurteilung der Lymphknoten waren bei fünf dieser 35 Patienten (14,3%) zu finden: Zwei von den fünf Patienten (40%) wurden als zu alt/morbide für einen chirurgischen Eingriff eingestuft, drei von den fünf Patienten (60%) hatten einen Eingriff abgelehnt.

Histopathologisch untersuchte Lymphknoten bei Erstdiagnose

Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten des jeweiligen histopathologisch gestellten Lymphknotenbefundes bei der Erstdiagnose

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
pN0	37	62,7
pN1a(sn)+pN1a	5	8,5
pN1b	12	20,3
pN2 (Satellit, In-Transit ohne Lymphknoten-Befall)	1	1,7
pN3 (Satellit, In-Transit mit Lymphknoten-Befall)	4	6,8
Gesamtanzahl	59	100

Von den 43 Patienten bei denen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt wurde, waren bei 33 Patienten (76,7%) die Lymphknoten zuvor klinisch als unauffällig eingestuft worden. Bei fünf dieser 33 Patienten (15,2%) wurde ein Lymphknotenbefall ermittelt, der vorher klinisch nicht detektiert worden war. Insgesamt konnte, unabhängig ob die Lymphknoten vorher klinisch auffällig waren oder nicht, bei neun von 43 Patienten (20,9%) ein positiver Sentinel-Lymphknoten ermittelt werden.

Sentinel-Lymphknotenbiopsien gelten als heutiger Therapiestandard, um auch bei klinisch unauffälligen Lymphknoten eventuell unentdeckte Metastasen oder auch Mikrometastasen zu detektieren [16,69]. In unserem Patientenkollektiv konnten wir das Verhältnis zwischen entnommenem und nicht entnommenem Sentinel-Lymphknoten über die Jahre darstellen (s. Abbildung 6). Bei 65 Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten war uns bekannt, ob eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt worden war oder nicht. Ab dem Jahr 2014 verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen erfolgter und nicht erfolgter Sentinel-Lymphknotenbiopsie hin zur Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie. 2015 erhielten alle vier Patienten mit Merkelzellkarzinom eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. 2018 lag das Verhältnis von entnommenen zu nicht entnommenen Sentinel-Lymphknoten bei 7:1.

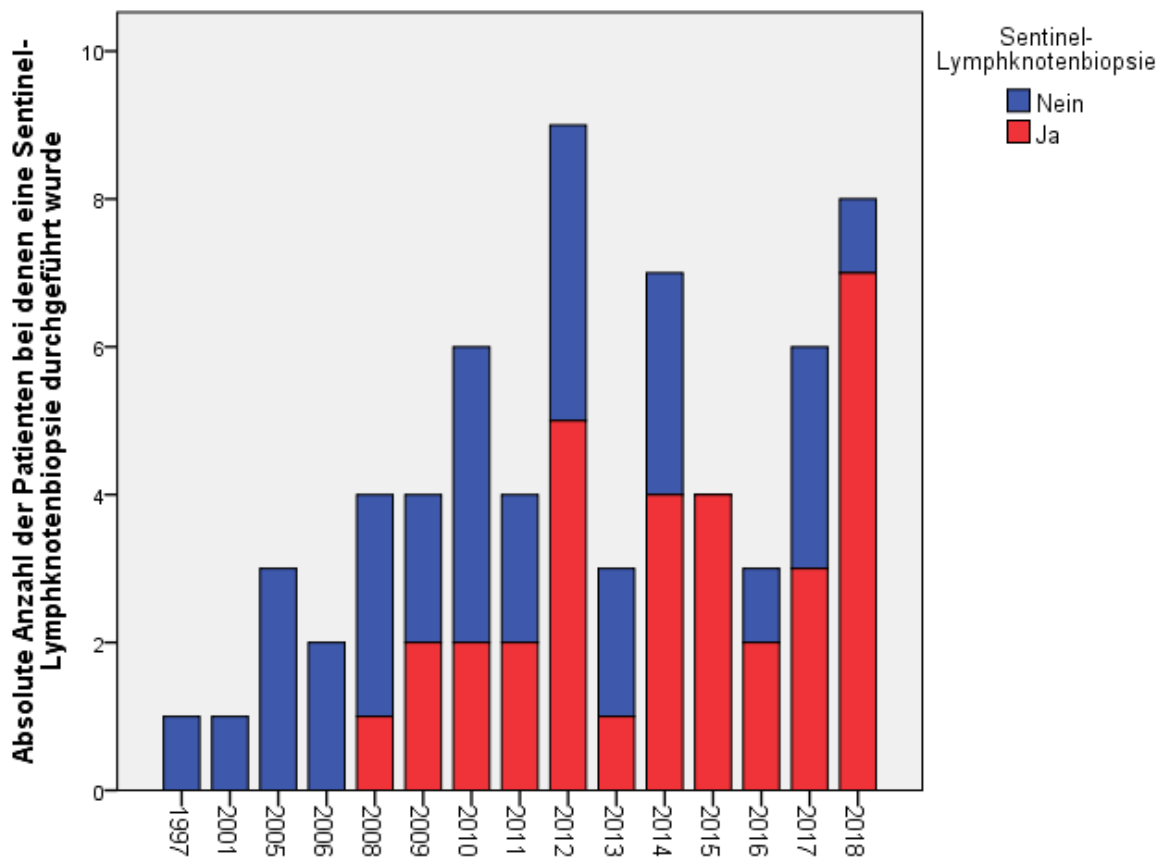


Abbildung 6: n=65. Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Anzahl der pro Jahr durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien bei Patienten mit zuvor klinisch negativ eingestuftem Lymphknoten.

4.2.2.4 Fernmetastasen

Fernmetastasen bei der Erstdiagnose lagen bei drei von 94 Patienten vor (3,2%). Einer dieser drei Patienten hatte cerebrale Metastasen, bei einem weiteren Patienten konnte bei CUP-Syndrom keine Aussage über den Primärtumor gemacht werden. Bei diesem Patienten wurden neben regionalen Lymphknotenmetastasen auch Absiedlungen in den Knochen festgestellt (M1c). Bei dem dritten Patienten befanden sich die Metastasen in Lunge und Leber (M1c). Bei zwei der drei Patienten ist der weitere Krankheitsverlauf bekannt und fulminant verlaufen, beide Patienten verstarben binnen eines halben Jahres.

4.3 Therapie bei der Erstdiagnose

4.3.1 Operation

4.3.1.1 Exzision und Sicherheitsabstand

Bei 93 Patienten war die Primärtumorlokalisation bekannt. Davon lag bei sieben Patienten (7,5%) ein okkultes Primärium vor. Diese sieben Patienten wurden nicht in die folgende Grafik einbezogen. Bei 92 von 93 Patienten mit bekanntem Primärtumor wurde dieser exzidiert (98,9%), bei einem Patienten erfolgte keine Exzision. In unserem Patientenkollektiv war bei 73 der 92 Patienten (79,4%) bekannt, welcher Sicherheitsabstand zur Exzision gewählt wurde. Bei 19 der 92 Patienten (20,7%) wurde der Sicherheitsabstand nicht dokumentiert und sie wurden nicht in die Grafik mit einbezogen (s. Abbildung 7).

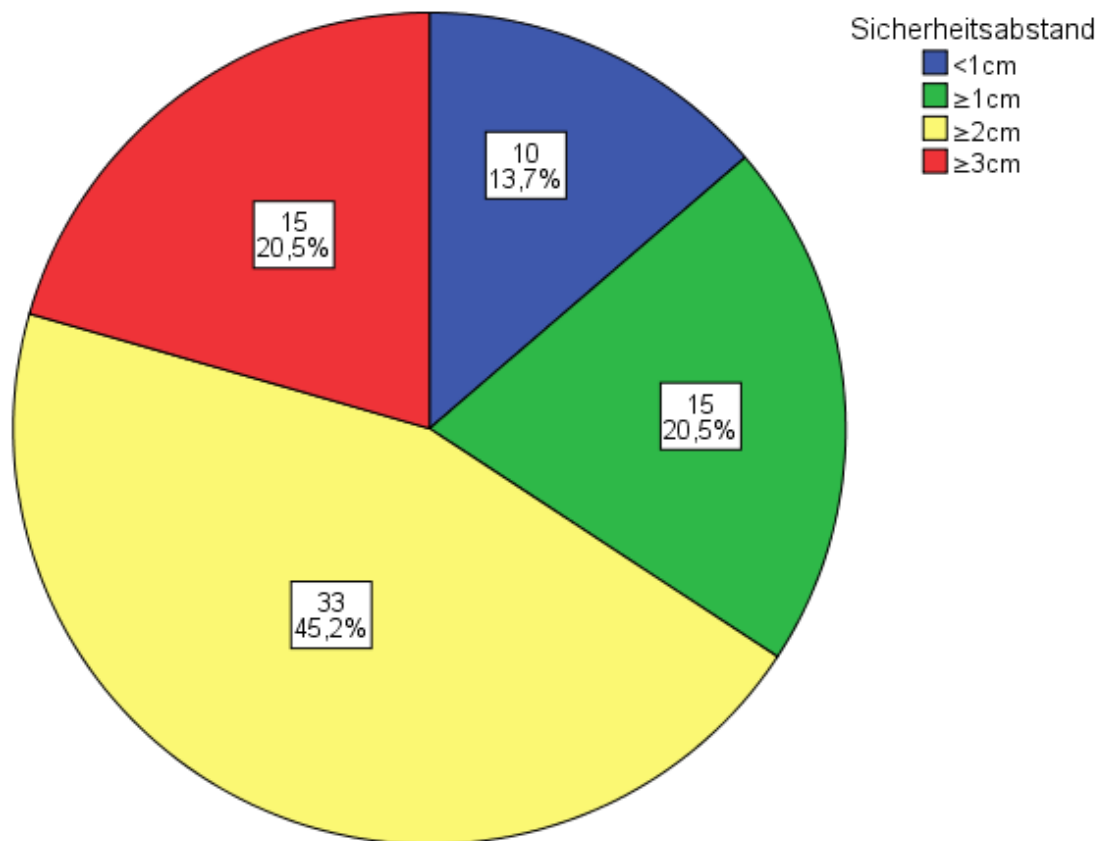


Abbildung 7: n=73. Tortendiagramm zur Darstellung des Sicherheitsabstandes, der bei der Primär- oder Nachexzision bei Erstdiagnose eingehalten wurde.

In unserem Patientenkollektiv wurde bei zehn von 73 Patienten (13,7%) ein Sicherheitsabstand von weniger als einem Zentimeter gewählt, 15 Patienten (20,5%) wurden mit einem Sicherheitsabstand von gleich oder größer als einem Zentimeter operiert, 33 Patienten (45,2%) mit einem Abstand von gleich oder größer als zwei Zentimeter und bei 15 Patienten (20,5%) wurde ein Sicherheitsabstand gleich oder größer als drei Zentimeter gewählt (s. Abbildung 7).

Bei 46 dieser 73 Patienten (63%) war bekannt, ob der Primärtumor kleiner beziehungsweise gleich zwei Zentimeter oder größer als zwei Zentimeter war. Bei 43 der 46 Patienten (93,5%) war der gewählte Sicherheitsabstand bei Exzision bekannt.

Bei 31 von 43 Patienten (72,1%) lag ein Primärtumor von weniger als zwei Zentimetern bei Erstdiagnose vor. Bei drei von diesen 31 Patienten (9,7%) wurde ein Sicherheitsabstand von unter einem Zentimeter bei der Exzision gewählt, bei 28 Patienten (91,3%) wurde ein Abstand von größer beziehungsweise gleich einem Zentimeter gewählt.

Bei 15 von 43 Patienten (34,9%) war der Primärtumor bei Erstdiagnose größer als zwei Zentimeter. Bei sechs von 15 Patienten (40%) betrug der Sicherheitsabstand weniger als zwei Zentimeter bei der Exzision, bei neun Patienten (60%) wurde ein Sicherheitsabstand von zwei Zentimeter oder größer zwei Zentimeter eingehalten.

4.3.1.1.1 Lokalisation des Primärtumors und gewählter Sicherheitsabstand

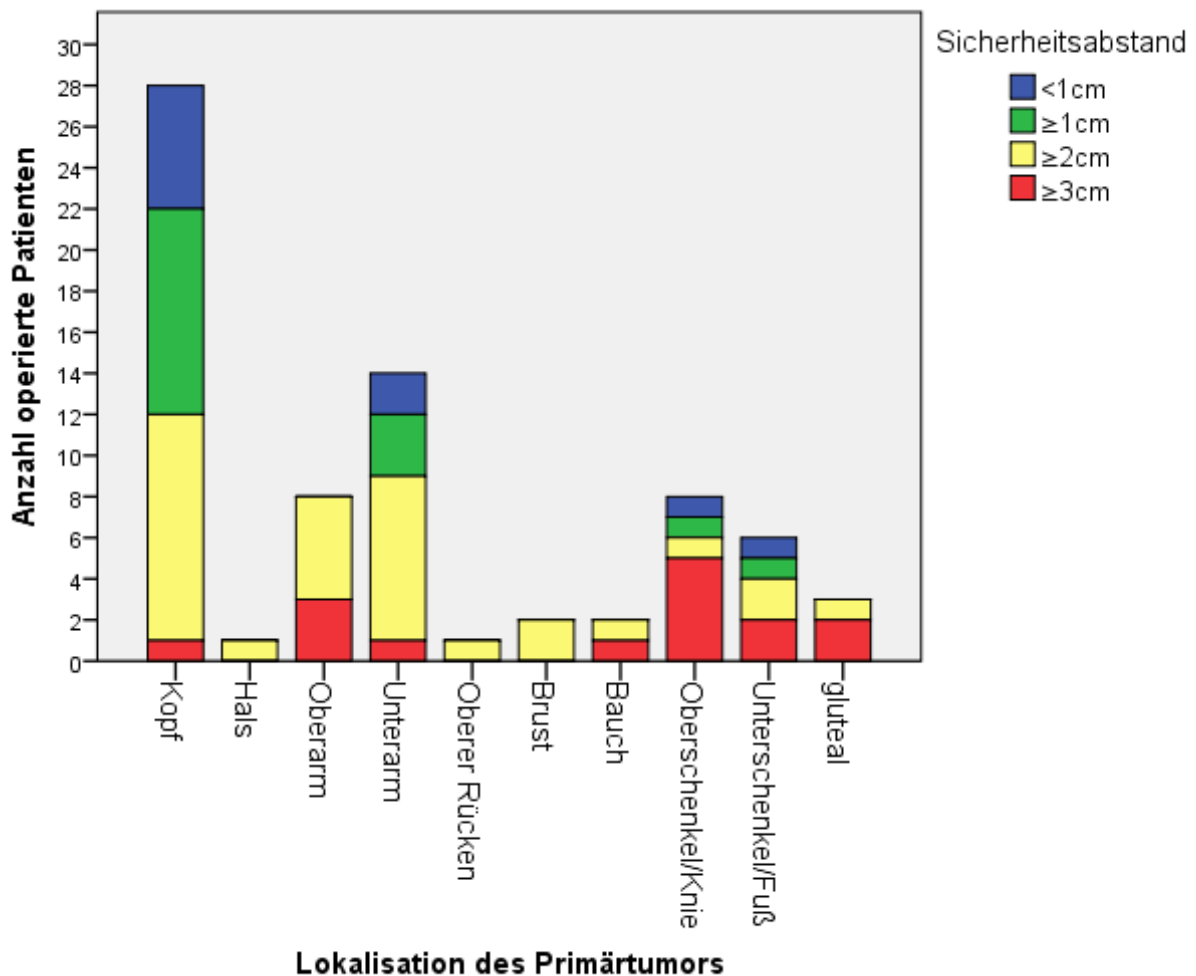


Abbildung 8: n=73. Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung des Sicherheitsabstandes in Bezug zur Lokalisation des Primärtumors.

Bei 73 Patienten war die Primärtumorlokalisation bekannt, ebenfalls war hier der angewandte Sicherheitsabstand bekannt (s. Abbildung 8). Den größten zahlenmäßigen Anteil an Tumoren machte die anatomische Region des Kopfbereiches aus. Je nach Größe des Primärtumors wurden unterschiedliche Sicherheitsabstände gewählt. Im Kopf-Hals-Bereich wurden sechs von 29 Patienten (20,7%) mit einem Sicherheitsabstand von unter einem Zentimeter operiert, bei zehn von 29 Patienten

(34,5%) wurde ein Abstand von gleich oder größer einem Zentimeter gewählt, bei 12 von 29 Patienten (41,4%) wurde ein Sicherheitsabstand von gleich oder größer zwei Zentimetern eingehalten und bei einem von 29 Patienten (3,5%) wurde ein Abstand von gleich oder größer drei Zentimetern gewählt. Den höchsten prozentualen Anteil an Patienten, bei denen ein Sicherheitsabstand von weniger als einem Zentimeter gewählt wurde, machten mit 21,4% die Patienten mit einer Lokalisation des Tumors im Kopf-Bereiches aus.

4.3.1.2 Lymphknotendissektion nach Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Es erhielten 43 von 97 Patienten (44,3%) unabhängig davon, ob die Lymphknoten bei diesen Patienten vorher klinisch auffällig erschienen oder nicht eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Von diesen 43 Patienten war bei neun Patienten (20,9%) ein positiver Sentinel-Lymphknoten detektiert worden. Bei acht dieser neun Patienten (88,9%) mit positiven Sentinel-Lymphknoten wurde im Anschluss eine Lymphknotendissektion durchgeführt, bei einem Patienten (11,1%) erfolgte keine Lymphknotendissektion. Als Grund hierfür wurde der Patientenwunsch angegeben.

Bei 16 der 97 Patienten (16,5%) wurde eine elektive Lymphknotendissektion ohne vorher erfolgte Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Bei 13 dieser 16 Patienten (81,3%) war bekannt, dass die Lymphknoten bereits bei der klinischen Untersuchung auffällig erwiesen.

Insgesamt 24 von 97 Patienten (24,7%) erhielten eine Lymphknotendissektion im Zuge der Primärtherapie.

4.3.1.2.1 Betrachtung der Lymphknotendissektionen über einen Zeitraum von 21 Jahren

Bei dem Hauptanteil der Patienten der Stadien I-II wurde keine Lymphknotendissektion durchgeführt. Fünf Patienten in Stadium I-II erhielten eine elektive Lymphknotendissektion, da bei ihnen die Lymphknoten klinisch auffällig erschienen.

In Stadium III erhielten die Patienten in der Mehrzahl der Fälle eine Lymphknotendissektion. Insbesondere in den letzten drei Jahren von 2016-2018 wurde bei allen Patienten, deren Lymphknoten zuvor klinisch oder durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie positiv befundet worden waren (Stadium III), eine Lymphknotendissektion unterschiedlichen Ausmaßes durchgeführt (s. Abbildung 9).

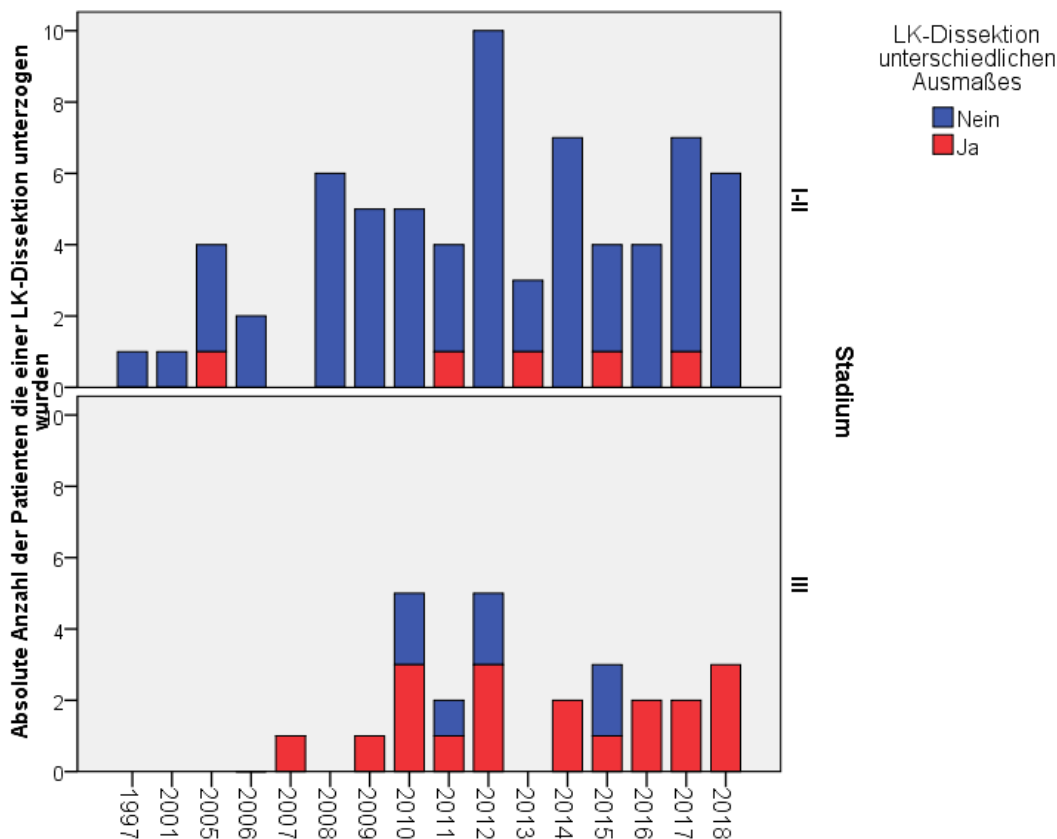


Abbildung 9: n=97. Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung der absoluten Anzahl der durchgeführten Lymphknotendissektion über die Jahre, aufgeteilt nach den Stadien I-II und Stadium III.

4.3.2 Radiatio

Bei 94 von 101 Patienten (93,1%) waren Angaben bezüglich der Strahlentherapie bei der Erstbehandlung aufzufinden. Insgesamt erhielten 69 der 94 Patienten (73,4%) eine Strahlentherapie, 25 Patienten (26,6%) erhielten keine Strahlentherapie bei Erstdiagnose. Dabei konnte festgestellt werden, dass 68 Patienten (72,3%) eine adjuvante Radiatio erhielten. Ein Patient (1,1%) wurde bei Vorliegen von Hirnmetastasen primär bestrahlt. Die durchschnittliche Gesamtherddosis des Primärtumorbereichs betrug 54,3 Gray (mindestens 24- maximal 62 Gray). Die Lymphabflusswege wurden durchschnittlich mit einer Gesamtherddosis von 51,9 Gray (mindestens 37,5- maximal 60 Gray) bestrahlt.

4.3.2.1 Lokalisation

Genauere Angaben zur Lokalisation der bestrahlten Region lagen bei 66 Patienten vor: Bei 53 Patienten (80,3%) wurden sowohl das Tumorbett als auch die Lymphabflusswege bestrahlt. Bei 13 der 66 Patienten (19,7%) wurde nur das Tumorbett bestrahlt. Detaillierte Gründe, weswegen die zugehörige Lymphabflussregion nicht bestrahlt wurde, lagen nicht vor (s. Abbildung 10).

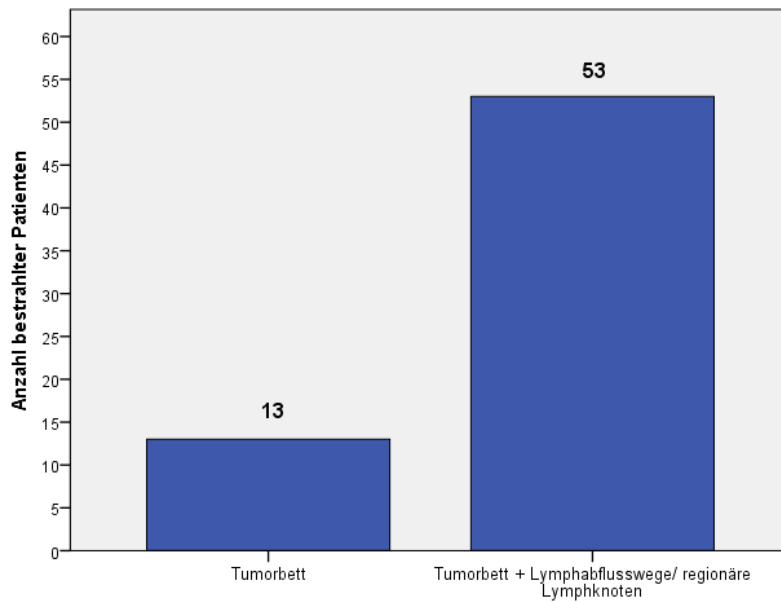


Abbildung 10: n=66. Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der bestrahlten Regionen.

4.3.2.2 Radiatio in verschiedenen Stadien

Betrachtet man die Stadieneinteilung der bestrahlten Patienten unabhängig davon, ob eine Lokalisation bekannt war oder nicht, ergibt sich folgende Verteilung: 48 von 65 Patienten (73,8%) im Stadium I-II erhielten eine adjuvante Strahlentherapie. 20 von 24 Patienten (83,3%) im Stadium III erhielten ebenfalls eine adjuvante Strahlentherapie. Von diesen 20 Patienten wurden bei 17 (85%) sowohl das Tumorbett als auch die Lymphabflusswege bestrahlt, bei drei Patienten des Stadiums III erfolgte nur eine Bestrahlung des Tumorbettes. Gründe hierfür wurden nicht angegeben.

4.3.2.3 Betrachtung der adjuvanten Bestrahlung über einen Zeitraum von 21 Jahren

Betrachtet man den Anteil der Patienten mit adjuvanter Bestrahlung über einen Zeitraum von 21 Jahren, so wird folgendes deutlich (s. Abbildung 11): 2009-2018 wurde ca. ein Drittel der Patienten nicht adjuvant bestrahlt. In den Jahren 2005-2008 wurden alle Patienten mit einer adjuvanten Bestrahlung behandelt. Eine genauere Differenzierung, ob nur das Tumorbett oder Tumorbett und Lymphabflusswege bestrahlt wurden, erfolgte hierbei nicht.

Angegebene Gründe für eine nicht durchgeführte adjuvante Bestrahlung waren zum einen ein zu hohes Alter mit entsprechenden Komorbiditäten, zum anderen der Patientenwunsch.

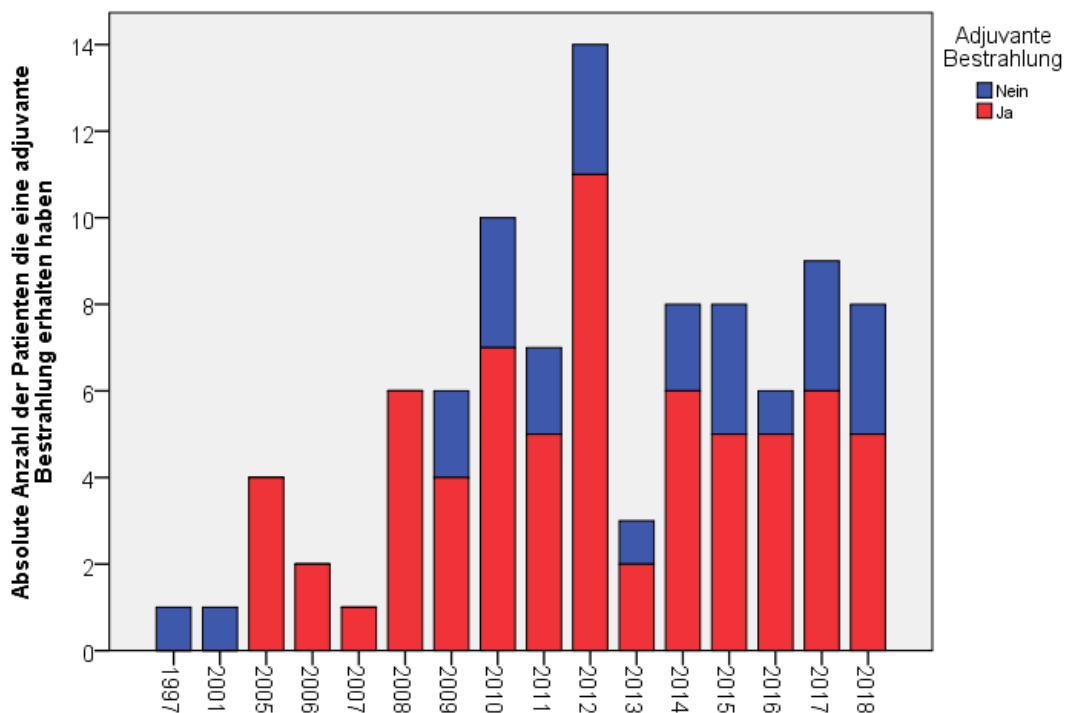
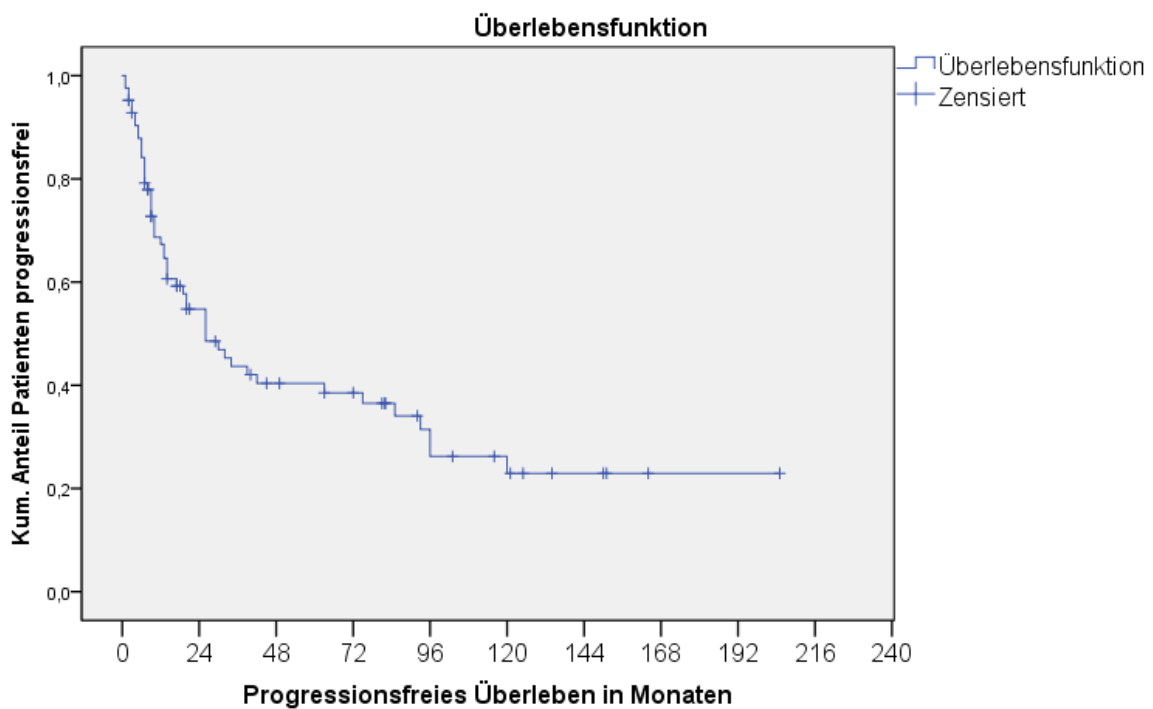


Abbildung 11: n=94. Gestapeltes Balkendiagramm zur Darstellung der durchgeführten adjuvanten Bestrahlungen des Tumorbettes und/oder der Lymphabflusswege im Laufe der Jahre.

4.4 Krankheitsverlauf

4.4.1 Progressionsfreies Überleben

Bei 84 Patienten war bekannt ob im Verlauf der Erkrankung ein Progress stattgefunden hatte. Bei 51 Patienten (60,7%) konnte im Verlauf entweder ein Progress der Erkrankung oder der Tod festgestellt werden, die restlichen 33 Patienten (39,3%) waren zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-Ups noch am Leben, bei ihnen war bis dato kein Fortschreiten der Erkrankung zu verzeichnen. Die mediane Follow-Up Zeit für alle Patienten in dieser Studie betrug 27 Monate.



Patienten unter Risiko (in 12 Monatsschritten):

84 50 35 27 23 22 19 15 11 9 7 5 4 2 1 1 1 1 0

Abbildung 12: Progressionsfreie Zeit in Monaten (Kaplan Meier). 84 Patienten und 51 Ereignisse.

Die geschätzte mediane progressionsfreie Zeit lag bei 26 Monaten. Das 95%-Konfidenzintervall lag bei 13,7-38,3 Monaten. Das Fünf-Jahres-progressionsfreie Überleben lag bei 40%. Bei 49 Patienten (58,3%) trat innerhalb von zwei Jahren ein Ereignis ein (s. Abbildung 12).

4.4.2 Krankheitsprogression (Lokalrezidiv, lokoregionäre- und Fernmetastasen)

Bei 84 Patienten war der weitere Krankheitsverlauf bekannt. Von diesen 84 Patienten wurden im Laufe der Zeit bei 34 Patienten (40%) eine Krankheitsprogression, entweder in Form eines Lokalrezidives, lokoregionärer Metastasen oder Fernmetastasen diagnostiziert. Ein Progress trat im Median nach 11 Monaten auf.

Bei sechs der 34 Patienten (17,7%) trat zuerst ein Lokalrezidiv auf. Bei 12 Patienten (35,3%) konnten als erstes lokoregionäre Metastasen nachgewiesen werden. Bei weiteren 12 Patienten (35,3%) traten zuerst Fernmetastasen auf. Bei vier der 34 Patienten (11,8%) wurden gleichzeitig lokoregionäre- und Fernmetastasen diagnostiziert. Bei zwei Patienten, die zuerst ein Lokalrezidiv aufwiesen, kamen im Verlauf noch lokoregionäre- und Fernmetastasen dazu. Fünf der Patienten, bei denen als erstes lokoregionäre Metastasen auftraten, entwickelten später auch Fernmetastasen. Die diagnostizierten Fernmetastasen konnten nach folgenden Regionen eingeteilt werden: 11 Metastasen waren in den Lymphknoten lokalisiert, zehn Metastasen in der Leber, zwei Metastasen in der Lunge, vier Metastasen im Bereich der Haut, sechs Metastasen in den Knochen und zwei Metastasen an einer anderen Lokalisation (Herz und Pankreas).

4.4.3 Analyse von Risikofaktoren für die Krankheitsprogression

Explorativ wurde der Einfluss von ausgewählten Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika auf das progressionsfreie Überleben unseres Patientenkollektivs getestet (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Log-Rank-Tests und der univariaten Cox-Regressionsanalysen für das progressionsfreie Überleben.

5-J-PFS: Fünf-Jahres-progressionsfreies-Überleben in %

P-Wert: Signifikanz der Log-Rank Tests

HR (95%-CI): Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall

ED: Erstdiagnose

ST: Sicherheitsabstand

*Referenzgruppe: Kopf/Hals

Variable	Anzahl	5J-PFS (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	P (Log-Rank)	HR (95% CI)
Geschlecht					
Männlich	45	41	26	0,848	0,95 (0,54-1,65)
Weiblich	39	41	22		
Alter					
<75 Jahre	36	57	85	0,051	1,79 (0,98-3,27)
≥ 75 Jahre	48	27	20		
Immunsuppression					
Nein	72	41	30	<0,001	4,63 (1,88-11,4)
Ja	9	0	7		
Andere Haut- erkrankung					
Nein	59	40	26	0,824	0,93 (0,5-1,76)
Ja	22	32	20		
Andere Tumor- erkrankungen					
Nein	64	39	26	0,947	1,02 (0,51-2,1)
Ja	17	31	17		
Durchmesser Tumor bei ED					
<2cm	31	42	26	0,449	1,42 (0,56-3,56)
≥2cm	14	21	19		
Lymphknoten -Befall bei ED					
Nein	58	51	63	0,001	2,68 (1,45-4,97)
Ja	23	14	9		
Radiatio bei ED					
Nein	22	16	12	0,011	0,47 (0,26-0,86)
Ja	59	47	39		

Bestrahlungsbereich					
Nur Primär	12	31	20	0,537	0,77 (0,33-1,8)
Primär+Lymphabflusswege	44	47	30		
ST bei ED					
<2cm	49	33	26	0,658	0,84 (0,38-1,86)
≥2cm	12	50	26		
Lokalisation ED					
Kopf/Hals*	33	33	26		
Obere Extremität	23	57	93		0,57(0,27-1,2)
Rumpf/gluteal	8	30	20	0,539	1,01(0,41-2,52)
Untere Extremität	14	31	19		1,02(0,48-2,17)
Okkult	6	67	96		0,65(0,2-2,19)
Sentinel-Lymphknotenbiopsie					
Ergebnis					
Negativ	28	48	42	0,028	3,02 (1,07-8,54)
Positiv	9	17	7		

Bei immunsupprimierten Patienten zeigte sich ein verkürztes Fünf-Jahres-progressionsfreies Überleben von 0% gegenüber nicht-immunsupprimierten Patienten, bei denen ein progressionsfreies Überleben von 41% ermittelt wurde. Die mediane Überlebenszeit war ebenfalls verkürzt: Bei immunsupprimierten Patienten lag sie bei sieben Monaten gegenüber 30 Monaten bei nicht-immunsupprimierten Patienten ($p < 0,001$) (s. Anhang 1, Abbildung I). Patienten, bei denen ein positiver Lymphknotenstatus ermittelt wurde, besaßen ein Fünf-Jahres-progressionsfreies Überleben von 14% und eine mediane Überlebenszeit von neun Monaten. Patienten dagegen, bei denen im Rahmen der Erstdiagnose ein negativer Lymphknotenstatus ermittelt wurde, besaßen ein progressionsfreies Überleben von 51% und eine mediane Überlebenszeit von 63 Monaten ($p = 0,001$) (s. Anhang 1, Abbildung II).

Die Bestrahlung im Rahmen der Ersttherapie hatte einen positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben: Es konnte für bestrahlte Patienten ein Fünf-Jahres-progressionsfreies Überleben von 47% berechnet werden, bei nicht-bestrahlten Patienten lag das progressionsfreie Überleben bei 16% ($p = 0,011$) (s. Anhang 1,

Abbildung III). Diese drei Variablen wurden zusätzlich in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell getestet (s. Tabelle 8).

Verkürzte Progressionsfreie Überlebensraten und verkürzte mediane Überlebenszeiten, die aber nicht statistisch signifikant waren, zeigten sich auch bei erhöhtem Alter, zunehmenden Primärtumordurchmesser und einem Sicherheitsabstand unter zwei Zentimetern bei der Exzision des Primärtumors.

Tabelle 8: Multivariates Cox-Regressionsmodell für das Progressionsfreie Überleben.

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Lymphknoten-Befall bei Erstdiagnose	2,93	1,55-5,53	0,001
Immunsuppression	4,98	1,93-12,85	0,001
Radiatio bei Erstdiagnose	0,49	0,26-0,94	0,031

Es zeigte sich in dem multivariaten Cox-Regressionsmodell ein 2,93-fach erhöhtes Risiko für einen Progress bei Patienten mit positiven Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose gegenüber Patienten ohne Lymphknotenbefall (95%-Konfidenzintervall: 1,55-5,53; $p=0,001$). Bei immunsupprimierten Patienten lag im Vergleich zu nicht immunsupprimierten Patienten ein 4,98-fach-erhöhtes Risiko für einen Progress (95%-Konfidenzintervall: 1,93-12,85; $p=0,001$) vor. Bei bestrahlten Patienten war das Risiko eines Progresses um etwa 50% niedriger als bei nicht bestrahlten Patienten (Hazard Ratio: 0,49; 95%-Konfidenzintervall: 0,26-0,94; $p=0,031$).

4.4.4 Überlebenszeit nach Progress: Patienten mit Fernmetastasierung

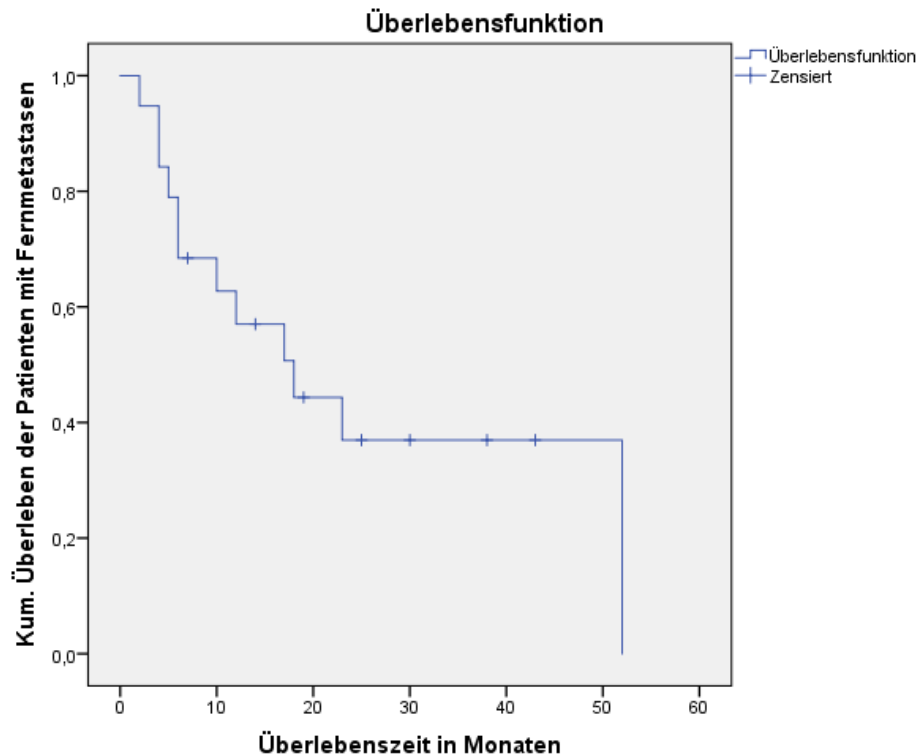


Abbildung 13: Überlebenszeit in Monaten (Kaplan-Meier- Berechnung) bei Patienten, die im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen entwickelt haben. 19 Patienten und 12 Ereignisse (Tod jedweder Art).

Im Durchschnitt lag die mittlere Überlebenszeit bei 25,8 Monaten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18 Monaten (95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 6,9 und 29,1 Monaten) (s. Abbildung 13).

4.4.5 Systemtherapie bei fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom

In unserem Patientenkollektiv kam es bei 34 von 80 Patienten (40%), deren weiterer Krankheitsverlauf bekannt war, zu einem Progress. Von diesen 34 Patienten wurden 16 (47%) daraufhin mit einer Systemtherapie behandelt, da sie Fernmetastasen (Lymphknoten- und/oder Viszeralmetastasen) und in zwei Fällen lokoregionäre Metastasen entwickelt hatten. Hierbei erhielten sieben Patienten (43,8%) ausschließlich eine Immuntherapie, sechs Patienten (37,5%) ausschließlich eine Chemotherapie und drei Patienten (18,8%) erhielten beide Systemtherapien (einzeln betrachtet insgesamt zehn Immuntherapien und neun Chemotherapien).

Bei diesen 16 Patienten wurde das progressionsfreie Überleben vom Zeitpunkt des jeweiligen Therapiebeginns (erste oder zweite Therapie) bis zum Auftreten eines Progresses bzw. zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes, bei dem noch kein Progress aufgetreten war, ermittelt. Zudem wurde der Follow-Up-Zeitraum gemessen, ausgehend vom Zeitpunkt des ersten Therapiebeginns bis zum Sterbedatum oder dem Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes. In der folgenden Tabelle werden diese Parameter detailliert für die 16 Patienten dargestellt (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Patienten die, mit einer Systemtherapie (1. Und 2. Therapielinie) behandelt wurden

ID: Patientennummer

Alter: Alter bei Therapiebeginn (erste Therapie)

Gender: Geschlecht

Immun +: Immunsupprimierter Patient

Immun -: Nicht immunsupprimierter Patient

BA: Bestes Ansprechen

PFS: Progressionsfreies Überleben (in Monaten)

Follow-Up: Beobachtungszeitraum (in Monaten)

(AN): Zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch andauerndes Ansprechen

ID	Gender	Alter	Immun-suppression	1.Therapie	BA 1.Th.	PFS	2.Therapie	BA 2.Th.	PFS	Follow Up
1	m	89	-	Pembrolizumab +Radiatio	SD	16				23
2	m	80	-	Avelumab	PR	16				19
3	w	83	-	Avelumab+OP	PR	13(AN)				14
4	m	75	-	Pembrolizumab	PR	13	Etoposid &Cisplatin	SD	3	25
5	w	44	-	Paclitaxel &Carboplatin+ OP	PR	1	Pembrolizumab	PD	0	5
6	m	70	-	Ipilimumab +Radiatio	CR	18(AN)				25
7	m	78	-	Nivolumab	CR	36(AN)				38
8	m	49	-	Carboplatin &Etoposid	PR	4				8
9	w	56	+	CMF	CR	19				20
10	w	64	+	Carboplatin &Etoposid	PR	30				36
11	m	69	-	Etoposid &Cisplatin+ Radiatio	CR	8	Taxol+OP	PD	0	19
12	w	63	-	Caelyx + Radiatio	PD	0				6
13	m	78	-	Pembrolizumab	PR	6	Taxol	PD	0	12
14	m	69	-	Carboplatin &Etoposid	PD	0				
15	m	77	-	Pembrolizumab	PR	28(AN)				30
16	m	81	-	Avelumab	PR	9(AN)				10

4.4.5.1 Immuntherapien

Bei 10 von 16 Patienten wurde eine Immuntherapie durchgeführt. Drei dieser Patienten erhielten zudem vor oder nach der Immuntherapie auch eine Chemotherapie. Davon wurden fünf Patienten mit dem anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab behandelt, drei Patienten mit dem anti-PD-L1-Antikörper Avelumab und jeweils ein Patient wurde außerhalb der Universitätsmedizin Mainz an anderen Kliniken im Rahmen einer Studie mit Ipilimumab (CTLA-4- Antikörper) und Nivolumab (anti-PD-1-Antikörper) behandelt.

4.4.5.1.1 Therapieverlauf und Patientencharakteristika unter Immuntherapie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der anti-PD-1- und anti-PD-L1-Behandlungen dargelegt.

Insgesamt wurden neun Patienten im Stadium IV mit diesen Checkpointinhibitoren behandelt, nachdem bei diesen Patienten Fernmetastasen (Viszeral- und/oder Lymphknotenmetastasen) diagnostiziert wurden.

Acht Patienten erhielten die Immuntherapie in Erstlinienbehandlung, ein Patient erhielt eine Zweitlinienbehandlung nachdem es bei ihm zu einer Tumorprogression trotz vorheriger Chemotherapie kam (s. Tabelle 9). Der Swimmer Plot in Abbildung 14 zeigt den genauen Therapieverlauf der neun Patienten auf. Die horizontalen Balken repräsentieren dabei die Therapiedauer in Monaten. Startzeitpunkte des unterschiedlichen Therapieergebnisses sind mit einem grünen Dreieck und einem gelben Quadrat markiert. Ein zum Zeitpunkt der Datenauswertung anhaltender Behandlungserfolg (Anhaltend CR und Anhaltend PR), der bei vier Patienten vorlag, ist mit einem Pfeil vermerkt. In Tabelle 10 werden die Patientencharakteristika, die einer anti-PD-1- oder anti-PDL-1-Therapie unterzogen wurden, dargestellt.

Tabelle 10: Patientencharakteristika der Patienten, die einer anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Therapie unterzogen wurden.

SD: Standardabweichung

*Startzeitpunkt ist das Datum der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des ersten Tages des Therapiebeginns.

	Patienten mit anti-PD1- und anti-PDL-1-Therapie (n=9)
Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	
Mittelwert (mit SD)	76 +-12,7
Geschlecht (Anzahl)	
männlich	7 (77,8%)
weiblich	2 (22,2%)
Weitere Systemtherapien vorher/ nachher (Anzahl)	
Immun	/
Chemo	3
Zeitraum Erkrankung bis Therapiebeginn (mit SD) (Monate)	24,2+-21,3
Immunsuppression (Anzahl)	/

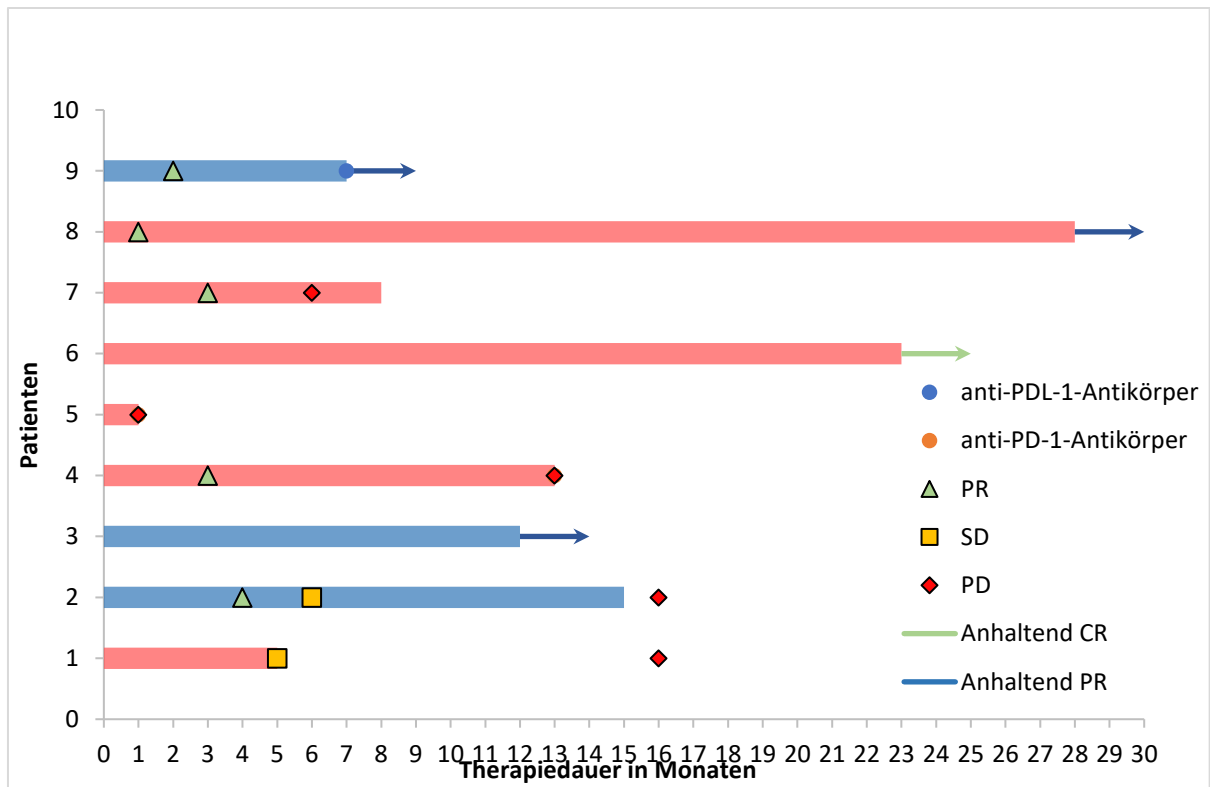


Abbildung 14: Swimmer-Plot des Therapieverlaufes der neun Patienten, die eine anti-PD-1- oder anti-PDL-1-Therapie erhielten.

Acht von neun Patienten (88,8%) erhielten anti-PD-1- und anti-PD-L1-Antikörper als Erstlinientherapie. Das mediane Follow-Up betrug 19 Monate zum Zeitpunkt der Datenauswertung.

Bei sechs Patienten (drei Patienten unter Pembrolizumab und drei Patienten unter Avelumab) konnte eine PR beobachtet werden, bei einem Patienten eine CR (Nivolumab). Damit ergab sich eine objektive Ansprechrates von 87,5%.

Bei vier (57,1%) der sieben Patienten, bei denen die Therapie ein Ansprechen bewirkte (PR oder CR), war dies bei der Auswertung der Daten weiter anhaltend. Bei einem Patienten (12,5%) kam es zu einer SD, dieser Patient erhielt Pembrolizumab. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 14,1 Monate (mind. fünf, max. 28 Monate). Zwei Therapien waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht abgeschlossen.

4.4.5.1.2 Toxizität unter Immuntherapie

Bei zwei der neun Patienten (22,2%), die eine Therapie mit anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Antikörpern erhielten, kam es zu dem Eintreten eines unerwünschten Ereignisses des Grades I nach CTCAE (Autoimmunnephritis unter Pembrolizumab und Autoimmunpankreatitis unter Avelumab). Bei zwei Patienten (22,2%) wurde ein Ereignis des Grades II festgestellt (Pneumonitis unter Pembrolizumab und Autoimmunthyreoiditis unter Pembrolizumab).

Bei einem der neun Patienten (11,1%), kam es zum Eintritt eines unerwünschten Ereignisses des CTCAE-Grades III: Hierbei handelte es sich um eine Autoimmunhepatitis. Bei diesem Patienten wurde die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrochen und eine Behandlung mit Glucocorticoiden wurde eingeleitet.

4.4.5.2 Chemotherapie

Insgesamt erhielten acht der 16 Patienten (50,0%) als Systemtherapie eine Chemotherapie, sieben Patienten (77,8%) in Erstlinientherapie und ein Patient (12,5%) in Zweitlinientherapie.

Zwei Patienten wurde im Anschluss an eine Immuntherapie eine Chemotherapie verabreicht. Der erste Patient erhielt eine Polychemotherapie mit Etoposid und Cisplatin und der zweite Patient eine Monotherapie mit Taxol. Ein Patient wurde mit zwei verschiedenen Chemotherapien in erster und in zweiter Therapielinie behandelt (Etoposid in Kombination mit Cisplatin und darauffolgend mit Taxol).

Die durchschnittliche Therapiedauer dieser Patienten unter Chemotherapie betrug 1,3 Monate (von null bis drei Monate).

4.4.5.2.1. Erstlinientherapien

Bei Patienten, die eine Chemotherapie in Erstlinie erhielten, lag das objektive Ansprechen bei 71,5% (zwei Patienten zeigten eine CR und drei Patienten zeigten eine PR). Eine CR konnte unter einer Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluracil erreicht werden. Die Dauer des Ansprechens lag bei 19 Monaten. Die anderen CR als auch PR wurden mit einer platinderivathaltigen Polychemotherapie erzielt (eine CR unter Etoposid in Kombination mit Cisplatin, die acht Monate anhielt; eine PR unter Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin mit einer Ansprechdauer von einem Monat; zwei PR unter Etoposid in Kombination mit

Carboplatin, die einmal 30 Monate und einmal vier Monate andauerte). Bei zwei Patienten (28,6%) schlug die Therapie nicht an und es kam zu einem Progress. Einer dieser Patienten erhielt Doxorubicin in Monotherapie und ein Progress trat nach 1,5 Monaten ein, nachdem vier Zyklen verabreicht wurden. Der andere Patient erhielt Carboplatin in Kombination mit Etoposid, die Anzahl der Zyklen war nicht vermerkt.

Die mediane progressionsfreie Zeit dieser sieben Patienten in Erstlinientherapie lag bei vier Monaten.

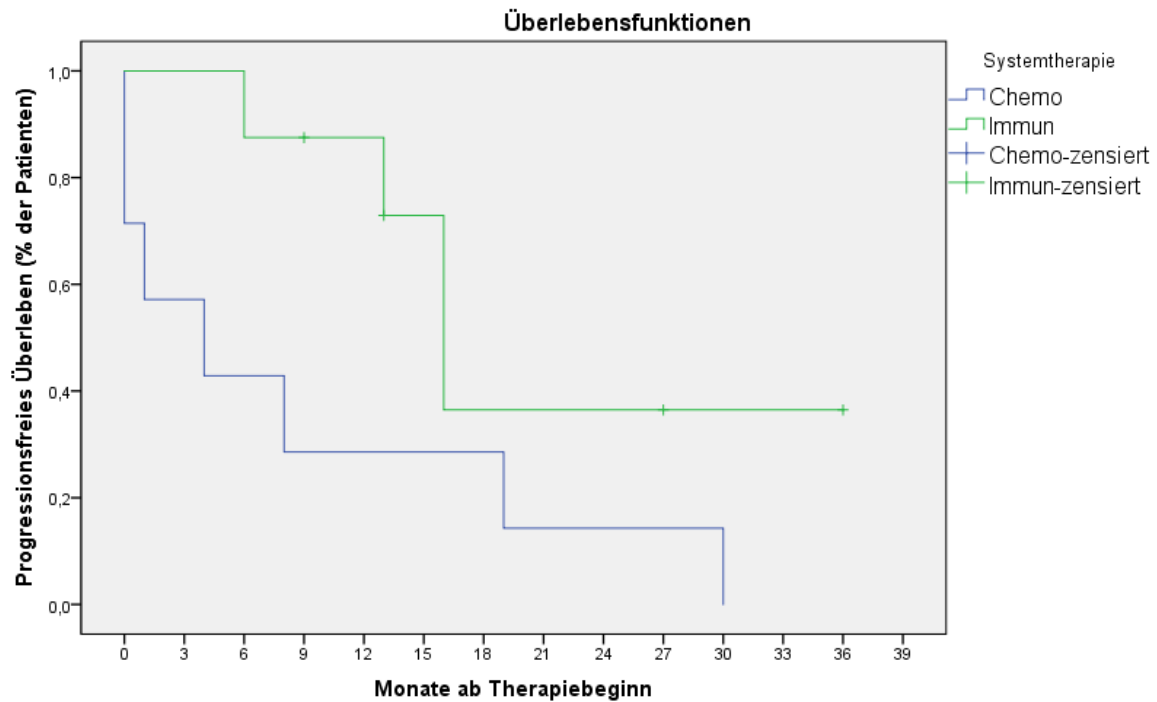
4.4.5.2.2 Zweitlinientherapien

Drei Patienten erhielten eine Chemotherapie in Zweitlinientherapie. Ein Patient der drei Patienten (33,3%) erreichte eine SD (Etoposid in Kombination mit Cisplatin). Bei den beiden anderen Patienten, denen in einer Monotherapie Paclitaxel verabreicht worden war, kam es zu einer PD.

4.4.5.2.3 Toxizität

Schwere, jedoch in allen Fällen reversible Nebenwirkungen traten in Form einer Hämatotoxizität auf. Bei drei Patienten, die eine Polychemotherapie mit einem Platinderivat erhalten hatten, kam es in einem Fall zu einer Thrombopenie, in einem anderen Fall zu einer Thrombose. Als weitere Nebenwirkung wurde neutropenes Fieber beobachtet. In allen Fällen musste die Behandlung abgebrochen werden. Ein Patient erlitt ein akutes Nierenversagen, auch er erhielt zuvor eine Polychemotherapie mit einem Platinderivat.

4.4.5.3 Progressionsfreies Überleben unter Immuntherapie und Chemotherapie im Vergleich



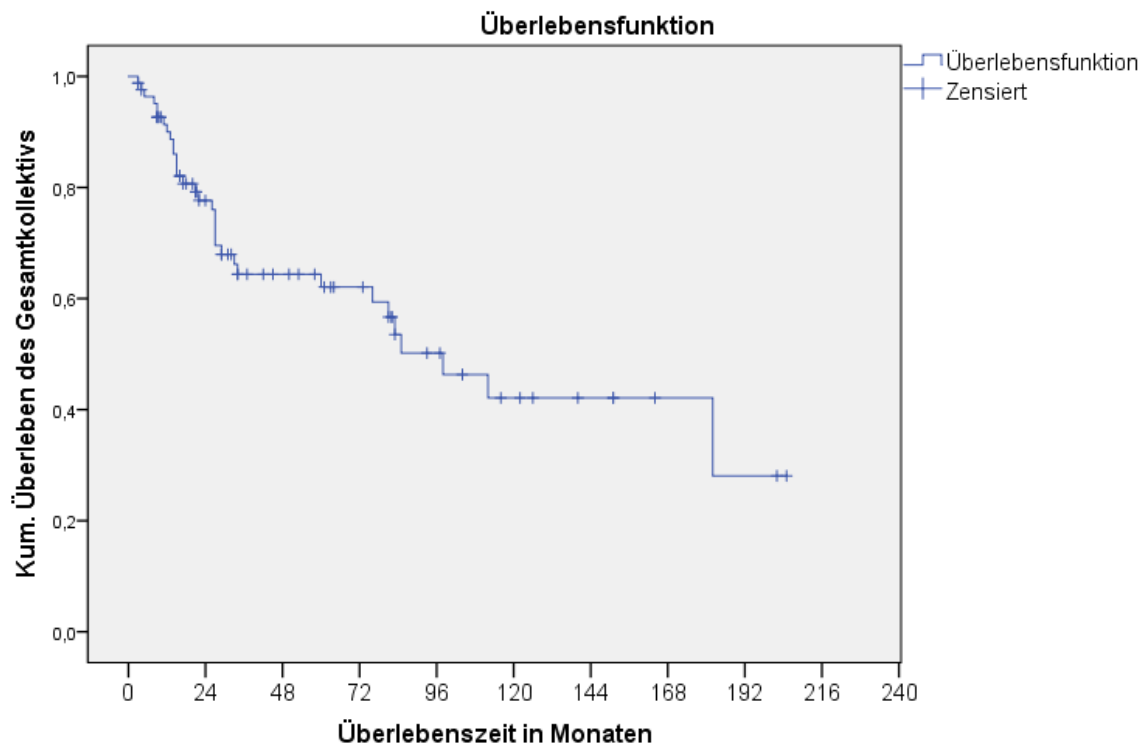
Patienten unter Risiko													
8	8	7	6	6	4	2	2	2	1	1	1	0	Immuntherapie
5	4	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	Chemotherapie

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben jeweils unter Ersttherapie mit anti-PD1- oder anti-PD-L1-Immuntherapie und Ersttherapie unter Chemotherapeutika. 15 Patienten und 11 Ereignisse, p-Wert des Log-Rank-Tests $p=0,063$

Jeweils acht Patienten erhielten in Erstlinie eine Behandlung mit den anti-PD1- und anti-PD-L1-Antikörpern und sieben Patienten eine Behandlung mit Chemotherapeutika. Starzeitpunkt der Kaplan-Meier-Berechnung war der Therapiebeginn, Endpunkt der Eintritt eines Progresses oder der Tod jedweder Art, je nachdem was zuerst eingetreten war. Lebende Patienten ohne Ereignis sind als zensierte Daten dargestellt bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up. Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben lag bei den Chemotherapien bei vier Monaten (95%-Konfidenzintervall: 0-11,7 Monate). Bei den Immuntherapien lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 16 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 12,8-19,2 Monate) (s. Abbildung 15).

4.5 Überlebensanalysen

4.5.1 Gesamtüberleben



Patienten unter Risiko (in 12 Monatsschritten):

84 68 48 34 31 27 24 16 14 11 9 7 6 4 3 3 2 1 0

Abbildung 16: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (Kaplan-Meier-Berechnung). Anzahl der Patienten 84, Anzahl der Ereignisse 33.

Die mediane Überlebenszeit betrug 98 Monate (95%-Konfidenzintervall: 60-130). Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 62,1% (s. Abbildung 16).

4.5.2. Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Explorativ wurden der Einfluss sowohl ausgewählter Patienten- und Tumorcharakteristika als auch Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben unseres Patientenkollektivs getestet (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse der Log-Rank-Tests und der univariaten Cox-Regressionsanalysen.
 5-J-OS: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben in Prozent
 P-Wert: Signifikanz des Log-Rank-Tests
 HR (95%-CI): Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall
 ED: Erstdiagnose
 ST: Sicherheitsabstand
 *Referenzgruppe: Kopf/Hals

Variable	Anzahl	5-J-OS (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	P (Log-Rank)	HR (95% CI)
Radiatio					
Nein	22	53	182	0,599	0,81 (0,36-1,81)
Ja	60	64	85		
ST bei ED					
<2cm	50	56	76	0,774	0,87 (0,34-2,22)
≥2cm	12	65	98		
Lymphknoten-Befall bei ED					
Nein	59	73	112	0,001	3,35 (1,6-7,01)
Ja	23	30	27		
Tumordurch- messer bei ED					
<2cm	31	70	85	0,279	1,99 (0,55-7,22)
≥2cm	15	38	27		
Geschlecht					
Männlich	45	59	85	0,857	0,94 (0,47-1,87)
Weiblich	39	66	112		
Alter					
<75	36	78	182	0,021	2,48 (1,12-5,48)
≥75	48	47	60		
Lokalisation					
Kopf/Hals*	33	56	76	0,940	0,8 (0,34-1,85)
Obere Extremität	24	64	98		
Rumpf/Gluteal	8	38	33		
Untere Extremität	14	85	85		
Okkult	5	80			
Sentinel-Lymph- Knotenbiopsie					
Ergebnis					
Negativ	28	72	27	0,141	2,5 (0,7-8,93)
Positiv	9	38			

Bestrahlungsbereich					1,17 (0,34-3,96)
Primärtumor	10	56		0,806	
Primärtumor+Lymphabflusswege	47	66	83		
Immunsuppression	72	61	85	0,372	1,71 (0,52-5,65)
Nein	9	51			
Ja					

Für das Gesamtüberleben stellte ein fortgeschrittenes Stadium bei der Erstdiagnose einen negativen Prognosefaktor dar. Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei Patienten mit positiv befundenen Lymphknoten 30% gegenüber 73% bei Patienten mit negativ befundenen Lymphknoten. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit positiv befundenen Lymphknoten 27 Monaten vs. 112 Monate bei Patienten, die negativ befundene Lymphknoten bei der Erstdiagnose aufwiesen ($p=0,001$) (s. Anhang 2, Abbildung IV). Ein fortgeschrittenes Alter gleich oder über 75 Jahre ($p=0,021$) bei den Patienten korrelierte mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben (s. Anhang 2, Abbildung V). Eine Immunsuppression hatte, anders als bei dem progressionsfreien Überleben, keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (s. Tabelle 7). Ein Primärtumordurchmesser von zwei oder mehr Zentimetern ging ähnlich wie bei dem progressionsfreien Überleben einher mit einer Verkürzung (nicht signifikant) der Überlebensrate und der medianen Überlebenszeit: Patienten mit einem Primärtumordurchmesser von gleich oder mehr als zwei Zentimetern hatten ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 38% und eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten ($p=0,279$). Patienten mit einem Primärtumordurchmesser von weniger als zwei Zentimetern hatten ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 70% und eine mediane Überlebenszeit von 85 Monaten. Weitere Unterschiede im Fünf-Jahres-Gesamtüberleben und medianer Überlebenszeit zeigten sich bei Primärtumorlokalisationen: Patienten mit Tumorlokalisation am Rumpf und gluteal hatten mit einem Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 38% und einem mittleren Überleben von 33 Monaten eine schlechtere Prognose als Patienten mit einer Tumorlokalisation an den unteren Extremitäten, die ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 85% und eine mediane Überlebenszeit von 85 Monaten hatten. Das männliche Geschlecht wies gegenüber dem weiblichen Geschlecht ebenfalls eine schlechtere Überlebensprognose (das

Fünf-Jahres-Gesamtüberleben beim männlichen Geschlecht betrug 59% vs. dem Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 66% beim weiblichen Geschlecht) auf. Die Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung führte zu einem längeren Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 64% gegenüber 53% bei nicht durchgeführter adjuvanter Bestrahlung. Jedoch war das Ergebnis, anders als für das progressionsfreie Überleben, nicht signifikant für das Gesamtüberleben.

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben

Variable	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert
Alter	2,27	1,01-5,14	0,048
Lymphknoten-Befall bei Erstdiagnose	3,05	1,44-6,46	0,004

In diesem multivariaten Cox-Regressionsmodell wurden für die Variablen Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und fortgeschrittenes Alter die in Abhängigkeit voneinander stehenden jeweiligen Risikoverhältnisse bestimmt (s. Tabelle 12). Ein Alter von 75 Jahren oder älter als 75 Jahren ging mit einem 2,27-fach höheren Sterberisiko im Vergleich zu Patienten unter 75 Jahren einher (95%-Konfidenzintervall: 1,01-5,14; $p=0,048$). Bei einem Lymphknotenbefall wurde ein 3,05-fach erhöhtes Sterberisiko ermittelt gegenüber Patienten, die bei Erstdiagnose keine befallenen Lymphknoten hatten (95%-Konfidenzintervall: 1,44-6,46; $p=0,004$).

5 Diskussion

Im Folgenden werden die zuvor beschriebenen Ergebnisse bezüglich Epidemiologie, Krankheitsverlauf und prognostischer Marker des Merkelzellkarzinoms aus unserem Kollektiv mit aktuellen Studien und den aktuellen Therapieleitlinien verglichen. Hierbei soll zum einen die Umsetzung der leitliniengerechten Behandlung im klinischen Alltag betrachtet werden, zum anderen sollen die Ergebnisse neuer Therapieverfahren, insbesondere das der Immuncheckpointinhibitoren in unserem Patientenkollektiv aufgezeigt werden.

5.1 Patientenkollektiv

Typischerweise erkranken Patienten in einem höheren Lebensalter an einem Merkelzellkarzinom [9]. In unserem Patientenkollektiv lag das mittlere Erkrankungsalter bei 74 Jahren, ähnlich der Studie von Harms et al., in der ein Durchschnittsalter von 76 Jahren bei der Erstdiagnose ermittelt wurde [9]. Mit einem Altersdurchschnitt von 75,1 Jahren bei den Frauen lag dieser Wert in unserem Patientenkollektiv etwas höher als bei den Männern, die bei Diagnosefeststellung einen Durchschnittswert von 73,7 Jahren aufwiesen. Lediglich 4% der Patienten waren bei uns bei der Erstdiagnose unter 50 Jahre alt. Ähnliches konnte auch in einer Studie von Albores-Saavedra et al. ermittelt werden, in der 3.870 Fälle mit einem Merkelzellkarzinom analysiert wurden. Dort lag das ermittelte durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer mit 73,6 Jahren etwas niedriger als das der Frauen mit 76,2 Jahren. Es erkrankten 4% der Patienten des Kollektivs im Alter von weniger als 49 Jahren [117]. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so wird in verschiedenen Studien über einen größeren Anteil des männlichen Geschlechts berichtet [3,9,114]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich bezüglich der Geschlechterverteilung mit einer prozentualen Verteilung von 49,5% betroffener Frauen gegenüber 50,5% betroffener Männer nahezu kein Unterschied. Hinsichtlich der Lokalisation zeigte sich in unseren Daten folgende Verteilung: 40% der Primärtumoren traten im Kopf-Hals-Bereich auf, 28% im Bereich der oberen Extremitäten und 21% im Bereich der unteren Extremitäten. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der Studien von Harms et al., Albores-Saavedra et al. und Medina-Franco et al. überein [9,117,118].

Bei 97 von insgesamt 101 Patienten unseres Kollektivs lagen uns Informationen über den Lymphknoten- und Fernmetastasierungsstatus bei Erstdiagnose vor. Bei 71,1% der Patienten lag eine lokale Erkrankung vor (Stadium I-II) bei 25,8% der Patienten wurden bereits bei Diagnosestellung des Merkelzellkarzinoms metastatische Absiedlungen in den Lymphknoten detektiert (Stadium III) und bei 3,1% der Patienten hatten sich Fernmetastasen entwickelt (Stadium IV). Multizentrische Studien wie die von Harms et al. (65% der Patienten in Stadium I-II, 26% Patienten in Stadium III) [9] als auch unizentrische Studien wie die von Santamaria-Barria et al. (56% Patienten in Stadium I-II, 35% Patienten in Stadium III, 9% Patienten in Stadium IV) [4] und Fields et al. (54% Patienten in Stadium I-II, 40% der Patienten in Stadium III, 6% der Patienten in Stadium IV) [119] wiesen ähnliche Verhältnisverteilungen der Tumorstadien auf. Vergleicht man unser Patientenkollektiv mit den Patientenkollektiven der genannten Studien, so zeigt sich in der Studie von Santamaria-Barria et al. mit 35% der Patienten im Stadium III [4] und bei Fields et al. mit 40% der Patienten [119], dass sich in diesen Studien eine höhere Anzahl an Patienten in Stadium III befand als in unserem Kollektiv (25,8% in unserem Patientenkollektiv versus 35% bei Santamaria-Barria et al. [4] und versus 40% bei Fields et al. [119]). Eine mögliche Erklärung für die geringere Anzahl von Patienten im Stadium III in unserem Kollektiv könnte sein, dass die Detektionsrate okkulten Lymphknotenmetastasen durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie in unserem Kollektiv mit 15,5% niedriger war, als die der oben genannten Studien: In der Studie von Santamaria-Barria et al. lag die Detektionsrate bei 33% [4] und bei Fields et al. lag sie bei 40,16% [119]. Allerdings lag die Detektionsrate in unserem Kollektiv im Bereich der in der Literatur beschriebenen Spanne von 11-47% detektierter okkulten Lymphknoten [69,120–123]. Gunaratne et al. analysierten in einer unizentrischen Fallstudie von 29 Patienten und einer zusätzlichen Literaturrecherche von 36 Studien aus den Jahren 1997-2015 721 Patienten mit Merkelzellkarzinom und kamen zu dem Schluss, dass bei 17,1% der Patienten metastatisch befallene Sentinel-Lymphknoten bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nicht ermittelt wurden [70]. Möglicherweise ist die niedrige Detektionsrate okkulten Lymphknotenmetastasen in unserem Kollektiv ebenfalls darauf zurückzuführen, dass ein Teil der metastatisch befallenen Lymphknoten in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nicht ermittelt wurde.

Im Vergleich zu den größeren Kollektiven von 412 und 161 Patienten in den unizentrischen Studien von Fields et al. und Santamaria-Barria et al. [4,119] können unsere Ergebnisse bezüglich der Verteilung der verschiedenen Stadien sowie der Detektionsrate nur limitierend verglichen werden. Es muss in Betracht gezogen werden, dass sich die Unterschiede in den Detektionsraten möglicherweise jeweils durch unser kleineres, weniger repräsentatives Patientenkollektiv ergeben haben.

5.2 Primärtherapien im klinischen Alltag

5.2.1 Chirurgische Exzision

In dem aktuellen Update der deutschen Leitlinien von Becker et al. aus dem Jahre 2018 wird bezüglich der Primärexzision empfohlen, den Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand von einem Zentimeter bei AJCC Stadium I und einem Abstand von zwei Zentimetern beim AJCC Stadium II zu entfernen [16]. Unsere Analyse bezieht sich auf einen Behandlungszeitraum von über zehn Jahren, sodass Patienten aus unserem Kollektiv sowohl nach aktuellen Leitlinien als auch nach älteren Leitlinien behandelt wurden. In früheren Leitlinien aus dem Jahre 2005 und 2007 wurde ein Sicherheitsabstand von drei Zentimetern unabhängig vom Anfangsstadium empfohlen [124,125]. In der Leitlinie von 2012 wurde ein Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern empfohlen [126]. Bei 29 von 73 Patienten in unserem Kollektiv mit bekanntem Sicherheitsabstand wurde die Diagnose vor 2012 gestellt, also in einem Zeitraum, in dem die Leitlinie einen Sicherheitsabstand von drei Zentimetern empfahl. Bei acht dieser 29 Patienten (27,8%) wurde ein Sicherheitsabstand von mindestens drei Zentimetern bei der chirurgischen Exzision eingehalten. Ab dem Jahre 2012 bis einschließlich des Jahres 2017 wurde bei 36 Patienten der Primärtumor mit Sicherheitsabstand exzidiert. Bei 26 dieser Patienten (72,2%) konnte dabei mindestens ein Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern realisiert werden und somit eine zu diesem Zeitpunkt leitliniengerechte Behandlung durchgeführt werden [126]. Acht Patienten in unserem Kollektiv wurden nach 2018 behandelt. Hier wurden folgende Sicherheitsabstände eingehalten: Bei vier Patienten wurde bei Erstdiagnose ein Merkelzellkarzinom im Stadium I diagnostiziert, bei zwei dieser vier Patienten (50%) wurde ein Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter eingehalten und somit eine leitliniengerechte Behandlung durchgeführt [16]. Bei vier Patienten lag bei

Erstdiagnose ein Stadium II oder III vor. Bei zwei dieser vier Patienten (50%) wurde ein Sicherheitsabstand von mindestens zwei Zentimetern gemäß der Leitlinie eingehalten [16].

Die Resektion des Primärtumors mit dem in der Leitlinie geforderten Sicherheitsabstand ist im klinischen Alltag insbesondere im Kopf-Hals-Bereich schwer umsetzbar. Bei ungefähr 40% der Patienten mit einem Merkelzellkarzinom befindet sich der Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich [9], sodass großflächige Resektionen ohne funktionelle Einbußen erschwert sein können. Die aktuelle Leitlinie gültig ab 2018 trägt dieser Problematik Rechnung und je nach Anatomie und Stadium können im Kopf-Hals-Bereich unterschiedliche Abstände gewählt werden [16]. Eine genaue Untersuchung der Patienten aus unserem Kollektiv mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich war aufgrund unzureichender Datenlage nicht möglich.

Betrachtet man die unterschiedlichen Vorgaben der Leitlinie hinsichtlich der chirurgischen Exzision ab 2005-2018 so wird deutlich, dass im Zeitraum 2005-2011 bei weniger als einem Drittel der Patienten der leitliniengerechte Sicherheitsabstand realisiert wurde, von 2012-2018 über zwei Drittel der Patienten eine leitliniengerechte Exzision erhielten und ab 2018 ungefähr die Hälfte der Patienten mit dem von der Leitlinie empfohlenen Sicherheitsabstand operiert wurden. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass in den jeweiligen Zeiträumen unterschiedlich viele Patienten behandelt wurden. Zudem muss in allen Fällen berücksichtigt werden, dass der Sicherheitsabstand von der Leitlinie zwar empfohlen wird, jedoch in jedem einzelnen Fall individuell von der Lokalisation des Tumors und anderen patientenspezifischen Gegebenheiten abhängt.

5.2.2 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

In den aktuellen Leitlinien wird bei klinisch unauffälligen Lymphknoten die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen [16]. Gupta et al. berichteten über eine Detektionsrate von 30% positiver Sentinel-Lymphknoten beim Merkelzellkarzinom [69]. Somit können durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, frühzeitig klinisch okkulte Mikrometastasen entdeckt werden [3,10]. Gemäß der aktuellen Leitlinie hätten in unserem Patientenkollektiv alle Patienten, bei denen die Lymphknoten bei Erstdiagnose klinisch unauffällig waren, eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhalten müssen, tatsächlich erhielten diese nur 55% unserer Patienten (33 von 66 Patienten).

In der monozentrischen Studie von Fields et al. erhielten 53,1% der Patienten eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (119) und somit ein ähnlich großer Anteil wie in unserem Patientenkollektiv. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird seit 2007 in der Leitlinie bei der Erstbehandlung des Merkelzellkarzinoms empfohlen, da ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose Mikrometastasen in den Lymphknoten als prognostisch ungünstig eingeschätzt werden [125]. In der Leitlinienversion von 2012 wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als fester Bestandteil der Diagnostik des Merkelzellkarzinoms angesehen [126]. Betrachtet man die Umsetzung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie gestaffelt nach Jahrgängen (s. Abbildung 6), so spiegelt sich darin die Veränderung bezüglich der Empfehlung zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie in den Leitlinien ab 2007 wieder [16,125,126]: Vor 2008 wurde keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt, ab 2008 lässt sich eine Zunahme der durchgeführten Sentinel-Lymphknotenbiopsien erkennen.

Basierend auf der Aktenlage ließen sich in unserem Kollektiv kaum Begründungen für die fehlende Umsetzung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie nachvollziehen. Nur in vier Fällen war eine Erklärung hierfür zu finden: In einem Fall wurde der Patientenwunsch als Grund für die nicht durchgeführte Sentinel-Lymphknotenbiopsie dokumentiert und in drei anderen Fällen wurde das Alter des Patienten und die einhergehenden Komorbiditäten als Hinderungsgrund für die Sentinel-Lymphknotenbiopsie genannt. In unserem Kollektiv erhielten sieben der 24 Patienten (29,2%) in der Alterskategorie von 81-90 Jahren eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. In der Altersgruppe von 91-100 Jahren erhielten drei von drei Patienten (100%) keine Sentinel-Lymphknotenbiopsie.

Hinsichtlich der Umsetzung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde in unserem Kollektiv über der Hälfte der Fälle eine Behandlung gemäß der Leitlinie durchgeführt.

5.2.3 Lymphknotendisektion

Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien sollten Patienten, deren Sentinel-Lymphknoten positiv diagnostiziert wurden, eine therapeutische Lymphknotendisektion der betroffenen Lymphknotenregion erhalten [16]. In unserem Patientenkollektiv wurde bei acht von neun Patienten (88,9%) mit positiven Sentinel-Lymphknotenbefund eine nachfolgende Lymphknotendisektion durchgeführt. In der Studie von Allen et al. erhielten acht von 12 Patienten (67%) im Anschluss an einen positiven Sentinel-

Lymphknotenbefund eine Lymphknotendissektion der betroffenen Region [3] und bei Santamaria-Barria et al. fünf von neun Patienten (55,6%) [4]. Somit wurde in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den genannten Studien häufiger eine leitliniengerechte Behandlung im Anschluss an einen positiven Sentinel-Lymphknotenbefund umgesetzt.

Die dokumentierte Begründung für die nicht erfolgte Durchführung der Lymphknotendissektion bei dem Patienten aus unserem Kollektiv, lag in dem hohen Patientenalter und dem damit verbundenen erhöhten perioperativen Risiko.

Neben einem positiven Sentinel-Lymphknoten besteht auch bei klinisch auffälligen Lymphknoten gemäß der früheren und der aktuellen deutschen Leitlinie die Indikation einer Lymphknotendissektion der betroffenen Lymphknotenregion [16,126]. Bei 24 Patienten in unserem Kollektiv waren die Lymphknoten bei Erstdiagnose klinisch auffällig. Von diesen Patienten erhielten insgesamt 13 Patienten eine elektive Lymphknotendissektion (54,2%). Drei Patienten erhielten eine Lymphknotendissektion bei klinisch unauffälligen Lymphknoten. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Vergleicht man Daten einer anderen Studie zur Lymphknotendissektion bei klinisch auffälligen Lymphknoten so zeigt sich eine etwas höhere Rate an durchgeführten Lymphknotendissektionen in folgender Studie: In der Studie von Allen et al. erhielten 45 von 60 Patienten (75%) bei klinisch auffälligen Lymphknoten eine Lymphknotendissektion [3] gegenüber 54,2% der Patienten in unserem Kollektiv.

5.2.4 Strahlentherapie

In den deutschen Leitlinien als auch in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks wird die adjuvante Bestrahlung des Tumorbetts empfohlen. Bei einem positivem Sentinel-Lymphknotenbefund wird zu einer Lymphknotendissektion und einer Strahlentherapie des Tumorbettes und bei negativen Sentinel-Lymphknotenbefund bei Vorliegen von Risikofaktoren (Tumor im Kopf-Hals-Bereich, großer Primärtumor) zu einer Bestrahlung geraten [16,66]. Es existieren mehrere retrospektive Studien, die unter einer adjuvanten Radiotherapie eine Verringerung des Auftretens eines Rezidivs beobachten konnten [85,87,127]. In unserem Kollektiv wurden 68 von 94 Patienten (78,3%) im Bereich des Tumorbettes, der Lymphabflusswege oder in beiden Bereichen adjuvant bestrahlt. Die durchschnittliche Strahlendosis lag mit 54,3 Gray im Bereich der empfohlenen Dosis: In der aktuellen deutschen Leitlinie von

2018 wird für subklinische, mikrometastatische Läsionen Gesamtherddosen von 50-56 Gray und für klinisch manifeste Läsionen Gesamtherddosen von ≥ 56 Gray als wirksam betrachtet [16]. Hui et al. konnten in ihrer unizentrischen Studie feststellen, dass 165 von 176 Patienten (94%) [128] eine Strahlentherapie erhielten, in der Studie von Santamaria-Barria et al. wurden 78 von 146 Patienten (53%) adjuvant bestrahlt [4]. Mit einem Anteil von 78,3% adjuvant bestrahlter Patienten entsprechen unsere Daten im Vergleich zu den oben genannten Studien von Hui et al. [128] und Santamaria-Barria et al. [4] dem Durchschnitt. Für den Teil der Patienten aus unserem Kollektiv, der keine adjuvante Bestrahlung erhalten hatte, ließen sich unterschiedliche Ursachen nachvollziehen: Ähnlich wie auch bei der chirurgischen Behandlung der Lymphknoten war mehrheitlich als Grund für das Fehlen einer adjuvanten Bestrahlung eine Ablehnung des Patienten, meist aufgrund des hohen Alters und Komorbiditäten, genannt. Auch in dem Patientenkollektiv von Hui et al. war der Patientenwunsch oder der unzureichende Allgemeinzustand der Patienten als Erklärung für eine nicht durchgeführte Strahlentherapie dokumentiert [128].

Wie bereits einleitend erwähnt, wird eine adjuvante Bestrahlung der Lymphabflüsse bei Vorliegen eines histologisch negativ beurteilten Sentinel-Lymphknoten dann empfohlen wenn folgende Risikofaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung bestehen [16,66]: Zum einen zählt eine variable Lymphabflussanatomie im Kopf-Hals-Bereich zu den Risikofaktoren [78,79] zum anderen ein großer Primärtumordurchmesser [92]. In unserem Patientenkollektiv wurden bei neun von 12 Patienten (75%) mit negativen Sentinel-Lymphknoten und Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren die betroffenen Lymphabflüsse adjuvant bestrahlt.

5.2.5 Immuntherapie

Bei Patienten mit Fernmetastasen oder lokal fortgeschrittenen Erkrankungen, die nicht durch eine operative- oder Strahlentherapie behandelt werden können, empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie von 2018, die Anwendung einer Immuntherapie mit PD-1- /PD-L1-Inhibitoren zu prüfen [16]. In älteren Leitlinien wurde eine palliative Chemotherapie für ausgewählte Einzelfälle angeraten [124]. Der PD-L1-Inhibitor Avelumab wurde in Europa im September 2017 zur Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms zugelassen [108]. In unserem Patientenkollektiv wurden bei drei Patienten bei Erstdiagnose des Merkelzellkarzinoms Fernmetastasen diagnostiziert.

Bei keinem dieser drei Patienten wurde eine Systemtherapie, entweder in Form einer Chemo- oder Immuntherapie, eingeleitet. Eine Immuntherapie kam bei den drei Patienten nicht in Frage, da die Patienten ihre Diagnose vor dem Jahre 2017 erhielten und somit vor Zulassung von Avelumab behandelt wurden. Eine Chemotherapie wurde ebenfalls nicht durchgeführt, da diese aus ärztlicher Sicht zu diesem Zeitpunkt aufgrund der weit fortgeschrittenen Erkrankung, des Allgemeinzustandes der Patienten und entsprechend des Patientenwunsches nicht indiziert war. Der Krankheitsverlauf zwei dieser drei Patienten gestaltete sich fulminant und die Patienten verstarben binnen eines halben Jahres.

5.2.6 Zusammenfassung Primärtherapien im klinischen Alltag

Zusammenfassend lässt sich sowohl in der Literatur als auch in unserem Patientenkollektiv erkennen, dass eine Umsetzung der Leitlinien insbesondere in Bezug auf die Primärtherapie des Merkelzellkarzinoms nicht immer im vollen Umfang im klinischen Alltag umsetzbar ist. Sowohl bei der chirurgischen Behandlung als auch bei der Strahlentherapie wurde nur ein Teil der Patienten gemäß der Leitlinie behandelt. Die dokumentierten Gründe hierfür bestanden darin, dass die Patienten meist ein hohes Alter aufwiesen und damit einhergehende Komorbiditäten bestanden oder die Patienten sich gegen die Therapie entschieden. Die Patienten in unserem Kollektiv mit Indikation für eine Systemtherapie wurden alle vor Zulassung der anti-PD-L1-Antikörper behandelt und außer einer Chemotherapie stand keine andere Therapie regulär zur Verfügung [124–126]. Insgesamt besteht bei unserer retrospektiven Analyse die Problematik, dass in den Fällen, in denen eine Umsetzung der leitliniengerechten Therapie nicht möglich war, die Beweggründe hierfür entweder gar nicht oder nur unvollständig dokumentiert wurden und daher gemäß der Aktenlage nicht immer vollständig nachvollziehbar sind.

5.3 Krankheitsverlauf und Einflussfaktoren auf die Prognose

Das Merkelzellkarzinom ist ein Tumor mit einer sehr hohen Rezidiv- und Metastasierungsrate [3,4,128]. In unserem Patientenkollektiv konnten wir bei 34 von 84

Patienten (40%) im Laufe der Nachsorge ein Wiederauftreten der Krankheit feststellen. Auch Allen et al., Santamaria-Barria et al. als auch Hui et al. berichten in retrospektiven Studien von einem Auftreten eines Lokalrezidives, von lokoregionären Metastasen oder Fernmetastasen bei einem Anteil der Patienten von 43 bis 48%. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs lag in diesen Studien bei 8-9 Monaten [3,4,128]. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidivs lag in unserem Patientenkollektiv mit 11 Monaten etwas höher. Der Progress gestaltete sich bei den 34 Patienten unseres Kollektivs folgendermaßen: Bei sechs von 34 Patienten (17,7%) trat als erstes ein Lokalrezidiv auf, bei 12 von 34 Patienten (35,3%) trat der Progress als erstes in Form von Lymphknotenmetastasen auf, bei 12 von 34 Patienten (35,5%) wurden zuerst Fernmetastasen diagnostiziert und bei vier von 34 Patienten (11,8%) traten Fern- und lokoregionäre Metastasen gleichzeitig auf. In der Studie von Allen et al. zeigte sich folgende Verteilung: Bei 15 von 102 Patienten (14%) trat als erstes ein Lokalrezidiv auf, bei 64 von 102 Patienten (62,8%) handelte es sich um Lymphknotenmetastasen und bei 28,4% traten als erstes Fernmetastasen auf [3]. In der Studie von Santamaria-Barria et al. wurden bei 52% der Patienten als erstes Rezidiv Fernmetastasen beschrieben [4]. Sowohl in den beschriebenen Studien als auch in unserem Kollektiv handelte es sich bei der Mehrheit der Patienten um Rezidive in Form von Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Um den Einfluss bestimmter Patienten- und Tumormerkmale sowie der verschiedenen Therapien auf das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben des Merkelzellkarzinoms einzuschätzen, führten wir explorativ Risikoanalysen in unserem Patientenkollektiv durch (s. Ergebnisteil Tabelle 7 und Tabelle 11).

5.3.1 Progressionsfreies Überleben

Wir konnten bei univariater als auch multivariater Testung einen signifikanten negativen Einfluss des Lymphknotenbefalls bei Erstdiagnose auf das progressionsfreie Überleben ermitteln (s. Tabelle 7 und 8). Dies wurde bereits in mehreren Arbeiten gezeigt, z.B. von Hui et al. aus dem Jahre 2011 [128] und in einer etwas neueren Studie von Asgari et al. aus dem Jahre 2014. Die letztere Arbeit von Asgari et al. beschreibt, dass ein Lymphknotenbefall mit einem 2,9-fach erhöhten Risiko für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs und einem 4,2-fach erhöhten Risiko für die Entstehung von Fernmetastasen einhergeht [114]. Das Vorliegen von Tumorzellen in

den Lymphabflusswegen scheint ein ungünstiger Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung zu sein.

Einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf den Verlauf der Erkrankung könnte eine bestehende Immunsuppression darstellen: Patienten unter einer Immunsuppression scheinen von vornherein ein höheres Risiko zu besitzen ein Merkelzellkarzinom zu entwickeln als Patienten ohne Immunsuppression [43–48], zudem werden diesen Patienten auch schlechtere Prognosen für das Überleben zugeschrieben [8,114,128]. In unserem Patientenkollektiv war eine Immunsuppression mit einem 4,98-fach erhöhtem Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung verbunden.

Es zeigte sich in unserem Kollektiv ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten, die eine adjuvante Bestrahlung bei der Ersttherapie erhalten hatten: In unserer Analyse konnten wir ein um die Hälfte reduziertes Risiko für die Patienten ermitteln, die einer adjuvanten Bestrahlung bei Ersttherapie unterzogen wurden. Dies bestätigt den therapeutischen Nutzen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbettes und der In-transit-Region insbesondere auf die lokoregionäre Rezidivrate einen positiven Einfluss hat [114,127,128]. In den aktuellen deutschen Leitlinien wird eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes als Teil der Erstlinientherapie empfohlen [16]. Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl wurde in unserer Analyse bezüglich des Einflusses einer adjuvanten Strahlentherapie auf das progressionsfreie Überleben nicht zwischen den Tumorstadien unterschieden und nur das Gesamtkollektiv getestet. Es wurde nicht differenziert zwischen einem Fortschreiten der Krankheit in Form eines Lokalrezidivs und dem Auftreten von lokoregionären Metastasen- oder Fernmetastasen. Dadurch ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse limitiert. Die Untersuchung des Einflusses des Bestrahlungsgebietes auf das progressionsfreie Überleben, mit der Differenzierung zwischen der alleinigen Bestrahlung des Primärtumorbereiches und der Bestrahlung des Tumorbettes und der Lymphabflusswege, zeigte Tendenzen, jedoch keine Signifikanz für ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten, die eine Bestrahlung sowohl des Tumorbettes als auch der Lymphabflusswege erhielten. Das Fünf-Jahres-progressionsfreie Überleben lag bei den Patienten, die nur eine Bestrahlung des Tumorbettes erhielten, bei 31% gegenüber 47% bei Patienten die sowohl im Bereich des Tumorbettes als auch der Lymphabflusswege bestrahlt wurden ($p=0,0537$). Weiterhin wäre es interessant, den Einfluss des Bestrahlungsgebietes in

Abhängigkeit von den verschiedenen Tumorstadien zu überprüfen. Dies war jedoch aufgrund der geringen Stichprobenzahl in dieser Studie nicht realisierbar.

Des Weiteren wird in der Literatur berichtet, dass ein größerer Primärtumordurchmesser als ein negativer Einflussfaktor auf die Rezidivrate angesehen werden muss [128]. In unserem Kollektiv lag das Fünf-Jahres-progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem Tumordurchmesser von unter zwei Zentimeter bei 42% gegenüber 21% bei Patienten mit einem Tumor gleich oder größer zwei Zentimeter bei Erstdiagnose ($p=0,449$).

Eine okkulte Lokalisation des Primärtumors scheint sich positiv auf die Rezidivrate auszuwirken und ist daher als eigenes Tumorstadium in der überarbeiteten Stadieneinteilung der aktuellen 8. Auflage des Staging Manuals des AJCC festgelegt worden [9]. In unserem Kollektiv zeigte das Vorliegen eines okkulten Primarius Tendenzen für ein verlängertes progressionsfreies Überleben auf. Das Fünf-Jahres-progressionsfreie Überleben von Patienten mit okkulter Lokalisation lag bei 67% gegenüber 33% bei Patienten mit einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich ($p=0,539$). Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass die okkulte Lokalisation des Primärtumors in unserem Kollektiv als günstiger Einflussfaktor auf die weitere Prognose betrachtet werden kann.

5.3.2 Gesamtüberleben

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben in unserem Kollektiv betrug 62,1%. Von 84 Patienten (42,9%), bei denen der weitere Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose und -therapie bekannt war, verstarben 33 Patienten, 13 von diesen (39,4%) an den Folgen des Merkelzellkarzinoms. Das Gesamtüberleben von Patienten mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose war in unserem Kollektiv statistisch signifikant verkürzt (Hazard Ratio: 3,05; 95%-Konfidenzintervall: 1,44-6,46; $p=0,004$). Harms et al. berichten über Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 51% bei lokaler, 35% bei nodaler und von 14% bei fernmetastasierter Erkrankung [9]. Das Überleben der Patienten mit einem Merkelzellkarzinom scheint stark davon abhängig zu sein, wie weit fortgeschritten das Stadium des Tumors bei der Erstdiagnose ist.

In verschiedenen Studien wurden Einflussfaktoren wie ein erhöhtes Alter, ein erhöhter Primärtumordurchmesser und eine Immunsuppression mit einem erniedrigten Überleben assoziiert [9,113,114,117]. Vereinzelt wurde beschrieben, dass das

männliche Geschlecht von Patienten mit einem verkürztem Überleben einhergeht [113]. Bei der Betrachtung des Geschlechts der Patienten aus unserem Kollektiv konnten wir eine etwas kürzere Gesamtüberlebenszeit bei den Männern erkennen, statistisch zeigten sich jedoch keine Signifikanzen für ein geschlechterspezifisches Überleben.

In unserer Analyse lag das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit bekannter Immunsuppression bei 51% gegenüber Patienten ohne eine Immunsuppression mit 61% und zeigte anders als das progressionsfreie Überleben keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,372$). Wiederum analog der oben genannten Studien, in denen ein erhöhtes Alter mit einem erniedrigten Überleben verbunden war [9,113,114,117], zeigte sich in unserem Kollektiv, dass Patienten in einem Alter von 75 Jahren oder älter ein 2,27-fach erhöhtes Risiko hatten früher zu versterben als jüngere Patienten (95%-Konfidenzintervall:1,01-25,14; $p=0,048$). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass das Gesamtüberleben den Tod jedweder Art berücksichtigt.

In mehreren Studien konnte ermittelt werden, dass ein Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose zu einem verkürzten Progressionsfreien- und Gesamtüberleben führt [3,9]. Die Diagnostik durch das chirurgische Staging der Lymphknoten ermöglicht es, klinisch unauffällige Mikrometastasen in den Lymphknoten zu detektieren [3,9,113]. In Studien von Harms et al. und Allen et al. wurden Patienten, bei denen die Lymphknoten nach alleiniger sonografischer oder klinischer Untersuchung negativ eingestuft wurden, mit Patienten verglichen, deren Lymphknoten histopathologisch negativ eingestuft worden: Patienten ohne Hinweis auf eine Metastasierung in der Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder in der Lymphknotendissektion wiesen eine bessere Prognose auf als Patienten, bei denen die Lymphknoten lediglich klinisch als unauffällig eingestuft worden sind [3,9]. Wir können in unserem Patientenkollektiv den hohen prognostischen Wert des Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose bestätigen: Bei einem Lymphknotenbefall wurde ein 3,05-fach erhöhtes Risiko zu versterben ermittelt gegenüber den Patienten, die bei Erstdiagnose keine befallenen Lymphknoten hatten (95%-Konfidenzintervall:1,44-6,46; $p=0,004$).

Eine adjuvante Bestrahlung (unabhängig vom Bestrahlungsgebiet) bewirkte bei uns kein signifikant verlängertes Überleben der Patienten.

Anzumerken ist, dass in unserer Studie dadurch, dass auch Patienten in unsere Analyse miteinbezogen wurden, die ihre Erstdiagnosen bereits vor dem Jahr 2007

erhielten, ein Immortal Time Bias entstanden ist. Die in den Jahren vor 2007 diagnostizierten Patienten mussten bis zu diesem Jahr überlebt haben um in die Studie aufgenommen werden zu können. Durch diese Bias erscheinen die Überlebenszeiten der im früheren Zeitraum diagnostizierten Patienten zu lang, da hierbei die Überlebenszeiten der Patienten fehlen, die ein kürzeres Überleben hatten. Eine Interpretation der Überlebenszeiten in unserer Analyse muss somit mit Vorsicht erfolgen.

5.4 Systemtherapien für das fortgeschrittene Merkelzellkarzinom

Fast ein Drittel der betrachteten Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Fernmetastasen, die Prognose dieser Patienten ist mit einem Gesamtüberleben von neun Monaten sehr schlecht [3]. Deshalb ist der Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms, sowohl im fernmetastasierten als auch lokal fortgeschrittenen Stadium, große Bedeutung beizumessen. Lange Zeit kam im metastasierten Stadium hauptsächlich die Chemotherapie zum Einsatz. Prinzipiell handelt es sich beim Merkelzellkarzinom um einen chemosensitiven Tumor, doch ist das Ansprechen auf eine Chemotherapie nur von kurzer Dauer und die Therapie nebenwirkungsreich, was insbesondere bei älteren Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einem erhöhten Therapierisiko einhergeht [11–13,95]. Aufgrund dieser limitierten Therapiemöglichkeiten wurde in früheren Leitlinien als primäre Therapie im fortgeschrittenen Stadium die Behandlung im Rahmen einer klinische Studie empfohlen [67]. In den letzten Jahren rückte immer mehr die Immuntherapie in den Vordergrund: Die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, insbesondere anti-PD-1-/PD-L1-Inhibitoren konnten in entsprechenden Studien erfolgsversprechende Ergebnisse liefern [14,15,99,105]. Auf Grundlage der JAVELIN Merkel Studie wurde im September 2017 Avelumab, ein monoklonaler PDL1-Antikörper zur Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms in Europa zugelassen [17,105,108]. Gemäß der aktuellen Leitlinie stellt die Anwendung einer Immuntherapie mit Avelumab bei fortgeschrittenem Stadium des Merkelzellkarzinoms seit 2018 die Erstlinientherapie dar [16].

Bei der Untersuchung unseres Patientenkollektivs stellt sich uns die Frage, ob der Behandlungserfolg der Immuntherapien im fortgeschrittenen Stadium in unserem begrenzten Patientenkollektiv bestätigt werden kann. Weiterhin vergleichen wir die Ergebnisse der Immuntherapie aus unserem Kollektiv sowohl mit den Resultaten

anderer großer Studien und als auch mit den Resultaten der bei uns in der Vergangenheit durchgeführten Chemotherapien.

Insgesamt wurden 16 Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom, die mit einer Systemtherapie behandelt wurden, diesbezüglich betrachtet. Bis 2016 erhielten sechs Patienten (37,5%) in erster Therapielinie eine Chemotherapie, ab 2017 wurden acht Patienten (50%) mit einer Immuncheckpointinhibitortherapie in erster Therapielinie behandelt. Zwei Patienten (12,5%) erhielten sowohl eine Chemo- als auch eine Immuntherapie. Der eine Patient erhielt zuerst eine Chemo- dann eine Immuntherapie, der andere Patient erhielt zuerst eine Immun- dann eine Chemotherapie.

5.4.1 Chemotherapie

In der Literatur lassen sich nur wenige Daten über das Ansprechen und die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika finden, in den meisten Fällen liegen nur Fallstudien oder Fallberichte vor [11,12,95]. Empfehlungen in älteren Leitlinien beinhalteten die Nutzung von Therapeutika, die auch bei dem kleinzelligen Lungenkarzinom Anwendung finden (platinderivathaltige Chemotherapeutika) [67]. Sieben Patienten aus unserem Kollektiv erhielten eine Chemotherapie in Erstlinientherapie. Bei diesen Patienten zeigte sich ein objektives Ansprechen von 71,5% (zwei Patienten zeigten eine CR und drei Patienten zeigten eine PR), jedoch zeigte sich wie in anderen Fallberichten auch in unserem Kollektiv keine lange Ansprechdauer unter Chemotherapie: Die mediane progressionsfreie Zeit bei Erstlinientherapie lag bei vier Monaten. Das mittlere progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Chemotherapie lag in verschiedenen Analysen und Fallberichten zwischen drei und neun Monaten [11,12,95]. Ein Vergleich unserer Daten bezüglich der Chemotherapie mit der vorhandenen Literatur stellt sich hauptsächlich deshalb schwierig dar, weil es sich bei der vorhandenen Literatur um Fallberichte und nicht um standardisierte Studien handelt. Individuelle Einflussfaktoren wie Komorbiditäten oder adjuvante Behandlungen führen bei diesen Fallberichten dazu, dass diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres untereinander und mit unseren Ergebnissen verglichen werden können.

5.4.2 Immuntherapie

Es existieren zwei aktuelle Studien zur Immuntherapie in Erstlinie: In der JAVELIN Merkel 200 Teil B Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom mit dem anti-PD-L1-Antikörper Avelumab behandelt, die zweite Studie wurde von Nghiem et al. durchgeführt und untersucht Patienten mit fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom die mit dem anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab behandelt wurden [15,17].

Seit 2017 erhielten insgesamt acht Patienten mit Fernmetastasen (Viszeral-/ und oder Lymphknoten im Stadium IV) aus unserem Patientenkollektiv eine Erstlinientherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper (Pembrolizumab und Nivolumab) oder anti-PD-L1-Antikörper (Avelumab). Lediglich ein Patient erhielt eine Zweitlinientherapie mit dem anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab, die hier vorliegenden Daten beziehen sich also in 88,9% auf eine Erstlinientherapie. Wir konnten bei diesen acht Patienten in Erstlinientherapie bei einem medianen Follow-Up-Zeitraum von 19 Monaten ein objektives Ansprechen von 87,5% ermitteln: Ein Patient zeigte eine CR, sechs Patienten zeigten eine PR und ein Patient zeigte eine SD. Das mediane progressionsfreie Überleben bei den acht Patienten unter Immuntherapie in Erstlinie lag bei 16 Monaten.

Im Abschnitt B der JAVELIN Merkel 200 Studie erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung insgesamt 39 Patienten in Erstlinientherapie Avelumab [17]. Nach einem mindestens dreimonatigen Follow-Up lag das objektive Ansprechen bei 62% (vier Patienten in CR und 14 Patienten in PR) und es konnte ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,3 Monaten ermittelt werden [17]. In der multizentrischen Phase-II-Studie von Nghiem et al., in der die Wirkung des anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab in Erstlinientherapie bei 26 Patienten untersucht wurde, konnte über einen medianen Follow-Up-Zeitraum von 8,25 Monaten ein objektives Ansprechen von 56% und ein progressionsfreies Überleben von 67% nach sechs Monaten ermittelt werden [15]. Vergleicht man die JAVELIN Merkel 200 Teil B Studie und die Studie von Nghiem et al. mit unseren Daten wird deutlich, dass in unserem Kollektiv sowohl ein höheres objektives Ansprechen, als auch ein fast doppelt so langes progressionsfreies Überleben vorliegen: Das objektive Ansprechen in unserem Kollektiv lag bei 87,5% gegenüber 62% in der JAVELIN Merkel 200 Teil B Studie [17] und vs. 56% bei Nghiem et al. [15]. Das mediane progressionsfreie Überleben in unserem

Kollektiv lag bei 16 Monaten vs. 9,3 Monaten in der JAVELIN Merkel 200 Studie [17]. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich somit ein sehr gutes Ansprechen der Immuntherapien in Erstlinie. Es gibt mehrere mögliche Erklärungen, weswegen wir in unserem Kollektiv ein besseres Ansprechen und ein längeres medianes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu den oben genannten Studien beobachten konnten: Zum einen ist unser Kollektiv zahlenmäßig im Vergleich zu den beiden genannten Studien kleiner, zum anderen handelt es sich bei unserem Patientenkollektiv nicht um Studienpatienten, die nach festen Studienkriterien ausgewählt wurden. Zudem erhielten die Patienten aus unserem Kollektiv im Gegensatz zu den beiden genannten Studien verschiedene Immuntherapien (Avelumab, Pembrolizumab und Nivolumab). Ein weiterer Unterschied zu den genannten Studien ist die Follow-Up-Zeit, die in unserem Patientenkollektiv mit 19 Monaten länger ist als die Follow-Up-Zeit bei Nghiem et al. mit 8,5 Monaten [17] und als bei der JAVELIN Merkel 200 Teil B Studie mit einem dreimonatigen Follow-Up-Zeitraum [15]. Eine längere Follow-Up-Zeit in unserem Kollektiv könnte dazu führen, dass bei den Patienten ein längeres medianes progressionsfreies Überleben errechnet wurde. Hinzu kommt die Tatsache, dass in unserem Kollektiv das Ansprechen nicht nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) beurteilt wurde, dieses jedoch in den genannten Studien Anwendung fand [129]. Unsere Daten können somit nur limitierend interpretiert und mit den oben genannten kontrollierten Studien nicht direkt verglichen werden.

Von besonderem Interesse sind neben dem Therapieansprechen die unerwünschten Ereignisse, die wir in unserem Patientenkollektiv untersuchten. Bei fünf von neun Patienten (55,6%) in unserem Patientenkollektiv, die eine Immuncheckpointinhibitortherapie erhalten hatten, traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf. Dabei handelte es sich um zwei behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades I nach CTCAE-Kriterien (ein Patient entwickelte eine Autoimmunnephritis und ein Patient eine Autoimmunpankreatitis) und um zwei Ereignisse des Grades II nach CTCAE-Kriterien (ein Patient entwickelte eine Autoimmunpneumonitis und ein Patient eine Autoimmunthyreoditis). Bei einem der fünf Patienten (11,1%) kam es zu einem behandlungsbedingten unerwünschten Ereignis des Grades III nach CTCAE-Kriterien: Hierbei handelte es sich um eine Autoimmunhepatitis. Toxizitäten des Grades IV nach CTCAE-Kriterien oder therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. Bei der Behandlung mit Avelumab in der JAVELIN Merkel 200 Studie kam es in Erstlinientherapie bei 71,8 % der Patienten zu einem behandlungsbedingten

unerwünschten Ereignis (Teil B Studie) [17] und in Zweitlinientherapie bei 70% der Patienten (Teil B Studie) [105]. In der Studie von Nghiem et al. konnte unter der Therapie mit Pembrolizumab in 77% der Fälle ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis ermittelt werden [15]. Ähnlich wie in unserem Kollektiv traten bei der Behandlung mit Avelumab sowohl in Erst- als auch Zweitlinientherapie keine behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse des Grades IV nach CTCAE-Kriterien oder therapiebedingte Todesfälle auf [17,105]. Unter der Therapie mit Pembrolizumab im Rahmen der Studie von Nghiem et al. wurde bei 15% der Patienten ein Ereignis des Grades III oder IV nach CTCAE-Kriterien beobachtet [15]. In der JAVELIN Merkel Studie wurde unter Behandlung mit Avelumab in Erstlinientherapie bei 20,5% der Patienten über Nebenwirkungen des Grades III nach CTCAE-Kriterien berichtet, folgende Nebenwirkungen des Grades III wurden beschrieben: Eine Autoimmunhepatitis, erhöhte Lipase-Werte, erhöhte Alanin- und Aspartat-Aminotransferase-Werte, erhöhte Kreatinphosphatase-Werte im Blut und eine Cholangitis [17]. In Zweitlinientherapie ließen sich in der JAVELIN Merkel 200 Studie nur bei 5% der Patienten Nebenwirkungen des Grades III nach CTCAE-Kriterien beobachten: Hierbei handelte es sich in zwei Fällen um eine Lymphopenie und jeweils in einem Fall um eine Erhöhung von Kreatinphosphatase-Werte und erhöhte Cholesterin- und Aminotransferase-Werte im Blut [105]. In der Zweitlinienstudie unter Avelumab wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Aminotransferase-Werte des Grades III dauerhaft unterbrochen [105]. In unserem Patientenkollektiv handelte es sich bei dem unerwünschten Ereignis des Grades III unter Pembrolizumab um einen Patienten, der erhöhte Transaminase-Werte im Blut aufwies, die Behandlung wurde unterbrochen und Steroide verabreicht.

Es trat in unserem Kollektiv nur in einem Fall eine Nebenwirkung des Grades III auf, die restlichen beschriebenen Toxizitäten entsprachen unerwünschten Ereignissen des Grades I und II nach CTCAE-Kriterien, somit erwies sich das Nebenwirkungsprofil unter der Therapie mit anti-PDL-1-/ anti-PD1-Antikörpern in unserem Kollektiv als überschaubar und ähnelte dem Sicherheitsprofil der oben genannten Studien. Verglichen mit der Nebenwirkungsrate dieser drei Studien zeigte sich in unserem Kollektiv eine geringere Nebenwirkungsrate, jedoch muss die kleine Anzahl von neun Patienten in unserem Kollektiv gegenüber der größeren Patientenzahl der Kollektive der genannten Studien berücksichtigt werden.

5.4.3 Immuntherapie vs. Chemotherapie in unserem Kollektiv

Es zeigt sich in unserem Patientenkollektiv bei den Patienten unter Immuntherapie im Vergleich zu den mit Chemotherapien behandelten Patienten ein höheres progressionsfreies Überleben (16 Monate vs. vier Monate; $p=0,063$). Auch konnten wir bei den Patienten unter Immuntherapie ein besser kontrollierbares Nebenwirkungsprofil als bei den Patienten unter Chemotherapie ermitteln: Bei der Hälfte der Patienten, die in unserem Kollektiv eine Chemotherapie erhielten, musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen in Form einer Hämatotoxizität abgebrochen werden, einen toxizitätsbedingten Todesfall unter Chemotherapie konnten wir nicht beobachten. In der Literatur wird über eine toxizitätsbedingte therapiebedingte Todesrate von 7,7% unter Chemotherapie berichtet [12].

Unter der Immuntherapie musste die Behandlung in unserem Kollektiv nur in einem Fall aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen werden, die Therapie wurde nach einer Pausierung wieder fortgesetzt. Ansonsten handelte es sich bei den Nebenwirkungen unter Immuntherapie in unserem Kollektiv um Toxizitäten des Grades I und II nach CTCAE-Kriterien.

6 Zusammenfassung

Wir werteten in dieser monozentrischen, retrospektiven Analyse 101 Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom, die im Zeitraum 2007-2018 in der Haut- und Poliklinik der Universitätsmedizin behandelt wurden, bezüglich Epidemiologie, Therapie sowie Krankheitsverlauf und diesbezüglicher Einflussfaktoren aus. Das Merkelzellkarzinom betraf in unserem Kollektiv hauptsächlich Patienten höherer Altersklassen, der Altersdurchschnitt lag bei 74 Jahren. Insgesamt konnten wir sehen, dass eine Umsetzung der leitliniengerechten Therapie nicht bei allen Patienten in unserem Kollektiv realisiert werden konnte. Bei über zwei Drittel der Patienten wurde die Lymphknotendissektion sowie die adjuvante Bestrahlung leitliniengerecht durchgeführt, jedoch erhielt nur etwa die Hälfte der Patienten eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Wir konnten ab dem Zeitpunkt, zu dem die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie Teil der Empfehlungen der Leitlinie wurde, bei unserem Kollektiv ebenfalls eine Zunahme der Anzahl durchgeführter Sentinel-Lymphknotenbiopsien feststellen. Ursachen für die fehlende Umsetzung der leitliniengerechten Therapie waren, soweit aus unseren Akten ersichtlich wurde, das hohe Patientenalter eines Großteils der Patienten, bestehende Komorbiditäten und der Patientenwunsch. Es zeigte sich in unserer Risikoanalyse ein 2,93-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs bei bereits bei Erstdiagnose metastatisch befallenen Lymphknoten und ein 4,98-fach höheres Risiko bei immunsupprimierten Patienten. Eine adjuvante Bestrahlung war mit einem um die Hälfte erniedrigten Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung verbunden. In multivariater Testung zeigte sich, dass der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte: Patienten mit befallenen Lymphknoten bei Erstdiagnose hatten ein 3,05-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Von 34 Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wurden 16 Patienten (47%) mit einer Systemtherapie behandelt. Bis 2017 erhielten die meisten unserer Patienten in Erstlinientherapie eine platinderivathaltige Polychemotherapie, hierunter zeigte sich ein objektives Ansprechen von 71,4%, das mediane progressionsfreie Überleben lag bei vier Monaten. Im Gegensatz zu diesem Outcome sahen wir bei denjenigen Patienten die ab 2017 mit einer Immuntherapie behandelt wurden ein objektives Ansprechen von 87,5% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 16 Monaten. In den letzten Jahren konnten große Fortschritte bezüglich des Verständnisses und der Behandlung des Merkelzellkarzinoms erzielt werden.

Von großer Bedeutung wird die Durchführung weiterer Studien, insbesondere im Bereich der Immunonkologie, für die Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2010;37(1):20–7.
2. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *European Journal of Cancer*. 2018 May;94:47–60.
3. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment of Patients From a Single Institution. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Apr 1;23(10):2300–9.
4. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC. Merkel Cell Carcinoma: 30-Year Experience from a Single Institution. *Annals of Surgical Oncology*. 2013 Apr 1;20(4):1365–73.
5. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*. 2008 Feb 22;319(5866):1096–100.
6. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schröder J, Madore J, Wilmott JS, Colebatch AJ, Paoli-Iseppi RD, Li J, Lupat R, Semple T, Arnau GM, Fellowes A, Leonard JH, Hruby G, Mann GJ, Thompson JF, Cullinane C, Johnston M, Shackleton M, Sandhu S, Bowtell DDL, Johnstone RW, Fox SB, McArthur GA, Papenfuss AT, Scolyer RA, Gill AJ, Hicks RJ, Tothill RW. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer Research*. 2015 Dec 15;75(24):5228–34.
7. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Stafstrom K, Moshiri A, Yelistratova L, Levinsohn J, Chan TA, Nghiem P, Lifton RP, Choi J. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*. 2015 Dec 7;7(3):3403–15.
8. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, Warton EM, Sokil M, Yelistratova L, Schuman L, Nagase K, Bhatia S, Asgari MM, Nghiem P. Systemic Immune Suppression Predicts Diminished Merkel Cell Carcinoma–Specific Survival Independent of Stage. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Mar 1;133(3):642–6.
9. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, Wong SL. 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*. 2016 Oct 1;23(11):3564–71.
10. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG, Ross MI, Yu SS, Zeitouni NC, Byrd DR, Sondak VK, Gershenwald JE, Sober AJ, Nghiem P. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 Nov;63(5):751–61.

11. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncology*. 2017 Jun;13(14):1263–79.
12. Voog E, Biron P, Martin J-P, Blay J-Y. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999 Jun 15;85(12):2589–95.
13. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncology*. 2017 Jun 13;13(19):1699–710.
14. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, von Heydebreck A, Hennessy M, Nghiem P. 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*. 2018 Jan 19;6(1):7.
15. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jun 30;374(26):2542–52.
16. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, Klumpp B, Loquai C, Krause-Bergmann A, Müller-Richter U, Pföhler C, Schneider-Burrus S, Stang A, Terheyden P, Ugurel S, Veith J, Mauch C. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) – update 2018. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(5):562–76.
17. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob J-J, Kiecker F, Rabinowits G, Terheyden P, Zwiener I, Bajars M, Hennessy M, Kaufman HL. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018 Sep 1;4(9):e180077–e180077.
18. Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin. *Archives of Dermatology*. 1972 Jan 1;105(1):107–10.
19. Tang C-K, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer*. 1978 Nov 1;42(5):2311–21.
20. De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*. 1980 Oct 15;46(8):1810–6.
21. Sibley RK, Rosai J, Foucar E, Dehner LP, Bosl G. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. A histologic and ultrastructural study of two cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 1980 Jun;4(3):211–21.

22. Merkel Fr. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Archiv für mikroskopische Anatomie*. 1875 Dec 1;11(1):636–52.
23. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell”, morphology, development, and physiology: Review and new results. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2003;271A(1):225–39.
24. Maricich SM, Wellnitz SA, Nelson AM, Lesniak DR, Gerling GJ, Lumpkin EA, Zoghbi HY. Merkel Cells are Essential for Light Touch Responses. *Science*. 2009 Jun 19;324(5934):1580–2.
25. Abraham J, Mathew S. Merkel Cells: A Collective Review of Current Concepts. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2019;9(1):9–13.
26. Tilling, T., Moll, I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *Journal of Skin Cancer*. 2012; 2012: 680410
27. Hausen A zur, Rennspiess D, Winnepeninckx V, Speel E-J, Kurz AK. Early B-Cell Differentiation in Merkel Cell Carcinomas: Clues to Cellular Ancestry. *Cancer Research*. 2013 Aug 15;73(16):4982–7.
28. Sauer CM, Haugg AM, Chteinberg E, Rennspiess D, Winnepeninckx V, Speel E-J, Becker JC, Kurz AK, zur Hausen A. Reviewing the current evidence supporting early B-cells as the cellular origin of Merkel cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017 Aug 1;116:99–105.
29. Moll I, Zieger W, Schmelz M. Proliferative Merkel cells were not detected in human skin. *Archives of Dermatology Research*. 1996 Apr;288(4):184–7.
30. Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature*. 2011 Jan;469(7330):314–22.
31. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links T. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *European Journal of Cancer*. 2013 Jul 1;49(11):2565–78.
32. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Nov 1;49(5):832–41.
33. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, Melbye M. Merkel Cell Carcinoma: Incidence, Mortality, and Risk of Other Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010 Jun 2;102(11):793–801.
34. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Clinical Factors Associated With Merkel Cell Polyomavirus Infection in Merkel Cell Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Jul 1;101(13):938–45.
35. Kassem A, Schöpflin A, Diaz C, Weyers W, Stickeler E, Werner M, Hausen A zur. Frequent Detection of Merkel Cell Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinomas and Identification of a Unique Deletion in the VP1 Gene. *Cancer Research*. 2008 Jul 1;68(13):5009–13.

36. Dabner M, McClure RJ, Harvey NT, Budgeon CA, Beer TW, Amanuel B, Wood BA. Merkel cell polyomavirus and p63 status in Merkel cell carcinoma by immunohistochemistry: Merkel cell polyomavirus positivity is inversely correlated with sun damage, but neither is correlated with outcome. *Pathology*. 2014 Apr;46(3):205–10.
37. Tolstov YL, Knauer A, Chen JG, Kensler TW, Kingsley LA, Moore PS, Chang Y. Asymptomatic Primary Merkel Cell Polyomavirus Infection among Adults. *Emerging Infectious Diseases*. 2011 Aug;17(8):1371–80.
38. Pastrana DV, Tolstov YL, Becker JC, Moore PS, Yuan Chang, Buck CB. Quantitation of Human Seroresponsiveness to Merkel Cell Polyomavirus. *PLoS Pathogens*. 2009 Sep;5(9):1–11.
39. Loyo M, Guerrero-Preston R, Brait M, Hoque M, Chuang A, Kim M, Sharma R, Liégeois N, Koch W, Califano J, Westra W, Sidransky D. Quantitative detection of Merkel Cell Virus in human tissues and possible mode of transmission. *International Journal of Cancer*. 2010 Jun 15;126(12):2991–6.
40. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gjoerup O, Moore PS, Chang Y. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Oct 21;105(42):16272–7.
41. Ahuja D, Sáenz-Robles MT, Pipas JM. SV40 large T antigen targets multiple cellular pathways to elicit cellular transformation. *Oncogene*. 2005 Nov;24(52):7729–45.
42. Houben R, Shuda M, Weinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, Moore PS, Becker JC. Merkel Cell Polyomavirus-Infected Merkel Cell Carcinoma Cells Require Expression of Viral T Antigens. *Journal of Virology*. 2010 Jul;84(14):7064–72.
43. Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, Sankila R, Böhling T, Tukiainen E, Sihto H, Joensuu H. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2009 Oct 20;101(8):1444–7.
44. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *The Lancet*. 2002 Feb 9;359(9305):497–8.
45. Izikson L, Nornhold E, Iyer JG, Nghiem P, Zeitouni NC. Merkel cell carcinoma associated with HIV: review of 14 patients. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):119–21.
46. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel Cell Carcinoma and Multiple Primary Cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006 Aug 1;15(8):1545–9.
47. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid organ transplant among elderly adults. *International Journal of Cancer*. 2010 Apr 1;126(7):1724.
48. Lanoy E, Engels EA. Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *British Journal of Cancer*. 2010 Jun 29;103(1):112–4.

49. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, Hernandez BY, Fraumeni JF Jr, Madeleine MM, Engels EA. Risk of Merkel Cell Carcinoma After Solid Organ Transplantation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Feb 1;107(2):dju382.
50. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas P, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the “AEIOU” features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Mar;58(3):375–81.
51. Foote M, Harvey J, Porceddu S, Dickie G, Hewitt S, Colquist S, Zarate D, Poulsen M. Effect of Radiotherapy Dose and Volume on Relapse in Merkel Cell Cancer of the Skin. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*. 2010 Jul 1;77(3):677–84.
52. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Oct 26;3:17077.
53. McCardle TW, Sondak VK, Zager J, Messina JL. Merkel Cell Carcinoma: Pathologic Findings and Prognostic Factors. *Current Problems in Cancer*. 2010 Jan 1;34(1):47–64.
54. Plaza JA, Suster S. The Toker Tumor: Spectrum of morphologic features in primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinoma). *Annals of Diagnostic Pathology*. 2006 Dec 1;10(6):376–85.
55. Fried I, Cerroni L. Merkel-Zell-Karzinom. *Pathologe*. 2014 Sep 1;35(5):467–75.
56. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Nov 1;37(5, Part 1):734–9.
57. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Laboratory Investigation*. 1985 Apr;52(4):334–53.
58. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993 Aug 1;29(2, Part 1):143–56.
59. Scott M, Helm K. Cytokeratin 20: A Marker For Diagnosing Merkel Cell Carcinoma. *The American Journal of Dermatopathology*. 1999 Feb 1;21(1):16–20.
60. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O, Almenar S, Molina I, Martín JM, Llombart-Bosch A. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005;46(6):622–34.
61. Ames HM, Bichakjian CK, Liu GY, Oravec-Wilson KI, Fullen DR, Verhaegen M, Johnson TM, Dlugosz AA, Ross TS. Huntingtin Interacting Protein 1: a Merkel Cell Carcinoma Marker That Interacts with c-Kit. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011 Oct;131(10):2113–20.

62. Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, Smith J, Nadji M. Analysis of thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 separates merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2000;27(3):118–20.
63. Leech SN, Kolar AJO, Barrett PD, Sinclair SA, Leonard N. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *Journal of Clinical Pathology*. 2001 Sep 1;54(9):727–9.
64. Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical Distinction Between Merkel Cell Carcinoma and Small Cell Carcinoma of the Lung. *The American Journal of Dermatopathology*. 2006 Apr;28(2):99.
65. Battifora H, Silva EG. The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma. *Cancer*. 1986;58(5):1040–6.
66. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, Bowen GM, Contreras CM, Daniels GA, Decker R, Farma JM, Fisher K, Gastman B, Ghosh K, Grekin RC, Grossman K, Ho AL, Lewis KD, Loss M, Lydiatt DD, Messina J, Nehal KS, Nghiem P, Puzanov I, Schmults CD, Shaha AR, Thomas V, Xu YG, Zic JA, Hoffmann KG, Engh AM. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Jun 1;16(6):742–74.
67. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Stratigos A, Garbe C. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*. 2015 Nov 1;51(16):2396–403.
68. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, Schirbel A, Herrmann K, Schnack A, Bröcker E-B, Goebeler M, Buck AK, Becker JC. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC Cancer*. 2014 Apr 17;14(1):268.
69. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Archives of Dermatology*. 2006 Jun;142(6):685–90.
70. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(2):273–81.
71. Calder K, Smoller B. New Insights Into Merkel Cell Carcinoma. *Advances in Anatomic Pathology*. 2010 May 1;17(3):155–61.
72. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *The American Journal of Surgery*. 1997 Dec 1;174(6):688–93.
73. Löser C, Rompel R, Möhrle M, Häfner H-M, Kunte C, Hassel J, Hohenleutner U, Podda M, Sebastian G, Hafner J, Konz B, Kaufmann R, Breuninger H.

Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(11):920–5.

74. Schwartz JL, Griffith KA, Lowe L, Wong SL, McLean SA, Fullen DR, Lao CD, Hayman JA, Bradford CR, Rees RS, Johnson TM, Bichakjian CK. Features Predicting Sentinel Lymph Node Positivity in Merkel Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Mar 10;29(8):1036–41.

75. Sarnaik AA, Zager JS, Cox LE, Ochoa TM, Messina JL, Sondak VK. Routine Omission of Sentinel Lymph Node Biopsy for Merkel Cell Carcinoma ≤ 1 cm Is Not Justified. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Nov 23;28(1):e7.

76. Servy A, Maubec E, Sugier PE, Grange F, Mansard S, Lesimple T, Marinho E, Couturaud B, Girod A, Albert S, Dendale R, Calitchi E, Sarda L, Chanal J, Deschamps L, Sastre-Garau X, Laroche L, Crickx B, Avril MF. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Annals of Oncology*. 2016 May 1;27(5):914–9.

77. Su LD, Lowe L, Bradford CR, Yahanda AI, Johnson TM, Sondak VK. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 May 1;46(5):661–6.

78. Timmer FCA, Klop WMC, Relyveld GN, Crijns MB, Balm AJM, van den Brekel MWM, Lohuis PJFM. Merkel cell carcinoma of the head and neck: emphasizing the risk of undertreatment. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. 2016 May 1;273(5):1243–51.

79. Willis AI, Ridge JA. Discordant lymphatic drainage patterns revealed by serial lymphoscintigraphy in cutaneous head and neck malignancies. *Head & Neck*. 2007;29(11):979–85.

80. Hasle H. Merkel cell carcinoma: The role of primary treatment with radiotherapy. *Clinical Oncology*. 1991 Jan 1;3(2):114–6.

81. Cotlar AM, Gates JO, Gibbs JF. Merkel cell carcinoma: combined surgery and radiation therapy. *The American Journal of Surgery*. 1986 Mar;52(3):159–64.

82. Ashby MA, Jones DH, Tasker AD, Blackshaw AJ. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: a radioresponsive tumour. *Clinical Radiology*. 1989 Jan 1;40(1):85–7.

83. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Mar 20;25(9):1043–7.

84. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, Renaud-Vilmer C, Guillot B, Bernard P, Lok C, Bedane C, Cambazard F, Misery L, Estève E, Dalac S, Machet L, Grange F, Young P, Granel-Brocard F, Truchetet F, Vergier B, Delaunay MM, Grob JJ. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Annals of Oncology*. 2012 Apr 1;23(4):1074–80.

85. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson JF, Lee S. Merkel Cell Carcinoma: Assessing the Effect of Wide Local Excision, Lymph Node Dissection, and Radiotherapy on Recurrence and Survival in Early-Stage Disease—Results From a Review of 82 Consecutive Cases Diagnosed Between 1992 and 2004. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Mar 14;14(6):1943.
86. Frohm ML, Griffith KA, Harms KL, Hayman JA, Fullen DR, Nelson CC, Wong SL, Schwartz JL, Bichakjian CK. Recurrence and Survival in Patients With Merkel Cell Carcinoma Undergoing Surgery Without Adjuvant Radiation Therapy to the Primary Site. *JAMA Dermatology*. 2016 Sep 1;152(9):1001–7.
87. Hasan S, Liu L, Triplet J, Li Z, Mansur D. The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:276.
88. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, Tarabadkar ES, Juhlin ID, Blom A, Iyer JG, Liao JJ, Tseng YD, Fu T, Nghiem P, Parvathaneni U. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Advances in Radiation Oncology*. 2016 Oct 1;1(4):244–51.
89. Hoeller U, Mueller T, Schubert T, Budach V, Ghadjar P, Brenner W, Kiecker F, Schicke B, Haase O. Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2015 Jan 1;191(1):51–8.
90. Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA, Foote RL, Otley CC, Bagaria SP, Weaver AL, Jakub JW. Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma is Associated with a Low Risk of Same-Nodal-Basin Recurrences. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Nov 1;22(12):4060–6.
91. Strom T, Carr M, Zager JS, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, Messina JL, Russell J, Rao NG, Fulp W, Kim S, Torres-Roca JF, Padhya TA, Sondak VK, Trotti AM, Harrison LB, Caudell JJ. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2016 Oct 1;23(11):3572–8.
92. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, Lemos B, Phillips JL, Bichakjian CK, Zeitouni N, Gershenwald JE, Sondak V, Otley CC, Yu SS, Johnson TM, Liegeois NJ, Byrd D, Sober A, Nghiem P. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Apr 1;70(4):637–43.
93. Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(7):1783–90.
94. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(1):19–24.
95. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, Ma C, Bestick A, Parvathaneni U, Bhatia S, Nghiem P. Response rates and durability of

chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Medicine*. 2016;5(9):2294–301.

96. Tai P, Au J. Skin cancer management—updates on Merkel cell carcinoma. *Annals of Translational Medicine*. 2018 Jul;6(14):282

97. Tai PTH, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, Gilchrist J. Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel Cell Carcinoma of the Skin: Case Series and Review of 204 Cases. *JCO*. 2000 Jun 12;18(12):2493–9.

98. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenwald JE, Nghiem P. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016 Sep 1;108(9):djw042.

99. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015 Apr 13;27(4):450–61.

100. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012 Apr;12(4):252–64.

101. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. *Immunity*. 1999 Aug 1;11(2):141–51.

102. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2000 Oct 2;192(7):1027–34.

103. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine*. 2002 Aug;8(8):793.

104. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Luber BS, Wang H, Xu H, Nayar SK, Wang TS, Sidransky D, Anders RA, Topalian SL, Taube JM. PD-L1 Expression in the Merkel Cell Carcinoma Microenvironment: Association with Inflammation, Merkel Cell Polyomavirus, and Overall Survival. *Cancer Immunology Research*. 2013 Jul 1;1(1):54–63.

105. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot J-M, Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *the Lancet Oncology*. 2016 Oct;17(10):1374–85.

106. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, Boer JPD, Kudchadkar RR, Goncalves A, Delord J-P, Martens UM, Picazo JML, Oaknin A, Spanos WC, Aljumaily

R, Sharfman WH, Rao S, Soumaoro I, Cao A, Nghiem P, Schadendorf D. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Research*. 2017 Jul 1;77:CT074–CT074.

107. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for rare form of skin cancer [Internet]. 23/03/2017 [zitiert am 31.03.2020]. URL: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-rare-form-skin-cancer>

108. Pfizer. European Commission Approves Bavencio (avelumab) for Metastatic Merkel Cell Carcinoma [Internet]. 20/09/2017 [zitiert am 27.11.2019]. URL: http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european_commission_approves_bavencio_avelumab_for_metastatic_merkel_cell_carcinoma

109. ClinicalTrials.gov. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies Versus Observation (ADMEC-0) [Internet]. Last updated 10/14/2020 [zitiert am 16.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02196961>

110. ClinicalTrials.gov. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer (ADAM) [Internet]. Last updated 11/18/2020 [zitiert am 16.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372>

111. ClinicalTrials.gov. Immunotherapy Merkel Adjuvant Trial (I-MAT) [Internet]. Last updated 03/08/2021 [zitiert am 16.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291885>

112. ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer, STAMP Study [Internet]. Last updated 05/13/2021 [zitiert am 16.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712605>

113. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, Tishler RB, DeCaprio JA, Thakuria M, Rabinowits G, Schoenfeld JD. Merkel Cell Carcinoma: A Population Analysis on Survival. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Oct 1;14(10):1247–57.

114. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of Host, Tumor, Diagnostic, and Treatment Variables on Outcomes in a Large Cohort With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*. 2014 Jul 1;150(7):716–23.

115. Smith VA, Camp ER, Lentsch EJ. Merkel cell carcinoma: Identification of prognostic factors unique to tumors located in the head and neck based on analysis of SEER data. *The Laryngoscope*. 2012;122(6):1283–90.

116. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, Delaney M, Chang O, McArdle S, Thomas H, Asgari MM, Huang M-L, Schwartz SM, Nghiem P. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Apr 1;137(4):819–27.

117. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2010;37(1):20–7.
118. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality Treatment of Merkel Cell Carcinoma: Case Series and Literature Review of 1024 Cases. *Annals of Surgical Oncology*. 2001 Apr 1;8(3):204–8.
119. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Five Hundred Patients With Merkel Cell Carcinoma Evaluated at a Single Institution. *Annals of Surgery*. 2011 Sep;254(3):465.
120. Maza S, Trefzer U, Hofmann M, Schneider S, Voit C, Krössin T, Zander A, Audring H, Sterry W, Munz DL. Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006 Apr 1;33(4):433–40.
121. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Fenske NA, Glass LF. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 1997 Aug;4(5):389–95.
122. Mehrany K, Otley C, Weenig R, Phillips P, Roenigk R, Nguyen T. A Meta-analysis of the Prognostic Significance of Sentinel Lymph Node Status in Merkel Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery*. 2002 Feb;28(2):113–7.
123. Hill ADK, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *British Journal of Surgery*. 1999;86(4):518–21.
124. Hauschild A, Garbe C: Deutsche Leitlinie: Merkelzellkarzinom (Kutanes neuroendokrines Karzinom). In: Garbe C, Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2005; 56–61
125. Becker J, Mauch C, Kortmann RD, Keilholz U, Bootz F, Garbe C, Hauschild A, Moll I. Short German guidelines: Merkel cell carcinoma. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2008 May;6(s1):15-6.
126. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Seitz O, Grabbe S. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012 [Internet]. 03/2012 [zitiert am 16.05.2021]. URL: https://www.slk-kliniken.de/fileadmin/user_upload/Merkelzellkarzionom.pdf
127. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant Local Irradiation for Merkel Cell Carcinoma. *Archives of Dermatology*. 2006 Jun 1;142(6):693–700.
128. Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J. Merkel Cell Carcinoma: 27-Year Experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*. 2011 Aug 1;80(5):1430–5.

129. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 Jan 1;45(2):228–47.

8 Anhang

Der Anhang beinhaltet die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Logrank Tests für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben.

Anhang 1: Signifikante Logrank Tests für das progressionsfreie Überleben

Signifikante Ergebnisse in den Logrank Tests für das progressionsfreie Überleben ergaben sich bei dem Vorliegen einer Immunsuppression, einem Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und bei adjuvanter Bestrahlung bei der Primärtherapie.

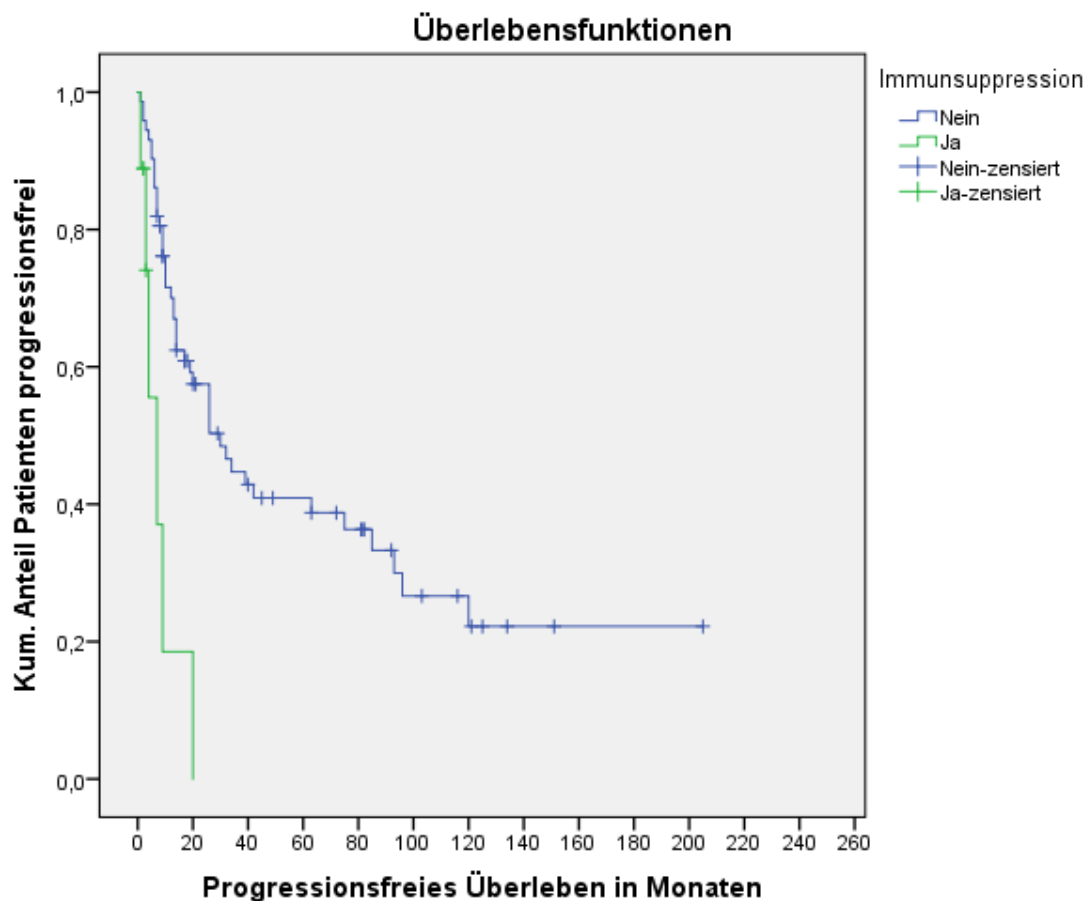


Abbildung I: Kaplan Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben, 72 Patienten ohne Immunsuppression, 9 Patienten mit Immunsuppression. Insgesamt 81 Patienten und 50 Ereignisse. $P < 0,001$

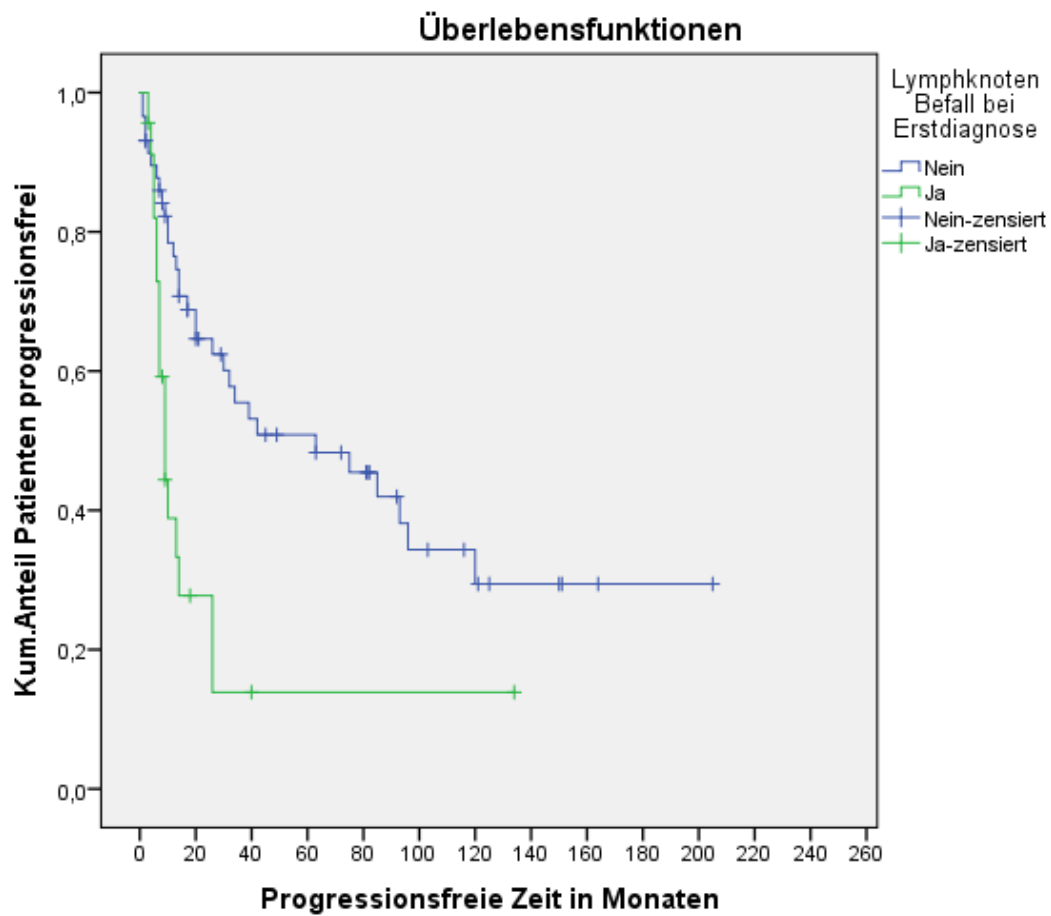


Abbildung II: Kaplan Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben, 58 Patienten ohne Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und 23 Patienten mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose, insgesamt 81 Patienten und 48 Ereignisse. $p=0,001$.

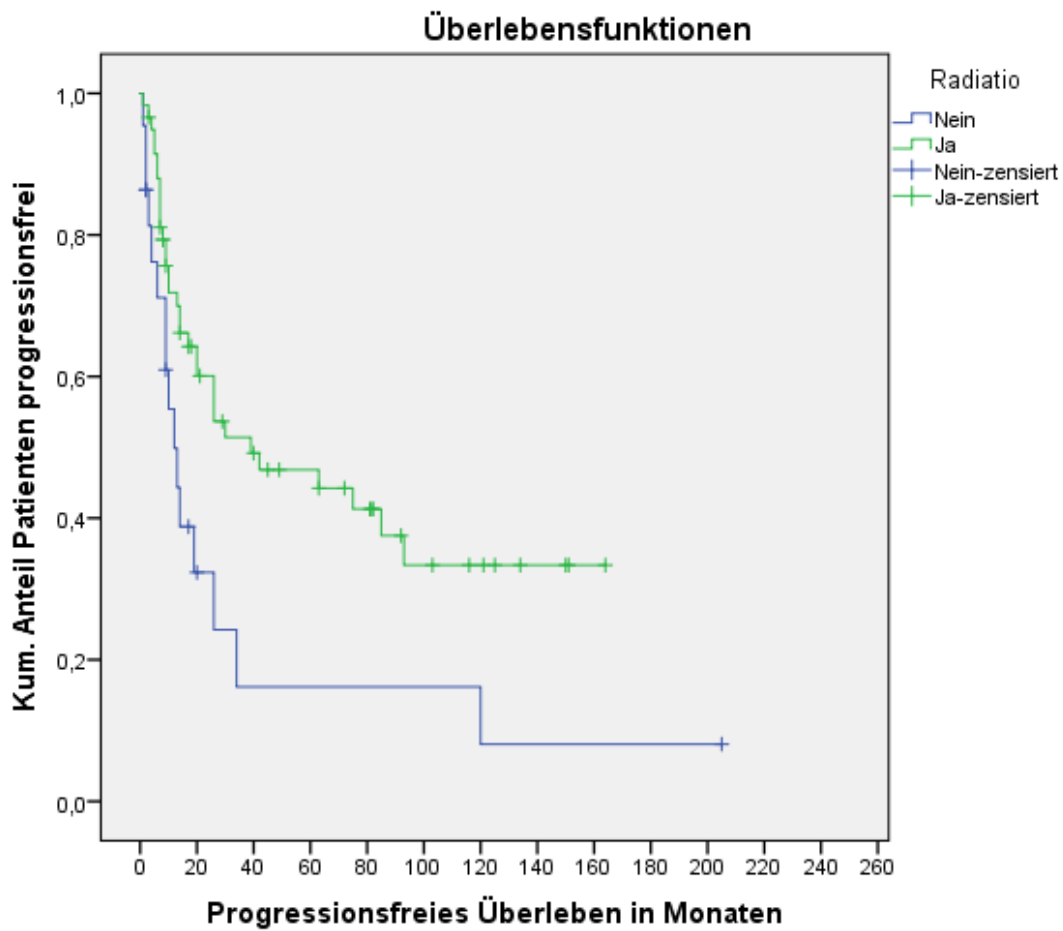


Abbildung III: Kaplan Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben, 22 Patienten ohne Bestrahlung und 59 Patienten mit adjuvanter Bestrahlung, insgesamt 81 Patienten und 48 Ereignisse. $p=0,011$

Anhang 2: Signifikante Logrank Tests für das Gesamtüberleben

Signifikante Ergebnisse in den Logrank Tests für das Gesamtüberleben ergaben sich bei einem Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und bei der Kategorisierung der Patienten in die Altersklassen unter 75 und gleich oder über 75 Jahren.

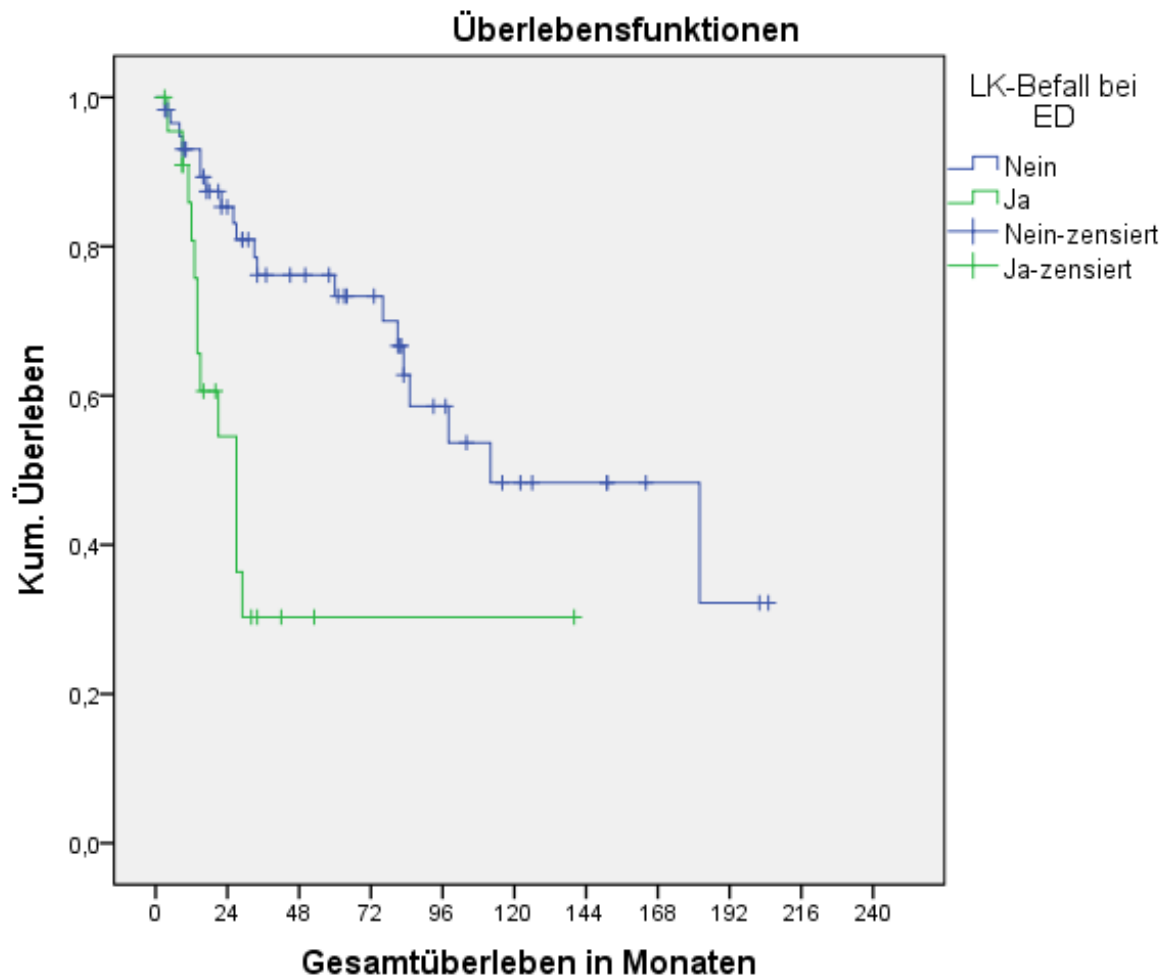


Abbildung IV: Kaplan Meier Kurven für das Gesamtüberleben, 59 Patienten ohne Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und 23 Patienten mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose, insgesamt 82 Patienten und 33 Ereignisse. $p=0,001$.

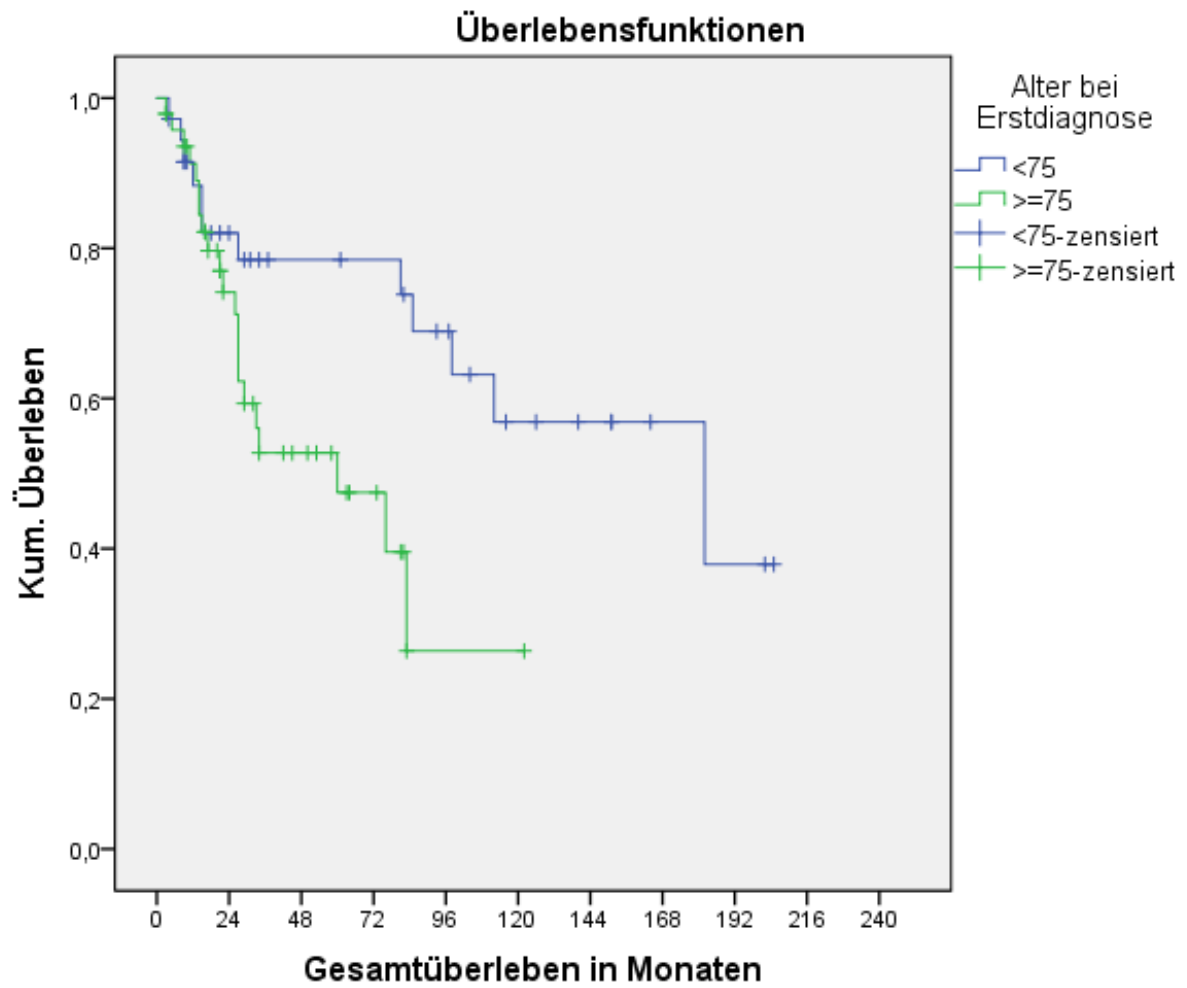


Abbildung V: Kaplan Meier Kurven für das Gesamtüberleben, 36 Patienten unter 75 Jahre und 48 gleich oder über 75 Jahre, insgesamt 84 Patienten und 33 Ereignisse. $p=0,021$