

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie –
Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Auswertung der Merkelzellkarzinome
mit besonderem Fokus auf das kombinierte Auftreten mit BCC, SCC sowie das
maligne Melanom in Hinblick auf die Tumorstammzellen

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

Vorgelegt von

Naufal Philipp Bani
aus Wuppertal

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

08. Dezember 2023

Widmung

Für Ghassan

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Die präkanzerösen Läsionen der Haut.....	3
2.1.1 Die aktinische Keratose.....	3
2.2 Die Hauttumore im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich.....	4
2.2.1 Das Basalzellkarzinom	4
2.2.2 Das Plattenepithelkarzinom.....	5
2.2.3 Das maligne Melanom.....	6
2.2.4 Das Merkelzellkarzinom	7
2.2.4.1 Die Risikofaktoren des Merkelzellkarzinoms	8
2.2.4.2 Die Diagnose des MCPyV im Merkelzellkarzinomen.....	9
2.2.4.3 Die Behandlung des Merkelzellkarzinoms.....	9
2.2.4.4 Die Prognose des Merkelzellkarzinoms	11
2.3 Die Kombination von MCC mit präkanzerösen Läsionen und anderen Hauttumoren.....	12
2.4 Die Stammzellen der Haut unter physiologischen und tumoralen Bedingungen.....	13
2.4.1 Die Stammzellen der Haut unter physiologischen Bedingungen	13
2.4.2 Die Tumorstammzellen der Haut (BCC, SCC, Melanom und MCC).....	15
2.5 Die Problemdarstellung und Fragestellung der Studie.....	16
2.5.1 Die Fragestellungen der Studie.....	17
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Erhebungsverfahren	18
3.2 Die Kriterien der Diagnose zur Auswertung der Patientendaten.....	20
3.3 Die statistische Auswertung.....	20

4	Ergebnisse	21
4.1	Epidemiologie und tumorspezifische Daten	21
4.2	Die Art der Rekonstruktion	23
4.3	Die primären Vorstellungsgründe und das Zeitintervall bis zur ärztlichen Konsultation	23
4.4	Die Häufigkeiten einer adjuvanten Radiatio, von Metastasen, Rezidiven und die Nachbeobachtung der behandelten MCC- Fälle	24
4.5	Tumoranamnese bei MCC-Patienten	25
4.6	Die Art und die Häufigkeit der präkanzerösen Läsionen bei MCC-Patienten... ..	25
4.7	Die Kombination der Hauttumoren (BCC, SCC, Melanom) mit MCC.....	26
5	Diskussion	28
5.1	Die Rolle des Geschlechts, des Alters und die Lokalisation der Läsionen bei MCC	29
5.2	Die Tumordicke und der Tumordurchmesser der behandelten MCC- Fälle in Hinblick auf Metastasierung und Überlebensrate	30
5.2.1	Die Korrelation zwischen Radiatio, Metastasen, Rezidiven und der Überlebensrate.....	31
5.3	Die Kombination von MCC mit präkanzerösen Läsionen.....	32
5.3.1	Die Kombination von MCC mit der aktinischen Keratose	32
5.4	Die Kombination von MCC mit Hauttumoren	32
5.4.1	Die vermehrte Kombination von MCC mit BCC.....	32
5.4.2	Die geringe Kombination von MCC mit SCC	33
5.4.3	Die niedrige Kombination von MCC mit Melanomen	34
5.5	Die Bedeutung des Virus-Status für die Tumorstammzellen des MCCs.....	35
5.6	Die Schlussfolgerung und die klinische Relevanz der Ergebnisse.....	36
6	Zusammenfassung.....	38
7	Literaturverzeichnis	39
8	Danksagung	60
9	Tabellarischer Lebenslauf	61

Abkürzungsverzeichnis

MCC	Merkelzellkarzinom
BCC	Basalzellkarzinom
SCC	Plattenepithelkarzinom
MCPyV	Merkelzell- Polyomavirus
SLNB	Sentinel- Lymphknoten- Biopsie
KIN	keratinozytäre intraepidermale Neoplasie
BRAF	Serin-Threonin-Proteinkinase
MAPK	Mitogen- aktivierte Proteinkinase
KRAS	Kirsten Rat Sarkom
Trp53	Tumorsupressorgen
ERK	extrazellulär signalregulierte Kinase
CK 20	Zytokeratin 20
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
pRb	Retinoblastom- Protein

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Die Darstellung der adulten Epidermis.	14
Abb. 2. Die Darstellung der Stammzellen in der adulten, behaarten Haut	15
Abb. 3. Diagramm des Erhebungsverfahrens	19
Abb. 4. Geschlechterverteilung der MCC-Patienten.	21
Abb. 5. Tumorlokalisierung des MCCs	21
Abb. 6. Der Grund der Vorstellung	24
Abb. 7. Die Bereiche vorher aufgetretener Tumorerkrankungen.....	25
Abb. 8. Das Auftreten von präkanzerösen Läsionen beim erfassten Patientenkollektiv, erkrankt an MCC.	26
Abb. 9. Die Häufigkeit der Hauttumore (Melanom, BCC, SCC), die bei MCC-Patienten diagnostiziert wurden.....	26
Abb. 10. Flowchart zur Korrelation im Auftreten von Hauttumoren und präkanzerösen Läsionen.	27
Abb. 11. Die Darstellung der möglichen Abstammung der Tumorstammzellen von MCC in der humanen Haut	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Tumordicke und Tumordurchmesser der behandelten MCC- Fälle	22
Tabelle 2. Der Wundverschluss bei chirurgischen Behandlungen des MCCs	23
Tabelle 3. Geschlecht, Alter, präkanzeröse Läsionen und Tumortypen neben dem MCC	27

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener, jedoch hoch aggressiver neuroendokriner Tumor der Haut (Bichakjian et al., 2007; Verhaegen et al., 2015). Trotz geringer Inzidenz weist das MCC eine hohe Letalität auf (Becker JC et al., 2017). Dieser Fakt geht mit der Eigenschaft zur frühen Metastasierung des Tumors einher. Bereits bei etwa 30 % der Patienten finden sich bei Diagnosestellung lokoregionale Metastasen (Becker JC et al., 2017). Klinisch imponiert dieses neuroendokrine Karzinom als schnell wachsender, rötlich-livider, kugeliger Knoten mit prall elastischer, glänzender Oberfläche kleineren Durchmessers. In die Tiefe zeigt sich jedoch ein eisbergartiges Wachstumsmuster. Ein MCC kann sich überwiegend in älteren und immunsupprimierten Patienten nach vermehrter kumulativer Exposition zum ultravioletten Licht (UV) entwickeln (Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018). MCC werden in 80 % der Fälle mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) in Verbindung gebracht, was eine entscheidende Rolle in der Tumorgenese spielt (Feng et al., 2008). Das MCC, welches erst als „Trabekelkarzinom der Haut“ beschrieben wurde (Toker, 1972) bekommt den vermeintlichen Namen „Merkel Cell Carcinoma“ aufgrund der ultrastrukturellen und immunphänotypischen Ähnlichkeit der Tumorzellen mit den Merkelzellen der Haut (Tilling and Moll, 2012). Die Tumorzellen des MCC exprimieren Marker, die auch in normalen Merkelzellen vorkommen (Tilling and Moll, 2012). Die Merkelzellen sind neuroendokrine Zellen der Haut, die für die Wahrnehmung feiner mechanischer Berührungen verantwortlich sind (Lumpkin und Caterina, 2007; Lumpkin et al., 2010). Sie bilden in der Basalzellschicht des Hautepithels mit A β -Axonen eine spezielle Merkelzell-Axon-Einheit (Lumpkin und Caterina, 2007) und entstehen aus epidermalen Stammzellen (Morrison et al., 2009; Van Keymeulen et al., 2009). Da die terminal differenzierten Merkelzellen postmitotisch sind (Moll et al., 1996), können die Merkelzellen nicht als Tumorstammzellen des MCCs betrachtet werden (Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017; Harms, 2017; DeCaprio, 2017; Harms et al., 2018). Die Art und die Lokalisation der Tumorstammzellen von MCC in der Haut sind nicht endgültig geklärt (Tilling und Moll, 2012; Harms et al., 2018; Sunshine et al., 2018; Tsai, 2022).

Die Identifizierung des Stammzelltyps, aus denen ein Tumor entsteht, kann helfen, die Mechanismen der Tumorentstehung aufzuklären und basierend auf diesen

Mechanismen neue Therapiestrategien für die Art dieses Tumors zu entwickeln. Daher ist die Klärung der Tumorstammzelle des MCC von zentraler Bedeutung, um neue Behandlungsmethoden für das MCC zu entwickeln. Trotz mehrerer molekularbiologischer Studien mit der Anwendung der Linear-Tracing-Methode an transgenen Mausmodellen, in denen die spezifischen Zellen der Haut konditionell durch die Cre-Lox-P-Methode gentechnisch verändert wurden, konnte die Tumorstammzelle des MCCs bisher nicht detektiert werden (Tilling and Moll, 2012; DeCaprio, 2017; Harms et al., 2018; DeCaprio, 2021). Die Kombination eines Tumors, dessen Tumorstammzellen unbekannt sind, mit anderen Tumoren, deren Stammzellen bekannt sind, ist für die Klärung der Stammzellen des unbekanntes Tumors von großer Bedeutung (Tsai, 2022; Kervarrec et al., 2021). In der vorliegenden Arbeit wurden daher retrospektive Untersuchungen von Daten der klinisch behandelten MCC-Fällen durchgeführt, um festzustellen, ob das MCC in den diagnostizierten MCC-Fällen allein oder in einer Kombination von präkanzerösen Läsionen mit weiteren Hauttumoren (Basalzellkarzinom (= basal cell carcinoma, BCC), Plattenepithelkarzinom (= squamous cell carcinoma, SCC) und Melanom vorkommt. Da die Tumorstammzellen von BCC, SCC und Melanom im Vergleich zu denen des MCC gut charakterisiert sind (Tilling und Moll, 2012; Harms et al., 2018; Sunshine et al., 2018; Tsai, 2022), wurde aufgrund der Kombination von MCC mit BCC, SCC und Melanom über die möglichen Tumorstammzellen von MCC diskutiert.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die präkanzerösen Läsionen der Haut

In der Haut werden atypische dysplastische Nävi, Morbus Bowen und aktinische Keratosen als die häufigsten möglichen präkanzerösen Läsionen betrachtet. Im Vergleich zu den anderen präkanzerösen Läsionen der Haut ist die aktinische Keratose die häufigste präkanzeröse Läsion, die vorwiegend bei hellhäutigen Menschen an sonnenexponierten Hautarealen auftreten kann (Rogers et al., 2010; Ratushny et al., 2012). Beim Menschen kann die primär noch gutartige aktinische Keratose oftmals zu einem malignen SCC entarten (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

2.1.1 Die aktinische Keratose

Die aktinischen Keratosen, die vorwiegend bei hellhäutigen Menschen an sonnenexponierten Oberflächen auftreten, sind die häufigste von Keratinozyten verursachte präkanzeröse Läsion beim Menschen (Thompson et al., 1993; Salasche, 2000; Rogers et al., 2010; Stockfleth, 2009). Die Histologie der aktinischen Keratose zeigt Dysplasien und die Keratinozyten weisen atypische Kerne auf (Roewert-Huber and Stockfleth, 2007; Ratushny et al., 2012). Die Kerne der Keratinozyten sind vergrößert, unregelmäßig und hyperchromatisch. Bei der aktinischen Keratose wurde die Differenzierung der Keratinozyten unterbrochen. In der Haut bildet sich ein verdicktes Stratum corneum, dessen Zellen die Zellkerne enthalten (Roewert-Huber and Stockfleth, 2007; Ratushny et al., 2012).

Um die Stärke der Dysplasie in dem Hautepithel zu klassifizieren, wurden aktinische Keratosen nach der Stärke der Dysplasie in drei Gruppen, die als keratinozytäre intraepidermale Neoplasie (KIN) bezeichnet wurde, eingeteilt (Cockerell and Wharton, 2005; Ratushny et al., 2012). In der keratinozytären intraepidermalen Neoplasie I (KIN I) werden zelluläre Atypien der basalen Keratinozyten, die auf das untere Drittel der Epidermis beschränkt sind, beobachtet. KIN II zeigt atypische Keratinozyten, die in den unteren zwei Dritteln der Epidermis auftreten. KIN III zeigt atypische Keratinozyten in der gesamten Epidermis, welches dem Stadium Carcinoma in situ entspricht (Röwert-

Huber et al., 2007; Ratushny et al., 2012). Die lokalisierte epidermale Atypie bei aktinischer Keratose spiegelt eine teilweise Unterbrechung der Differenzierung wider, während eine vollständige Unterbrechung der Differenzierung von Keratinozyten mit SCC in situ assoziiert ist (Röwert-Huber et al., 2007; Ratushny et al., 2012). Über einen Zusammenhang beim Auftreten vom MCC und präkanzerösen Läsionen in Form einer aktinischen Keratose liegen keine Hinweise vor.

2.2 Die Hauttumore im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich

In der Haut kommen mit einer erhöhten Häufigkeit in absteigender Reihenfolge die Basalzellkarzinome (BCC), Plattenepithelkarzinome (SCC) und malignen Melanome vor (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut).

2.2.1 Das Basalzellkarzinom (=basal cell carcinoma (BCC))

Das Basalzellkarzinom (BCC), welches etwa 80 % aller nicht-melanotischen Hautkrebsarten ausmacht, ist mit etwa 170.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Tumorart in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut). Im Vergleich zu den anderen Hauttumoren ist das BCC weniger aggressiv. Die Metastasierung eines BCCs ist sehr selten. In der Regel dringt das BCC lokal in das Gewebe ein und verursacht eine Gewebeerstörung (Khavari, 2006; Kasper et al., 2012). Die Einteilung in folgende Subtypen ist für die weitere Therapieplanung relevant: noduläres, superfizielles, infiltratives und sklerodermiformes BCC (Bonilla et al., 2016).

Unter physiologischen Bedingungen und während der Entwicklung wird die Homöostase vom Sonic-Hedgehog-Signalweg durch ein Gleichgewicht von Upstream-Faktoren, die entweder die Signalübertragung fördern (Smoothed (= SMO)) oder unterdrücken (Patched1 (= PTCH1)) können, reguliert (Eppstein et al., 2008; Peterson et al., 2015). Im Falle des BCC wird dieses Gleichgewicht durch Mutationen, die entweder zum Verlust der PTCH1-Funktion oder zur konstitutiven Aktivierung von SMO führen, zur Aktivierung des Sonic-Hedgehog-Signalwegs verschoben (Johnson et al., 1996, Xie et al., 1998; Eppstein et al., 2008; Peterson et al., 2015). In

Epithelzellen können die Mutationen, die den Sonic-Hedgehog-Signalweg aktivieren, zur Entstehung von BCC führen (Khavari, 2006; Kasper et al., 2012).

Das BCC kann sich aus Haarfollikel-Stammzellen (Wang et al., 2011), mehreren Epithel-Vorläuferpopulationen (Grachtchouk et al., 2011) und aus langfristig ansässigen Vorläuferzellen der interfollikulären Epidermis oder im Haarfollikel-Infundibulum (Youssef et al., 2010; Youssef et al., 2012) entwickeln. Neue Untersuchungen mit der Anwendung der zellspezifischen konditionellen Knockout-Mäuse zeigen, dass BCCs in erster Linie aus Stammzellen in Haarfollikel- und Tasthautepithelien (= Touch Dome) abstammen (Peterson et al., 2015). Eine intakte Innervation mit Merkelzellen ist für die Hedgehog-Signalübertragung in der Touch Dome erforderlich und fördert die Innervation für die Entstehung von Tumoren in der mechanosensorischen Nische des Tasthautepithels (Peterson et al., 2015).

2.2.2 Das Plattenepithelkarzinom (= squamous cell carcinoma (SCC))

Das Plattenepithelkarzinom (= SCC) der Haut (cSCC) ist mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 25.000 die zweithäufigste Hauttumorart in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut). SCC der Haut zeigen in 5 % Metastasierungen, die jedoch mit einer schlechten Prognose verbunden sind (Alam and Ratner, 2001). Das SCC lässt sich in eine orale (oSCC) und eine kutane (cSCC) Erscheinungsform differenzieren. Während ultraviolette Strahlung, chronische Wunden und Immunsuppression die Hauptrisikofaktoren für das kutane SCC der Haut sind (Peto 2001; Nassar et al., 2015; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018), begünstigen Nikotin- und Alkoholabusus die Entstehung der oralen Form (Lindemann et al., 2018). Die Patienten, die an Xeroderma pigmentosum, Dyskeratosis congenita, rezessive dystrophische Epidermolysis bullosa (Blasenbildungsstörung) leiden, werden häufig von SCC betroffen (Khavari et al., 2006). Neben anderen Geweben spielt der Notch-Signalweg auch an der Regulierung und Homöostase der Epithelzellen in der Haut eine wichtige Rolle (Koch et al., 2013). Es gibt vier Notch-Rezeptoren (NOTCH1-NOTCH4) (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). NOTCH1 wird in der Haut unter homöostatischen Bedingungen in den suprabasalen Zellschichten des interfollikulären Epithels exprimiert, um die Differenzierung der Keratinozyten zu fördern und als Tumorsupressor einzuwirken (Rangarajan et al.,

2001; Nicolas et al., 2003; Blanpain et al., 2006; Nowell and Radtke, 2013; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Knockout-Mäuse, bei denen Notch1 deletiert wurde, entwickelten Hauttumoren (Nicolas et al., 2003; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Eine erbliche Veranlagung zur Genommutagenese kann zur erhöhten Häufigkeit für die Entstehung von SCC führen. Die Aktivierung des Kirsten Rat Sarkoms (KRAS) (Onkogen) und die Deletion von Trp53 (Tumorsupressorgen) in Stammzellen der interfollikulären Epidermis und des Haarfollikels führen zur Bildung von SCC in der Haut (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018; Thein et al., 2021). Das kutane SCC tritt auch bei Patienten auf, die BRAF-Inhibitoren zur Behandlung von Melanomen erhalten (Arnault et al., 2009).

2.2.3 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist ein sehr aggressiver Hauttumor des Menschen und hat eine jährliche Inzidenz von etwa 5.000 in Deutschland. Verglichen mit dem MCC ist dies eine etwa 50-mal höhere Inzidenz (Becker JC et al, 2017). In den Vereinigten Staaten versterben jährlich etwa 8.000 Menschen an einem malignen Melanom (Khavari, 2006). Es wurde beschrieben, dass in einem Jahr weltweit etwa 160 000 neue Melanomfälle, unter denen etwa 48 000 melanombedingte Todesfälle auftreten, diagnostiziert werden (Flaherty et al., 2012).

Melanozyten sind die Zellen, die während der embryonalen Entwicklung aus der Neuralleiste abstammen und in die Basalzellschicht der Epidermis wandern. Die terminal differenzierten Melanozyten bilden in der Basalschicht der Haut das Pigment Melanin, das in Keratinozyten abgelagert wird (Arozarena et al., 2019). Die Mutationen, die die Serin-Threonin-Proteinkinase B-RAF (BRAF) aktivieren, wurden bei etwa 50 % der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom festgestellt (Davies et al., 2002; Flaherty et al., 2010; Jacob et al., 2012; Flaherty et al., 2012). Die Aktivierung von BRAF induziert die Phosphorylierung von MEK1 und MEK2, die dann die nachgeschaltete Mitogen-aktivierte Proteinkinase/ extrazellulär signalregulierte Kinase (MAPK ERK1/ERK2) phosphorylieren (aktivieren) (Montagut and Settleman, 2009).

Da bei mehr als 90 % der Patienten mit Melanomen eine lokalisierte oder lokoregionale Läsion besteht, ist die chirurgische Therapie primäre Behandlung für diese Patienten (Tsao et al., 2004; Curti and Faries, 2021). Die aktivierte MAPK Signalkaskade reguliert die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen in unterschiedlichen Tumoren (Montagut and Settleman, 2009; Flaherty et al., 2012). Die gezielte Hemmung der Signalkaskade mit einer Kombinationstherapie durch Inhibitoren verbessert im Vergleich zur Chemotherapie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom bei Mutationen (Flaherty et al., 2010; Flaherty et al., 2012; Long et al., 2014; Curti, 2014; Larkin et al., 2014; Larkin et al., 2019; Curti and Faries, 2021).

Ein Immun-Checkpoint ist ein Regulator des Immunsystems, der für die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz wichtig ist. Mehrere Tumore nutzen den Selbsttoleranz-Mechanismus aus, um sich durch die Aktivierung des Immun-Checkpoints gegen die von T-Zellen ausgelösten tumoriziden Reaktionen zu schützen (Curti and Faries, 2021; Frampton and Sivakumar, 2022). Die Blockierung des Immun-Checkpoints PD-1 und CTLA-4 durch spezifische monoklonale Antikörper gegen PD-1 (Nivolumab) und CTLA-4 (Ipilimumab) verbessert die Funktionen der zytotoxischen T-Zellen, welche dann gegen Tumorzellen eingreifen können (Krummel and Allison, 1995; Phan et al., 2003; Curti and Faries, 2021; Frampton and Sivakumar, 2022).

2.2.4 Das Merkelzellkarzinom

Das MCC ist ein seltener und aggressiver Hauttumor, der im fortgeschrittenem Alter und mit immunsuppressiven Behandlungen anderer Erkrankungen einhergeht (Tai et al., 2000; Iyer et al., 2014; Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018; DeCaprio et al., 2021). Eine Analyse von über 9000 Patienten des American Joint Committee on Cancer (AJCC) dokumentierte ein Durchschnittsalter von 76 Jahren, während lediglich 12 % der an MCC erkrankten Patienten unter 60 Jahren alt waren (Becker JC et al., 2017). MCC werden durch die klonale Integration des MCPyV-Genoms, oder durch UV induzierte DNA-Schäden aufgrund chronischer Sonneneinstrahlung verursacht (Becker et al., 2017; Harms et al., 2018). In viruspositiver Form wurde ein Zusammenhang zwischen MCC und der Integration des MCPyV, das die Tumorentstehung antreibt, gefunden (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018). In

der virusnegativen Form des MCCs, wurden in Tumorzellen mehrere somatische Mutationen aufgrund UV induzierter DNA-Schäden entdeckt (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018). Das MCC präsentiert sich typischerweise als schnell wachsender, rötlich-livider, kugeliger Knoten mit prall elastischer, glänzender Oberfläche kleineren Durchmessers und eisbergartigem Tiefenwachstumsmuster. Aufgrund dieser hervorstechenden Charaktereigenschaften, ist oftmals schon vor weiteren histologischen Untersuchungen klar, dass es sich um ein MCC handelt. Dennoch ist dieser neuroendokrine Tumor anhand histopathologischer Befunde ebenfalls gut zu charakterisieren. Mit der histopathologischen Diagnose werden somit andere Karzinome, Zysten und chronischen Entzündungen der Haut ausgeschlossen. Des Weiteren lässt sich das MCC auch immunhistochemisch mittels Marker wie Zytokeratin 20 (CK20) gut abgrenzen.

2.2.4.1 Die Risikofaktoren des Merkelzellkarzinoms

Es wurden zwei wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung des MCCs festgestellt. Eine der wichtigsten Ursachen ist die chronische UV Licht-Exposition (Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018). Der zweite zentrale Risikofaktor ist eine Infektion, die von dem MCPyV verursacht wird. Potenziert werden diese Faktoren durch einen hellen Hauttyp, Immunsuppression und ein hohes Alter. (Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018).

Im Vergleich zu UV induzierten und virusnegativen MCC zeigen die viruspositiven Merkelzellkarzinome extrem niedrige Mutationsraten in Tumorzellen (Wong et al., 2015; Harms et al., 2015; Goh et al., 2016; Nghiem et al., 2016). In Tumorzellen der Merkelzellkarzinome wurde eine Inaktivierung der Tumorsuppressor-Gene beobachtet (Feng et al., 2008; Nghiem et al., 2016). Diese Befunde deuten auf eine wichtige Rolle der Tumorsuppressorgene in Hinblick auf die Entstehung und auf die schlechte Prognose des MCCs hin. Die Tumorzellen der Merkelzellkarzinome mit MCPyV exprimieren ein sogenanntes großes T-Antigen, welches die Tumorsuppressorgene Retinoblastom (Rb) und p53 inaktiviert (Feng et al., 2008; Nghiem et al., 2016).

Das MCPyV wurde in 80 % aller Merkelzelltumoren bestätigt, während das MCPyV in 20 % aller Merkelzellkarzinomen nicht nachweisbar war (Feng et al., 2008; Goh et al.,

2016; Becker et al., 2017; Miller et al., 2018). Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass das MCPyV nicht allein als Ursache für die Entstehung des MCC betrachtet werden kann. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass Menschen, die mit dem MCPyV lebenslang infiziert waren, kein Merkelzellkarzinom entwickelt haben. Diese Ergebnisse können darauf hindeuten, dass neben einer MCPyV-Infektion andere Faktoren bei der Entstehung des Merkelzellkarzinoms eine Schlüsselposition spielen können. Neben einer MCPyV-Infektion sind die UV-Exposition, ein abgeschwächtes Immunsystem oder Immunsuppression bekannte Risikofaktoren. Es wurde berichtet, dass die Patienten mit abgeschwächtem Immunsystem (HIV-Infektion, Leukämien) und mit Immunsuppressionsbehandlung (Organtransplantat) ein 15-fach erhöhtes Risiko besitzen, ein MCC zu entwickeln (Wong et al., 2015; Nghiem et al., 2016).

2.2.4.2 Die Diagnose des MCPyV im Merkelzellkarzinom

Die Diagnose vom MCPyV in MCC wird mittels Ergebnissen aus unterschiedlichen molekularbiologischen Methoden gestellt. Dafür werden die Methoden der PCR (Sihto et al., 2009; Katano et al., 2009; Shuda et al., 2009; Rodig et al., 2012), der DNA-Hybridisierung, (Shuda et al., 2009; Rodig et al., 2012), der RNA-Hybridisierung (Matsushita et al., 2014; Wang et al., 2017), der Immunhistochemie (Shuda et al., 2009; Rodig et al., 2012; Matsushita et al., 2014), der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Hagg et al., 2011) und der Next-Generation-Sequencing (Duncavage et al., 2011) durchgeführt. In viruspositiven MCC kodiert das MCPyV-Genom die Onkoproteine Large T (LT) und Small T (ST) (Wendzicki et al., 2015; Harms et al., 2018).

2.2.4.3 Die Behandlung des Merkelzellkarzinoms

Die Therapie des MCCs wird in Abhängigkeit vom Tumorstadium durchgeführt. Die Methoden der Therapie des MCC umfassen die chirurgische Exzision, Lymphknotendissektion, Strahlentherapie, Chemotherapie und Immuntherapie (Lebbe et al., 2015; Bichakjian et al., 2018; Harms et al., 2018; DeCaprio et al., 2021).

Chirurgische Exzision

Die chirurgische Exzision stellt bei operablen Tumoren die Therapie der Wahl dar. Aufgrund des hohen Risikos eines Lokalrezidivs bei MCC sollte die chirurgische Exzision mit der vollständigen Exstirpation des Tumors bei der ersten Resektion durchgeführt werden. Mit jeder Resektion geht obligat eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) einher. Die Entscheidung zur SLNB wird durch die Tatsache unterstützt, dass bei Erstdiagnose bereits 30 Prozent der Fälle mit lokoregionalen Lymphknotenmetastasen assoziiert sind (Perez et al., 2018). Bei MCC wird eine vollständige Tumorentfernung mit einem Sicherheitsabstand durchgeführt. (O'Connor et al., 1997; Pennington and Leffel, 2005; Lebbe et al., 2015; Bichakjian et al., 2018).

Lymphknotendisektion

Im Falle eines positiven Lymphknotenbefalls beim MCC ist die bevorzugte Behandlung eine regionale Lymphknotendisektion. Wie bereits erwähnt, empfiehlt sich aufgrund der frühen Neigung zur Metastasierung bei klinisch nicht diagnostizierbarer lokoregionärer Metastasierung eine Biopsie des Wächterlymphknotens. Falls histologisch ein Befall vorliegt, erfolgt eine komplette Lymphknotendisektion. Die Lymphknotendisektion senkt die regionalen Rezidivraten und verbessert das Überleben der Patienten erheblich (Allen et al., 1999; Kokoska et al., 1997; Messina et al., 1997; Hill et al., 1999). Ein Staging wird mittels bildgebender Verfahren in Form von Röntgen, CT, MRT, Sonographie und Szintigraphie erstellt.

Strahlentherapie

Das MCC birgt ein hohes Risiko eines Lokalrezidivs. Bei 30 % der Patienten finden sich bereits bei Diagnosestellung lokoregionale Lymphknotenmetastasen (Becker JC et al., 2017). Die postoperative Bestrahlung, die an der Primärstelle des Tumorbettes oder an regional befallenen Lymphknoten durchgeführt werden sollte, reduziert die Rezidive (Lewis et al., 2006) und verlängert die Überlebenszeit (Jabbour et al., 2007) der Patienten. Das MCC zeigt sich als strahlensensitiv. Demnach sollte adjuvant in

jedem Fall eine Radiatio des Primarius unter Einbeziehung der ersten freien Lymphknotenstationen erfolgen.

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist mit oder ohne Operation und/oder Strahlentherapie nur bei Fernmetastasen im Stadium IV (M1) indiziert (Voog et al., 1999; Tai et al., 2000; Lebbe et al., 2015; Bichakjian et al., 2018). Bei metastasierten MCC kann eine Mono- oder Polychemotherapie eingesetzt werden (Lebbe et al., 2015; Bichakjian et al., 2018). Therapieformen wie die Chemotherapie haben zwar eine sensitive, jedoch keine kurative Wirkung auf das MCC.

Immuntherapie

Bei diesen Arzneistoffen handelt es sich um monoklonale IgG1-Antikörper. Da die beiden Formen des MCC immunogen sind, hat sich bei der Behandlung von Patienten mit metastasierendem MCC die Hemmung des Immun-Checkpoints Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) - Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) mittels monoklonaler Antikörper als sehr wirksam erwiesen (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018). Bei Verbindung von Rezeptor und Ligand folgt eine Hemmung von CD8+-T-Zellen und somit die Hemmung einer Immunabwehr. Beispielsweise Avelumab, in Form einer Immuntherapie, bezweckt eine Aufhebung der Hemmung durch Unterbindung einer Rezeptor-/ Liganden Interaktion. Somit potenziert es eine CD8+-T-Zell induzierte Immunantwort. Infolgedessen wird gezielt Einfluss auf die Kommunikation zwischen Tumorzellen und T-Zellen genommen, welche eine verbesserte Erkennung der Tumorzellen durch das Immunsystem zur Folge hat. In Studien wurde jedoch festgestellt, dass nicht alle Patienten dauerhaft auf die Immuntherapie ansprechen (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018).

2.2.4.3 Die Prognose des Merkelzellkarzinoms

Beim MCC liegt die fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die nur einen Lymphknotenbefall zeigen, bei 39 % und von Patienten mit einer Fernmetastasierung, lediglich bei 18 % (Lemos et al., 2010; Verhaegen et al., 2015). Verglichen mit MCPyV-

positiven Patienten weisen MCPyV-negative Patienten einen signifikant schwereren Krankheitsverlauf auf. Die Prognose der MCPyV-negativen MCC-Patienten zeigt sich klinisch weitaus aggressiver (Moshiri et al., Nghiem et al., 2016).

Der Immunitätsstatus der Patienten mit Merkelzellkarzinom, spielt eine entscheidende Rolle bei der Prognose der Therapie des MCCs. Patienten, die mit immunsupprimierten Medikamenten behandelt werden, haben eine schlechtere Prognose als diejenigen, die keine Immunsuppression erhalten (Paulson et al., 2013; Nghiem et al., 2016). Im Vergleich zu viruspositiven MCC präsentieren Zellen der UV-induzierten MCPyV-negativen MCC eine 100-fach höhere Mutationsrate (Wong et al., 2015; Harms et al., 2015; Goh et al., 2016; Nghiem et al., 2016). Daher zeigen diese Patienten eine gute Prognose nach entsprechender Therapie des MCCs. Patienten, die ein MCC mit MCPyV haben, produzieren MCPyV-T-Antigen-spezifische T-Zellen und Antikörper, die mit dem Fortschreiten des Tumors zunehmen, jedoch nach einer wirksamen Therapie abnehmen (Iyer et al., 2011; Afanasiev et al., 2013; Paulson et al., 2010; Dowlatshahi et al., 2013).

Die ST- und LT-Antigene von MCPyV scheinen in der Prognose von viruspositiven MCC eine wichtige Rolle zu spielen. Eine Herunterregulierung der LT- oder ST-Expression kann die Lebensfähigkeit und das Wachstum von MCPyV-positiven MCC beeinträchtigen (Houben et al., 2010; Houben et al., 2012; Shuda et al., 2014). Es gibt jedoch bei 20 % der MCC keine Hinweise auf eine klonale virale Integration oder LT- und ST-Expression viraler Onkoproteine, was darauf hindeutet, dass diese Tumore MCPyV-negativ sind (Feng et al., 2008).

2.3 Die Kombination von MCC mit präkanzerösen Läsionen und anderen Hauttumoren

Bei dem Begriff Kollisionstumor geht es um zwei oder mehrere unterschiedliche Tumore, die im selben Patienten in gleicher Region vorkommen und ineinander wachsen. Diese unterschiedlichen Tumoren können jedoch histopathologisch in derselben Region scharf voneinander abgegrenzt werden. In mehreren Fällen der humanen Haut wurden Kollisionstumoren histopathologisch und klinisch dargestellt (Thompson, 2002; Papa et al., 2006; McGregor et al., 2008; Borneo and Deng, 2013; Mancebo et al., 2015; Feller et al., 2016). MCC zeigen auch mit anderen Tumoren eine

Kombination (Gomez et al., 1983; Skelton et al., 1997; Iacocca et al., 1998; Ogawa et al., 2020). Es wurde berichtet, dass MCC mit einer Histopathologie von squamösen Epithelveränderungen öfters assoziiert sind (Skelton et al., 1997). Über eine Kombination von MCC mit SCC wurde auch berichtet (Gomez et al., 1983; Iacocca et al., 1998).

In einer retrospektiven klinischen Studie wurde von 136 MCC Patienten in elf Fällen eine Kombination mit intraepidermalen Karzinomen (8 %), in zwei Fällen mit aktinischen Keratosen (1,5 %), in 14 Fällen mit SCC (10 %) und in einem Fall mit BCC (0,7 %) festgestellt (Ogawa et al., 2020). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass MCC im Vergleich zu den BCC und Melanomen mit einer höheren signifikanten Kombination mit SCC vorkommen können (Ogawa et al., 2020).

2.4 Die Stammzellen der Haut unter physiologischen und tumoralen Bedingungen

2.4.1 Die Stammzellen der Haut unter physiologischen Bedingungen

Die Haut von Säugetieren ist ein geschichtetes Epithel, das aus der interfollikulären Epidermis, Haarfollikeln, Talgdrüsen und Schweißdrüsen besteht (Blanpain and Fuchs, 2006; Blanpain and Fuchs, 2009; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Die interfollikuläre Epidermis besteht aus Schichten von Keratinozyten, die sich von basaler Zellschicht zur oberen Zellschicht der Epidermis in unterschiedlichen Differenzierungen befinden. In der interfollikulären Epidermis befinden sich proliferierende epidermale basale Stammzellen. Wenn die basalen Stammzellen in die terminale Differenzierung übergehen, verlassen diese ihren Zellzyklus, wandern in obere Schichten der Epidermis ein und differenzieren während der Wanderung zu Keratinozyten in den suprabasalen Zellschichten, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum (Abb. 1) (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018; Fuchs and Blau, 2020). Die Basalzellschicht enthält auch Melanozyten (Abb. 1), die die Pigmentierung der Haut steuern, und Merkelzellen (Abb. 1), die die Berührungen wahrnehmen und diese Impulse mit einem synaptischen Kontakt auf A-beta Axonen weitergeben. Über der Basalzellschicht befindet sich das keratinbildende Stratum Spinosum. Die reifen Keratinozyten tragen zur Wasserfestigkeit der Haut bei und

bilden das Stratum Granulosum. Stratum Lucidum und Stratum Corneum bestehen hauptsächlich aus abgestorbenen Keratinozyten und verhindern den Wasserverslust des Körpers. Vorläuferzellen der Epidermis können in der Lage sein, sich sowohl aus Haarfollikeln als auch aus der interfollikulären Epidermis zu differenzieren (Clayton et al., 2007; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

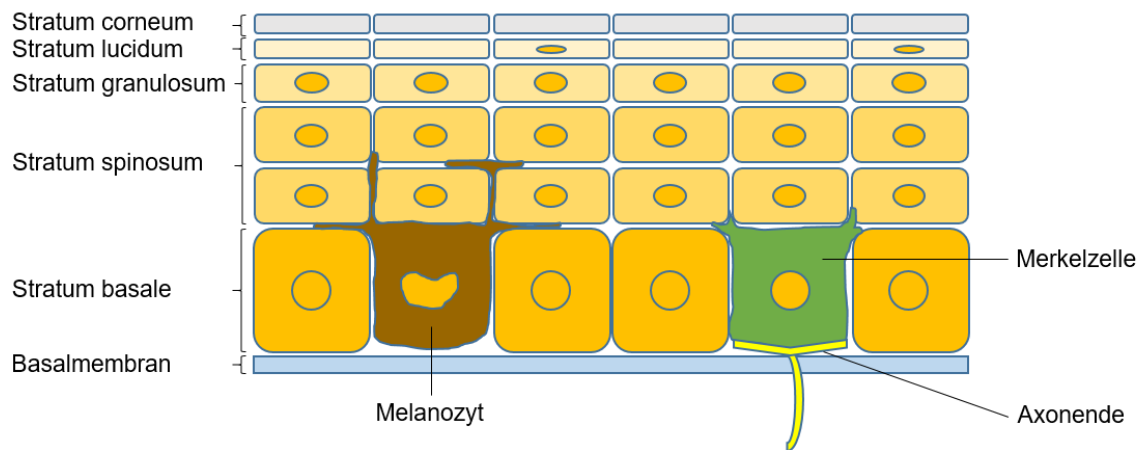


Abb. 1. Die Darstellung der adulten Epidermis (mod. aus Sánchez-Danés and Blanpain, 2018 und Fuchs and Blau, 2020).

Haarfollikel enthalten die unterschiedlichen Stammzellen, die sich in Bulge, Infundibulum, Isthmus und in Talgdrüsen befinden und über einen eigenen Pool von Stammzeleigenschaften verfügen (Abb. 2) (Blanpain and Fuchs, 2009; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Die verschiedenen Hautkompartimente werden unter physiologischen Bedingungen durch einen eigenen Pool von Stammzellen mit eingeschränkter Abstammung im Gleichgewicht gehalten (Jensen et al., 2009; Page et al., 2013; Ge et al., 2017; Rognoni and Watt, 2018; Mesa et al., 2018; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Bei einer Wundheilung erlangen jedoch die Haarfollikel und Infundibulum-Stammzellen die Plastizität aktiv zu werden, um als Vorläuferzellen in die verletzte Region einzuwandern und sich zu suprabasalen Zellen der Interfollikular-Epithelzellen zu differenzieren (Ito et al., 2005; Levy et al., 2009; Page et al., 2013; Ge et al., 2017). Die Stammzellplastizität tritt vorübergehend bei Wunden auf, während die Stammzellplastizität bei Tumoren bestehen bleibt (Ge et al., 2017). Bei diesen Prozessen können die Transkriptionsfaktoren, deren onkogene Aktivierung die Tumoren von Wunden unterscheiden kann, eine wichtige Rolle spielen (Ge et al., 2017).

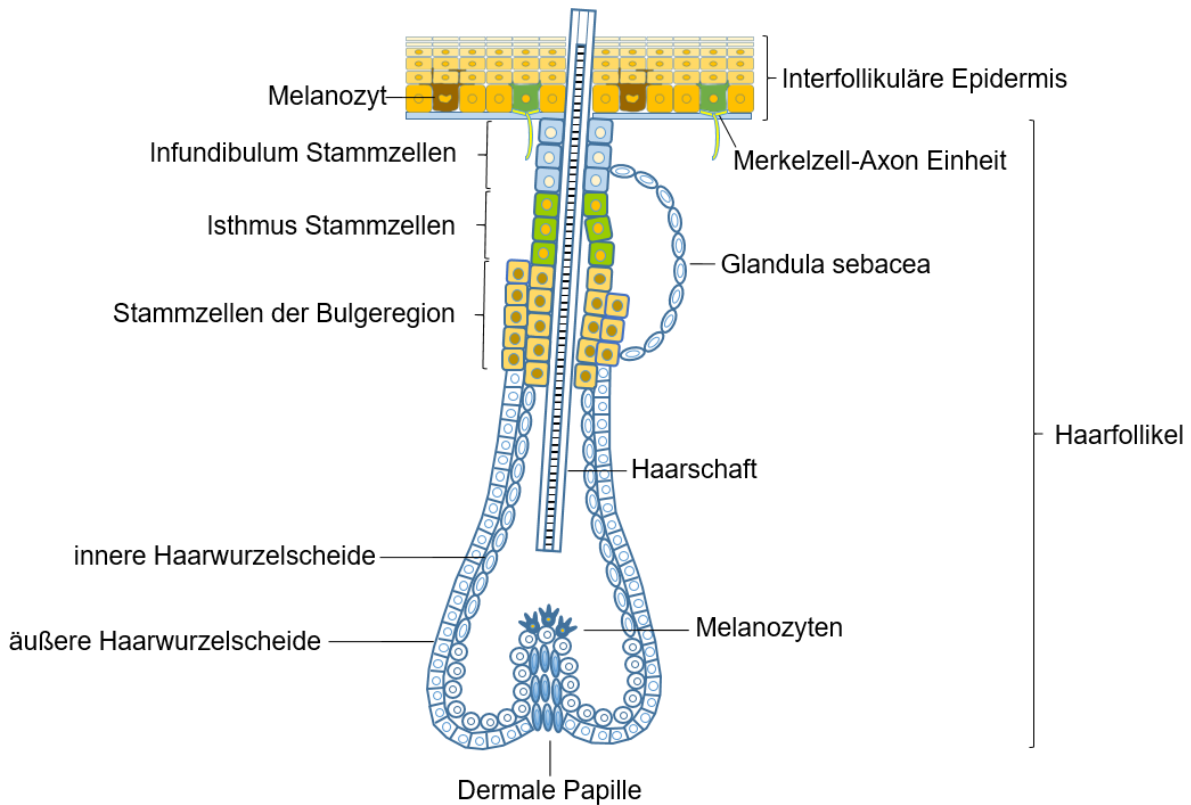


Abb. 2. Die Darstellung der Stammzellen in der adulten, behaarten Haut (mod. aus Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

2.4.2 Die Tumorstammzellen der Haut (BCC, SCC, Melanom und MCC)

Die Stammzelle eines Tumors wird als die Zelle definiert, die nach exogenen und endogenen Faktoren eine genetische Veränderung bekommt, unkontrolliert geteilt zu werden (Visvader, 2011; Clarke and Fuller, 2006). Die neoplastische Teilung der Tumorstammzellen wird durch Mutationen angetrieben. Diese Mutationen können in unangemessener Weise Signalwege, die die Selbsterneuerung normaler Stammzellen fördern, aktivieren (Jacob et al., 2012; Flaherty et al., 2012). In einigen Fällen können Krebsstammzellen aus der mutierten Umwandlung normaler Stammzellen entstehen (Pardal and Clarke, 2003; Clarke and Fuller, 2006). In der Haut der Mäuse wurden durch die Anwendung der Klonalanalyse die Vorläuferzellen der interfollikulären Epidermis und des oberen Infundibulums als Ursprungszellen des BCCs gefunden (Youssef et al., 2010; Sellheyer, 2011; Tilling and Moll, 2012). Es wurde berichtet, dass SCC sich aus Stammzellen der interfollikulären Epidermis und des Haarfollikels entwickeln können (White et al., 2011; Lapouge et al., 2011; Tilling and Moll, 2012; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Die Melanozyten, die durch UV-Licht-Exposition

ein Melanom entwickeln, entstammen embryonal der Neuralleiste (Kulesa et al., 2013). Die Melanomzellen in der Haut zeigen während der Tumorentstehung die Migrationprogramme der Melanozyten, die sie in der Neuralleiste während der embryonalen Entwicklung und Differenzierung haben (Boiko et al., 2010; Civenni et al., 2011; Kulesa et al., 2013; Belote et al., 2021). Trotz zahlreicher molekularbiologischer Untersuchungen mit zellspezifischen Knockout- und transgenen Mäusen sind die Tumorstammzellen von MCC bisher nicht endgültig geklärt (Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017).

2.5 Die Problemdarstellung und Fragestellung der Studie

Tumorzellen können innerhalb eines Tumors unterschiedlich auf die Strahlentherapie und Chemotherapeutika ansprechen. Diese klinische Tatsache kann mit der intratumoralen Heterogenität der Tumorzellen erklärt werden (Leemans et al., 2018). Die klinische Bedeutung des Konzepts der Tumorstammzellen bei MCC ist nach wie vor unklar, da die Tumorstammzellen des MCCs in der Haut unbekannt sind.

Die Aufrechterhaltung und Reparatur vieler adulter Gewebe wird durch Stammzellen gewährleistet (Visvader and Lindeman, 2008; Beck and Blanpain, 2013). Ein Tumor entsteht aus einer normalen Zelle, die durch genetische Mutationen eine tumorigene Transformation bekommt (Rycaj and Tang, 2015). Diese transformierte Zelle ist die Ursprungszelle für den Tumor. Im Gegensatz dazu wird ein Tumor von bestimmten Subpopulationen der Tumorzellen, die als Tumorstammzellen bezeichnet werden, aufrechterhalten (Visvader and Lindeman, 2008; Rycaj and Tang, 2015). Eine verbleibende Tumorstammzelle, die nach der Behandlung vom Tumor in ihrer Umgebung nicht abgetötet wurde, besitzt die Fähigkeit, ein Tumorrezidiv zu verursachen (Clarke et al., 2006; Baumann et al., 2008). Tumorstammzellen haben in vielen Fällen Resistenzen gegen die Chemotherapie und Strahlentherapie, was das Wiederauftreten von Tumoren auch viele Jahre nach der Therapiebeendigung erklären kann (Eramo et al., 2006; Baumann et al., 2008; Colak and Medema, 2014).

Die neuroendokrine Natur und der merkelzell-ähnliche Phänotyp der Tumorzellen von MCC können zur vermeintlichen Annahme führen, dass das MCC aus der Umwandlung von Stamm- oder Vorläuferzellen der Merkelzelle entstehen könnte

(Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017). (Morrison et al., 2009; Woo et al., 2010). Zahlreiche Studien deuten an, dass die Stammzellen der MCC eine komplexe Heterogenität haben und mit der Ausnahme einiger Zellmarker, die in Merkelzellen und in Tumorzellen der MCC exprimiert werden, weder einen ähnlichen Phänotyp, noch, das Verhalten der Merkelzellen zeigen (Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017). Darüber hinaus konnte die Hypothese nicht unterstützt werden, dass MCC aus den normalen Merkelzellen in der Basalzellschicht der Epidermis abstammen könnten, da normale Merkelzellen terminal differenziert sind und daher nicht in der Lage sind, sich zu teilen (Moll et al., 1996; Tilling and Moll, 2012). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Merkelzellen die Ursprungszelle von MCC sein können (Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017). Es wurde auch diskutiert, dass Prä-B-Zellen, Pro-B-Zellen (Zur Hausen et al., 2013) oder dermale Fibroblasten (Tilling et al., 2014) die Stammzellen des MCCs sein können. Trotz dieser Daten ist die Tumorstammzelllinie des MCCs unbekannt und bleibt zu klären (Tilling and Moll, 2012; Becker et al., 2017).

2.5.1 Die Fragestellungen der Studie

Die Ganz-Exom-Sequenzierung von kombinierten SCC und Polyomavirus-negativem MCC zeigten viele Mutationen, die SCC und MCC gemeinsam haben, was auf eine gemeinsame Abstammung und damit auf einen keratinozytären Ursprung der MCCs hinweisen kann (Kervarrec et al., 2021; Tsai, 2022). Die Kollision von Tumoren aus bekannten und unbekanntem Stammzellen kann über den Ursprung der Tumorstammzellen wichtige Informationen liefern (Tsai, 2022; Kervarrec et al., 2021). Die präkanzerösen Läsionen, die zur Bildung von MCC führen, sind nicht bekannt. Beim gemeinsamen Vorkommen der MCC mit anderen Hauttumoren wurde nicht geklärt, ob MCC in einer Kombination mit bestimmten Hauttumoren vorkommen kann. Die Kombination der MCC mit bestimmten präkanzerösen Läsionen (aktinische Hyperkeratose) und anderen Hauttumoren (Melanom, BCC, SCC), bei denen Tumorstammzellen charakterisiert sind, können uns zur Hypothese führen, dass MCC auch aus diesen Stammzellen abstammen können.

3 Material und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden die Anamnese- und die Behandlungsdaten von 42 Patienten, die zwischen 2003 und 2021 mit der Diagnose eines MCCs in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der JG-Universität Mainz behandelt wurden, analysiert. Die anonymisierten Daten wurden zentral gesammelt und die statistischen Analysen wurden unter Beratung des statistischen Instituts durchgeführt. Der primäre akademische Prüfer hatte Zugang zu allen Daten und bürgte für die Vollständigkeit und Genauigkeit der berichteten Daten und der Analysen.

Es wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Gibt es eine Kombination zwischen präkanzerösen Läsionen und MCC?
2. Besteht eine Kombination von MCC mit präkanzerösen Läsionen und anderen Hauttumoren (BCC, SCC, Melanom)?
3. Gibt es eine relevante Kombination von MCC und BCC/ SCC/ Melanom?

3.1 Erhebungsverfahren

Um eine valide statistische Analyse von Patienten mit MCC durchzuführen, wurden ausschließlich relevante Diagnosedaten ausgewählt. Die Auswahl der Variablen erfolgte unter Berücksichtigung der Limitationen, um eine ausreichende Aussagekraft für Analysen zu gewährleisten.

Folgende Variablen wurden für die Studie festgelegt:

- Alter
- Geschlecht
- Ort und Seite der Läsion
- Vorstellungsgrund und –zeit
- Tumordicke
- Tumordurchmesser
- Chirurgische Rekonstruktion

- Rezidive
- Metastasen
- Lymphknotenbeteiligung
- Histopathologisch bestätigte präkanzeröse Läsionen
- Histopathologisch bestätigte Tumore der Haut (MCC, BCC, SCC, Melanom)
- Nachbeobachtung

Folgende Variablen wurden untersucht, jedoch aufgrund geringer oder fehlender Fallzahlen nicht festgelegt:

- Suchtverhalten (Alkohol und Nikotin)
- Diabetes
- Systemische Erkrankungen
- Tumorrisikofaktoren
- Klinisches Erscheinungsbild des MCCs
- Herkunft
- Virusstatus des MCPyV

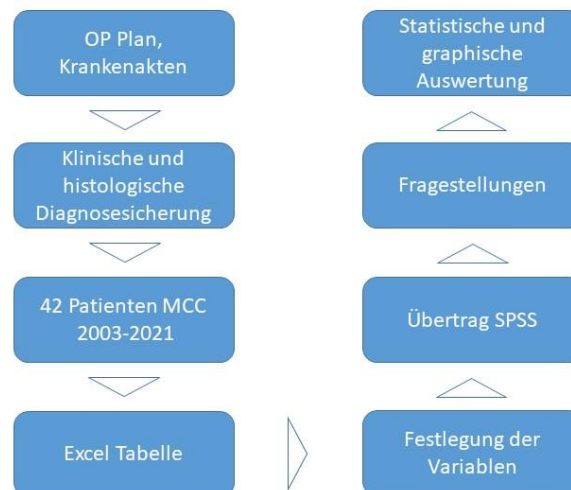


Abb. 3. Diagramm des Erhebungsverfahrens.

3.2 Die Kriterien der Diagnose zur Auswertung der Patientendaten

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Patientendaten wurden anhand stationärer Aufnahmen und Operationen über die digitale, klinikinterne Patientendatenbank („SAP“ der Klinik und Poliklinik für Kiefer-, Mund- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz) retrospektiv mit der Diagnose von MCC erfasst. Diese Patienten wurden über den Operationsplan im Zeitraum der Jahre von 2003 bis zum 2021 selektiert und weitere Informationen bezüglich Anamnese, Arztbriefen und Operations- und Histologieberichten entnommen (Abb. 3). Die erfassten Patientendaten wurden gesammelt und in einer angefertigten Excel-Tabelle übertragen. Relevante Aspekte der Fragestellungen wurden separat zusammengefasst.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten der Excel-Tabelle wurden in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 27 überführt, um eine Auswertung der erfassten Daten der Patienten in Form tabellarischer und graphischer Darstellungen zu ermöglichen. Etwaige Häufigkeiten und Verteilungsmerkmale sollten somit detektiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie und tumorspezifische Daten

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 42 Patienten analysiert. Von diesen Patienten waren 29 Patienten weiblich (69 %) und 13 (31 %) männlich (Abb. 4). Somit waren mehr als doppelt so viele der Patienten, die an einem MCC erkrankten, weiblich. Das MCC trat in den ausgewerteten Patienten in einer Altersspanne zwischen 57 und 92 Jahren auf. Dies entspricht einem Mittelwert von $76,9 \pm 6,9$ Jahren.

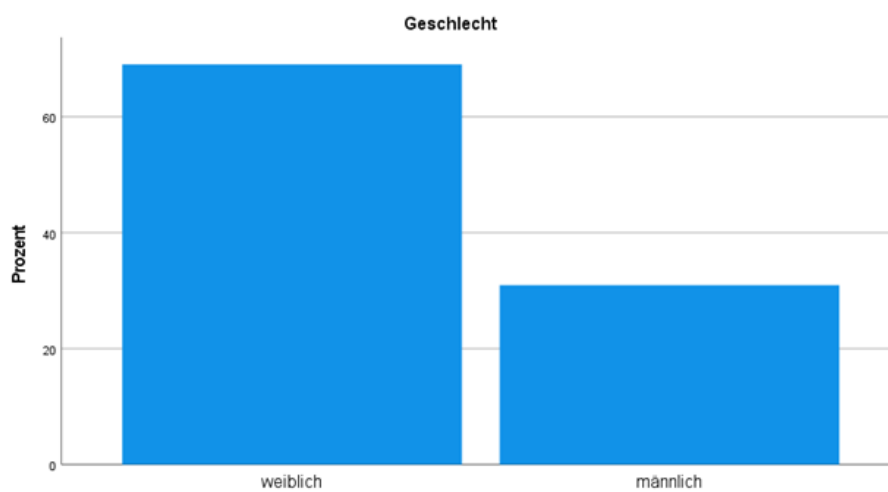


Abb. 4. Geschlechterverteilung der MCC-Patienten.

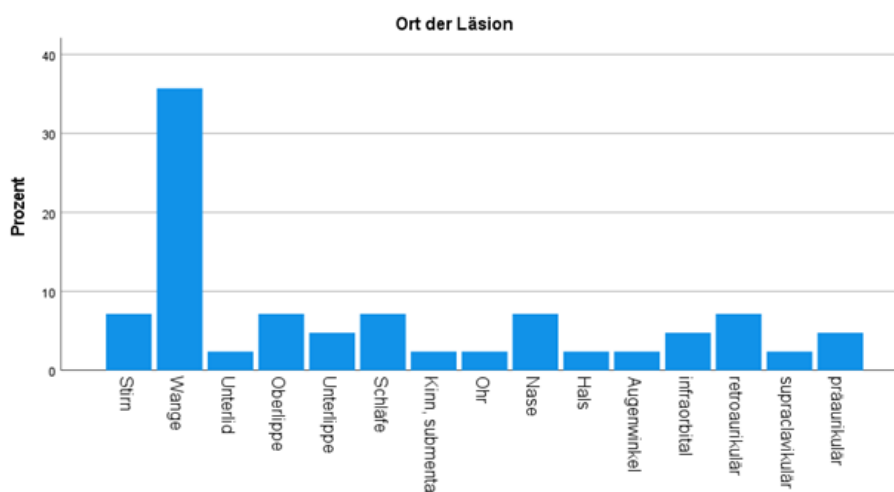


Abb. 5. Tumorlokalisierung des MCCs.

Die häufigste Lokalisation für das MCC war die Wange (35,7 %), gefolgt vom Lippenbereich (11,9 %), Stirn (7,1 %), Schläfe (7,1 %) und Nase (7,1 %) traten gleich häufig auf. (Abb. 5).

Die Dimension des MCC- Tumors					
Tumordicke (mm)	Häufigkeit (N)	Prozent (%)	Tumordurchmesser (mm)	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
3,2	4	9,5	6	1	2,4
4,2	1	2,4	15	1	2,4
5,5	1	2,4	20	1	2,4
7,0	1	2,4	24	1	2,4
7,5	1	2,4	26	2	4,8
8,0	1	2,4	35	1	2,4
9,0	1	2,4			
13,0	2	2,4			
17,0	1	2,4			

Tab. 1. Tumordicke und Tumordurchmesser der behandelten MCC- Fälle.

Der Tumordurchmesser betrug im Schnitt 7,5 mm und die Dicke 21,7 mm. Die Tumordicke zeigt eine Spanne von 3,2 mm bis zu 17,0 mm (Tab. 1). Betrachtet man den Tumordurchmesser der behandelten MCC- Fälle beläuft sich das gemessene Intervall zwischen sechs und 35 mm (Tab. 1). Der Patient, der gleichzeitig nicht nur den größten Durchmesser, sondern auch die dickste Dicke eines MCCs aufwies, zeigte zusätzlich eine Fernmetastasierung und verstarb. Ebenfalls verstarben ein weiterer Patient mit dem zweitgrößten Tumordurchmesser und ein Patient mit der durchschnittlich zweitgrößten Tumordicke.

4.2 Die Art der Rekonstruktion

Art der Rekonstruktion		
	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Esser-Rotation	15	35,7
Plastische Deckung nicht näher bezeichnet	8	19,0
Wundnaht	6	14,3
Verschiebelappen	4	9,5
Aufwändige Rekonstruktion	4	9,5
Vollhaut	2	4,8
Nasolabiallappen	1	2,4
Transpositionsflappen	1	2,4
Spalthaut	1	2,4

Tab. 2. Der Wundverschluss bei chirurgischen Behandlungen des MCCs.

In Abhängigkeit der Defektanatomie in Bezug auf Größe, Tiefe, beteiligte Nachbarstrukturen und Ästhetik des zu deckenden Areals erfolgte die Wundversorgung. Zur Defektdeckung war in 15 Fällen (35,7 %) die Esser-Rotation die Methode der Wahl (Tab. 2). Eine primäre Dehnungsplastik erfolgte in sechs Fällen (14,3 %). In vier Fällen (9,5 %) erfolgte die abschließende Deckung mittels Verschiebelappen.

4.3 Die primären Vorstellungsgründe und das Zeitintervall bis zur ärztlichen Konsultation

Das optisch veränderte Erscheinungsbild war mit Abstand bei 29 Patienten (69 %) der häufigste Grund für die primäre ärztliche Konsultation (Abb. 6). Elf Patienten (26,2 %) wurden nach vorangegangener Exzision mit der Bitte um Nachresektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand an die Klinik überwiesen und zwei (4,8 %) der 42 Patienten stellten sich aufgrund eines Rezidivs vor. In der Regel verstrichen beim beschriebenen Patientenkollektiv vier bis 20 Wochen bis zur Vorstellung in der Hautklinik oder der MKG.

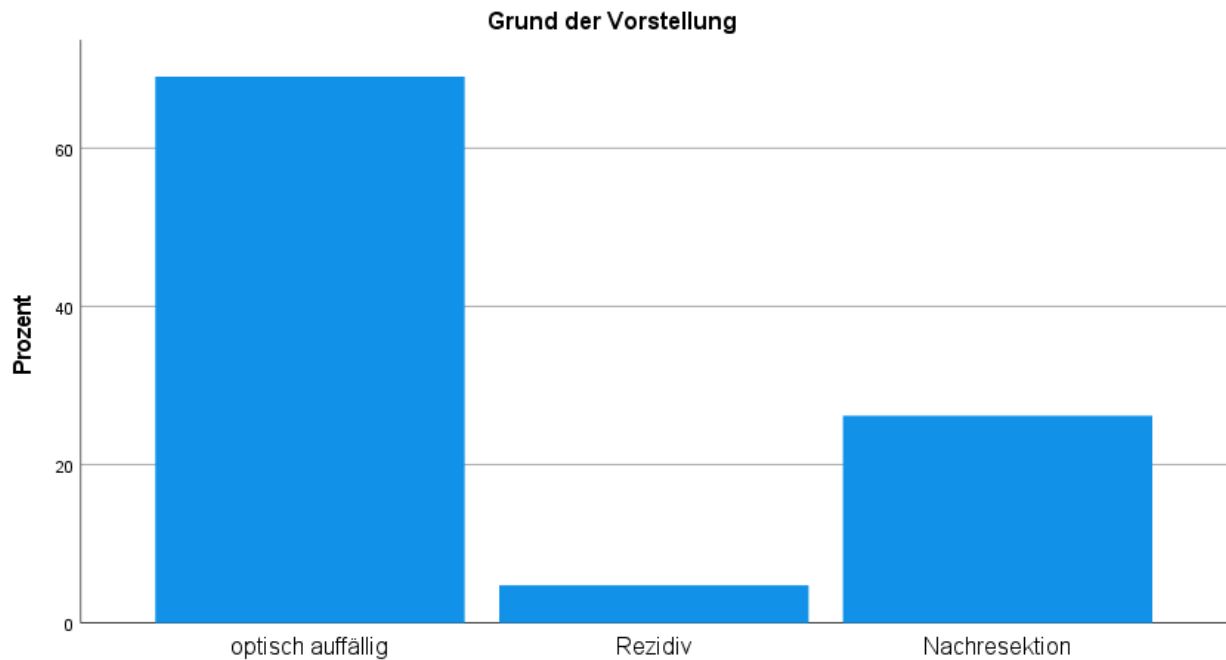


Abb. 6. Der Grund der Vorstellung.

4.4 Die Häufigkeiten einer adjuvanten Radiatio, von Metastasen, Rezidiven und die Nachbeobachtung der behandelten MCC- Fälle

In vier Fällen war ein Rezidiv der Vorstellungsgrund. Bei 14 Patienten lag beim Primärstaging bereits eine Metastase in Lymphknoten oder weiteren Organen (hauptsächlich Haut-, Lebermetastasen) vor. Nach Diagnosestellung und erfolgter Operation wurden rund 70% der Patienten mit einer Dosis von 50-60 Gy bestrahlt. Sieben Patienten lehnten eine Bestrahlung ab oder unterbrachen sie. Unter diesen sieben Patienten befand sich bis zum untersuchten Zeitpunkt kein verstorbener Patient, jedoch in zwei Fällen Metastasen. Insgesamt zeigten neun Patienten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv des MCCs – sowohl in Form eines Lokalrezidivs als auch in Form einer Fernmetastasierung. In zehn bekannten Fällen verstarben die Patienten im Verlauf. Drei von zehn Patienten verstarben mit Metastasen und vier von zehn weiteren Patienten verstarben mit einem Rezidiv. Drei Patienten verstarben ohne eine zugrundeliegende Metastasierung oder vorliegende Rezidive. Zeitliche Angabe zur Überlebenszeit existieren lediglich bei fünf Patienten. Hierbei konnte ein Zeitraum zwischen drei und 19 Monaten erfasst werden.

4.5 Tumoranamnese bei MCC-Patienten

Bei 18 Patienten wurden vor Diagnosestellung des MCCs keine anderen Tumore diagnostiziert. 13 Patienten hatten vorherige Tumore im Kopf-Hals-Bereich Tumore anderer Entitäten (Abb. 7). Sowohl im Kopf-Hals-Bereich als auch in anderen Regionen wurden bei vier Patienten Tumore diagnostiziert. In vier Fällen wurde über Tumore außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs berichtet. In drei Fällen waren keinen Daten für die Patienten zu finden (Abb. 7). Somit erlitten 21 Patienten, demnach 50 Prozent des beschriebenen Patientenkollektivs, bereits vor dem MCC andere Tumorerkrankungen.

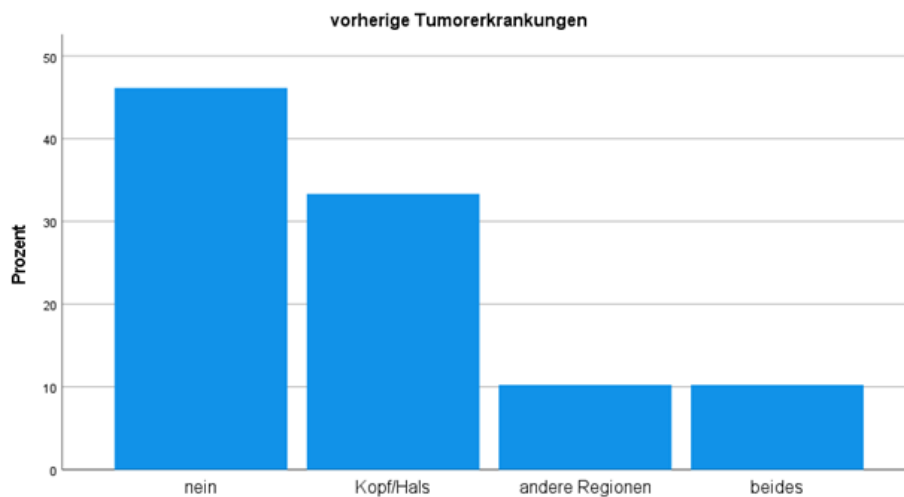


Abb. 7. Die Bereiche vorher aufgetretener Tumorerkrankungen.

4.6 Die Art und die Häufigkeit der präkanzerösen Läsionen bei MCC-Patienten

In 15 von 42 Fällen (35,7%) lag eine präkanzeröse Läsion in Form einer aktinischen Keratose vor (Abb. 8). Somit wird über eine potentielle Entartungsneigung der präkanzerösen Läsionen der MCC Fälle diskutiert.

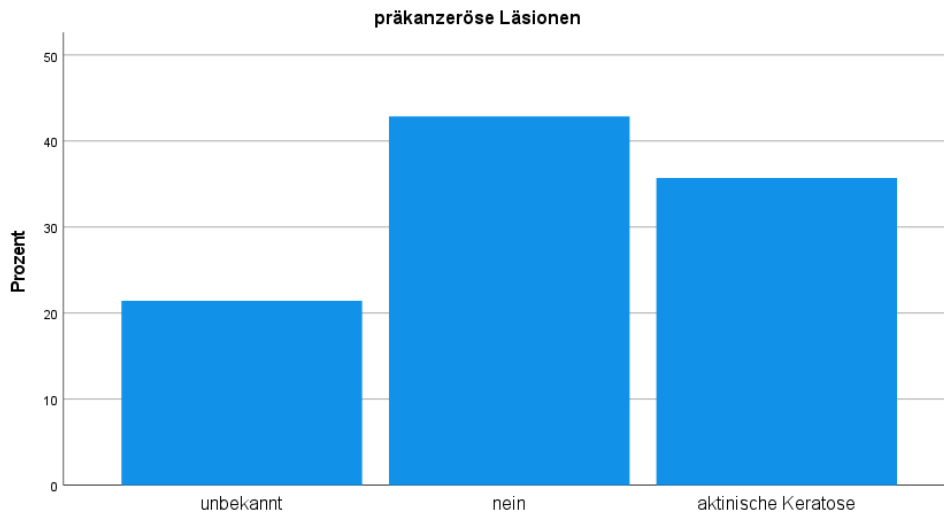


Abb. 8. Das Auftreten von präkanzerösen Läsionen beim erfassten Patientenkollektiv erkrankt an MCC.

4.7 Die Kombination der Hauttumoren (BCC, SCC, Melanom) mit MCC

In 26 Fällen (26/42; 61,9 %) präsentierte sich das MCC als alleiniger Hauttumor, während 38,1 % der dokumentierten Fälle eine Kombination mit anderen Hauttumoren zeigten (Abb. 9). Bei neun Patienten (9/42; 21,4 %) trat im Vorfeld ein BCC auf, während vor Diagnosestellung des MCC in drei Fällen (3/42; 7,1 %) sowohl ein BCC als auch ein SCC diagnostiziert wurde (Abb. 9). In zwei Fällen (2/42; 4,8 %) zeigte das MCC eine Kombination mit einem SCC (Abb. 9). Eine weitere Verbindung bestand bei zwei anderen MCC-Patienten (2/42; 4,8 %) mit einem Melanom (Abb. 9).

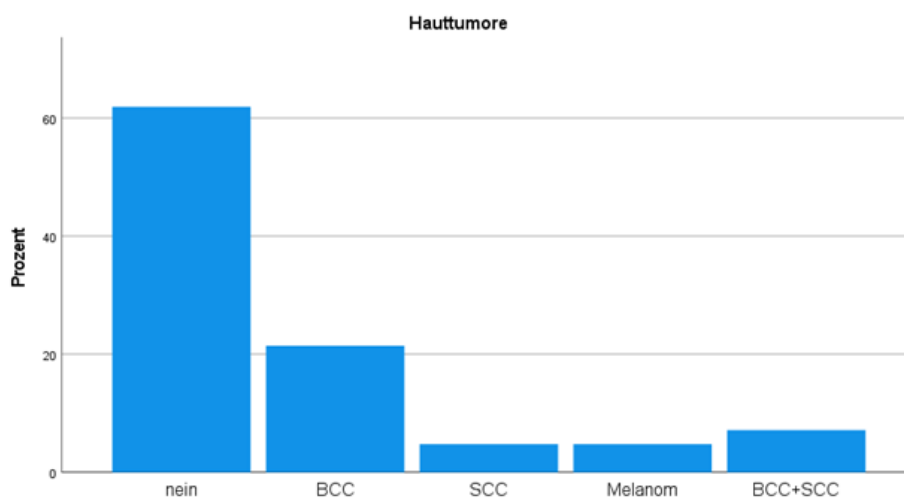


Abb. 9. Die Häufigkeit der Hauttumore (Melanom, BCC, SCC), die neben dem MCC diagnostiziert wurden.

Baseline		
	weiblich	männlich
Geschlecht-(N)	29	13
Alter- Jahre		
Mittelwert	75,90	79,23
Spanne	57-92	71-86
Präkanzeröse Läsionen- (N)		
Aktinische Keratose	8	7
Tumortyp neben MCC- (N)		
Melanom	2	0
BCC	5	4
SCC	2	0
BCC+SCC	0	3

Tab. 3. Geschlecht, Alter, präkanzeröse Läsion und Tumortypen neben dem MCC.

Von 42 Patienten wiesen 16 Patienten weitere Hauttumore und 15 Patienten präkanzeröse Läsionen auf. Bis auf vier Patienten wiesen alle mit einer präkanzerösen Läsion einen weiteren Hauttumor neben dem MCC auf. 26 Patienten zeigten keinen weiteren Hauttumor und 27 keine präkanzeröse Läsion (Abb. 10).

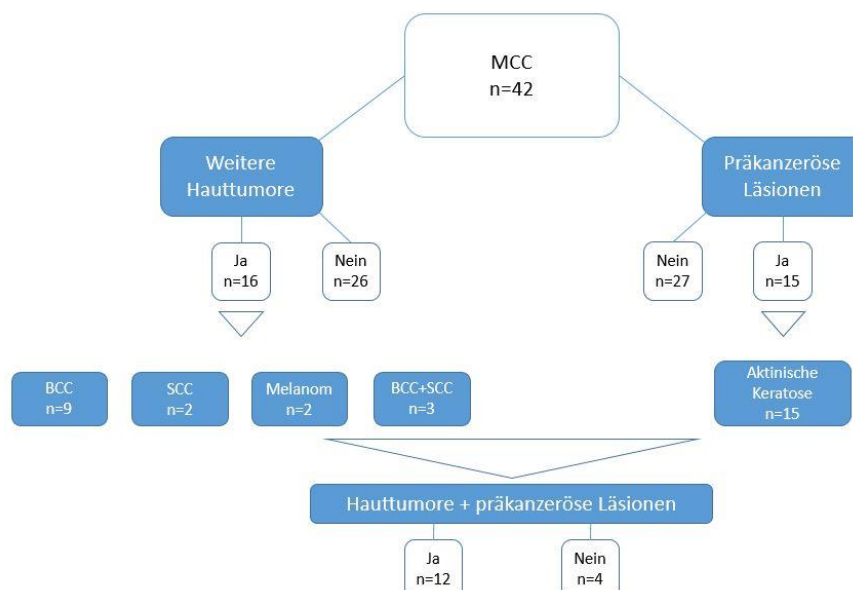


Abb. 10. Flowchart zur Korrelation im Auftreten von Hauttumoren und präkanzerösen Läsionen.

5 Diskussion

Im Zeitraum der Jahre 2003 bis 2021 wurden in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz 42 Patienten mit der klinisch und histologisch gesicherten Diagnose eines MCCs vorgestellt.

Das erfasste Patientenkollektiv setzt sich aus 29 weiblichen und 13 männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76,9 Jahren zusammen. Betrachtet man die Tumoranamnese der an MCC erkrankten Patienten, finden sich in 16 Fällen Kombinationen mit BCC, bzw. SCC oder Melanomen.

Die Art der Zellen, aus denen ein Tumor entsteht, kann die Differenzierungsmerkmale und die Aggressivität von Tumoren bestimmen (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Tumore, die aus Vorläuferzellen hervorgehen, können eine auf die Zelllinie beschränkte Differenzierung zeigen, während Tumore, die aus Stammzellen hervorgehen, eine multipotente Differenzierung besitzen können (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018). Die Identifizierung der Tumorstammzellen kann die Erkennung von Personen mit erhöhter Anfälligkeit für bestimmte Krebsarten ermöglichen, was zu einer früheren Diagnosestellung, einer besseren Einschätzung des Krebsverhaltens führen und präventive Therapien des Tumors ermöglichen kann (Becker and Zur Hausen, 2014; Sunshine et al., 2018; Harms et al., 2018; Kervarrec et al., 2021). Die Annahme, dass es sich bei der Tumorstammzelle des MCCs um normale Merkelzellen handelt, wurde mit mehreren molekularbiologischen Methoden intensiv untersucht. Es gibt zahlreiche Beweise, die zeigen, dass das MCC nicht aus terminal differenzierten Merkelzellen abstammen kann.

In mehreren klinischen Fällen deuten die Berichte auf ein relativ häufiges Auftreten unterschiedlicher histopathologischer Ergebnisse in einer Kombination von unterschiedlichen Tumoren der Haut (Gomez et al., 1983; Iacocca et al., 1998; Papa et al., 2006; Mancebo et al., 2015; Pulitzer et al., 2015; Feller et al., 2016). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Tumorkombinationen können über die Tumorstammzellen für den Tumor, dessen Stammzellen unbekannt sind, wichtige Informationen liefern, wenn die Tumorstammzellen von einem Tumor in dieser Tumorkombination bekannt sind (Tsai, 2022; Kervarrec et al., 2021). In der vorliegenden Studie wurden daher die klinischen Daten analysiert und betrachtet, ob das MCC allein oder mit einer Kombination anderer Hauttumoren diagnostiziert wurde. Die Tumoren der Haut

wurden vor der Entstehung des MCCs diagnostiziert und behandelt. Nach einer gewissen Zeit wurde bei diesen Patienten auch ein MCC diagnostiziert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Patienten vor allem mit BCC, aber auch mit SCC für eine Entwicklung von MCC prädisponiert sind. Bei diesem Prozess können mehrere entstandene Mutationen eine Schlüsselrolle spielen. Daher sind neue molekularbiologische Studien nötig, um diese Mutationen zu charakterisieren.

In einer zehnjährigen Studie (N=481) stellten Czarnecki et al. bei über zwei Drittel der Patienten mit nicht-melanozytärem Hautkrebs die Entwicklung weiterer Hauttumore fest. Der Haupt- Risikofaktor war die Anzahl der vorherigen Hautkrebsarten. Insgesamt erkrankten 67,8% der Patienten an einem weiteren Hauttumor, wobei 51,8% sogar mehrere Hauttumore entwickelten. Das SCC war die am häufigsten vorkommende Tumorart (36%). Bei 4,7% der Männer und 2,1% der Frauen wurde ein Melanom diagnostiziert. (Czarnecki et al., 2002).

Die 42 Patienten, bei denen ein MCC diagnostiziert wurde, zeigten in 12 (9 BCC / 3 BCC + SCC) Fällen eine Kombination mit einem BCC, in fünf Fällen mit einem SCC (2 SCC / 3 BCC + SCC) und in zwei Fällen mit Melanomen. Da die Anzahl der BCC Patienten, die gleichzeitig auch ein MCC haben, im Vergleich zu anderen Tumorentitäten in der Haut hoch ist, stellt sich die Frage ob beide Tumore aus den gleichen Tumorstammzellen abstammen können.

5.1 Die Rolle des Geschlechts, des Alters und die Lokalisation der Läsionen bei MCC

Die analysierten Daten zeigten, dass 29 MCC-Patienten weiblich und 13 MCC-Patienten männlich waren. Es wurde berichtet, dass das MCC sich im Vergleich bei Männern häufiger als bei Frauen entwickelt (Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018). In den Ergebnissen der vorliegenden Studie gab es hingegen mehr Frauen mit diagnostiziertem MCC als Männer. Der Unterschied zwischen den berichteten Daten und der vorliegenden Studie könnte zum einem mit der geringeren Anzahl (n = 42) der Patienten, die hier untersucht wurden, erklärt werden, zum anderen spielen auch die wandelnden Geschlechterrollen (Feldarbeit vs. Haushalt) im Laufe der Jahrzehnte und die geographisch unterschiedliche UV-Belastung eine Rolle.

Die Daten der vorliegenden Studie wiesen auf, dass das MCC vermehrt im Alter auftritt. Die 42 MCC-Patienten zeigten eine Altersspanne zwischen 57 und 92 Jahren. Dies entspricht einem Mittelwert von $76,9 \pm 6,9$ Jahren. Die Ergebnisse lassen erkennen, dass hohes Alter bei der Entstehung von MCC ein wichtiger Risikofaktor ist. Diese Ergebnisse unterstützen auch viele Berichte (Nghiem et al., 2016; Colunga et al., 2018), die untermauern, dass das MCC ein Tumor älterer Menschen ist.

Im dem vorliegenden Patientenkollektel (in 15/42; 35 %) entwickelt sich ein MCC in der Wange. In der Oberlippe, der Stirn, der Schläfe und der Nase bildete sich im erfassten Klientel ein MCC in 7,1 % (Abb. 5). Diese Daten unterstützen die klinische Tatsache, dass die Licht-Exposition bei der Entstehung der MCC eine wichtige Rolle spielt und mit der Größe der exponierten Oberfläche korreliert.

5.2 Die Tumordicke und der Tumordurchmesser der behandelten MCC- Fälle in Hinblick auf Metastasierung und Überlebensrate

Bei den dokumentierten Fällen bewegten sich Tumordicke und –durchmesser eher auf einem niedrigen Level mit einer Dicke von 3,2 – 17 mm und einem Durchmesser von 6 – 35 mm.

Ähnlich wie in der Studie von Sandel et al. 2006 stellt sich die Frage, ob die Tumorgöße in Zusammenhang mit Metastasierung, Lymphknotenbeteiligung und der Überlebensrate der Patienten steht. In der Studie von 2006 mit ähnlicher Patientenanzahl konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorgöße und -tiefe in Bezug auf Mortalität oder Metastasierung nachgewiesen werden (Sandel et al., 2006).

In einer Auswertung an 375 Patienten fanden Smith et al. eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß des Tumordurchmessers und der Tumordicke hinsichtlich des Patientenüberlebens. Zunehmende Maße verschlechtern die Überlebensrate der Patienten und sind mit positiven Sentinellymphknoten assoziiert (Smith et al., 2015). Des Weiteren stellt diese Studie in Form der Tumortiefe einen weiteren assoziativen Faktor dar, der bereits hinsichtlich des eisbergartigen Wachstumsmusters des MCC plausibel erscheint.

Aufgrund dieser Informationen betrachten wir nun selektiert die Patienten unseres Klientels, die sowohl einen großen Tumordurchmesser, als auch eine ausgeprägte Tumordicke aufwiesen. In den Ergebnissen zeigt sich ein Trend zur erhöhten

Sterblichkeit bei vergrößertem Durchmesser und Dicke. Dennoch sind aufgrund der geringen Fallzahl des betrachteten Klientels weitere retrospektive Studien mit einer Mehrzahl an MCC Patienten nötig, um diesen Trend und Zusammenhang zu verifizieren. Ferner sollte dennoch die Dimension des Tumors in Form von Durchmesser, Dicke und Tiefe, wie auch in der Studie (Smith et al., 2015) erwähnt, anamnestisch weiterhin erfasst werden.

5.2.1 Die Korrelation zwischen Radiatio, Metastasen, Rezidiven und der Überlebensrate

Das MCC ist ein strahlensensitiver Tumor. Die operative Exzision sollte mit einer adjuvanten Bestrahlung des Primarius und der ersten freien Lymphknotenstationen erfolgen. Die postoperative Bestrahlung reduziert die Rezidive (Lewis et al., 2006) und verlängert die Überlebenszeit (Jabbour et al., 2007) der Patienten im Vergleich zur alleinigen Operation.

Rund 70 % des beschriebenen Patienten Klientels wurden mit einer Dosis von 50-60 Gy bestrahlt. Während 10 % Patienten eine Bestrahlung abgelehnt haben, brachen weitere sieben Prozent die adjuvante Bestrahlung ab. Sieben Patienten, die entweder keine Bestrahlung erhielten oder diese abbrachen, zeigten in zwei Fällen im Verlauf eine Metastasierung. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer Radiatio, Metastasen, Rezidiven und der Überlebensrate ließ sich in dem betrachteten Patienten Klientel von 42 Patienten nicht detektieren. Dies ist gegebenenfalls auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. In der Literatur und gemäß Leitlinie wird bei Vorhandensein von Metastasen und zur Senkung des lokoregionalen Rezidivrisikos eine adjuvante Strahlentherapie mit starkem Konsens empfohlen. Um dies weiter zu beleuchten und zu unterstützen sind weitere klinische Studien mit größerer Fallzahl nötig.

5.3 Die Kombination von MCC mit präkanzerösen Läsionen

5.3.1 Die Kombination von MCC mit der aktinischen Keratose

In einer retrospektiven Studie wurde berichtet, dass von 136 MCC-Patienten nur bei einem (1/136) eine aktinische Keratose gefunden wurde (Ogawa et al., 2020). In der vorliegenden Studie zeigten 15 Patienten (15/42) multiple aktinische Keratosen in einer Kombination mit MCC.

Die Daten untermauern die Betrachtung der aktinischen Keratose als präkanzeröse Läsion mit malignem Progressionspotenzial für die Nicht-Melanom-Hautkrebsarten MCC, BCC und SCC mit in Bezug auf starker Assoziierung zum MCC.

5.4 Die Kombination von MCC mit Hauttumoren

Das MCC wird mit verschiedenen Risikofaktoren in Verbindung gebracht, die auch für die Entstehung anderer Hauttumore relevant sind. Die beteiligten Faktoren umfassen Alter, Immunsuppression, MCPyV und weitere äthiologische Aspekte (Tai et al., 2000; Iyer et al., 2014; Harms et al., 2018; DeCaprio et al., 2021). Zu betonen ist, dass viele dieser Patienten gegebenenfalls bereits eine gewisse familiäre genetische Disposition, einen hellen Hauttyp oder auch eine erhöhte kumulative Exposition zu ultraviolettem Licht (UV) und somit einen chronischen Lichtschaden aufwiesen (Nghiem et al., 2016; Becker et al., 2017; Harms et al., 2018), welche die Entstehung präkanzeröser Läsionen und weiterer Hauttumore begünstigte und prädisponierte.

5.4.1 Die vermehrte Kombination von MCC mit BCC

In Studien wurde nachgewiesen, dass BCCs in erster Linie aus Stammzellen in Haarfollikel- und Tasthautepithelien (= Touch Dome) entstehen (Abb. 10) (Peterson et al., 2015).

Die „Touch Dome“ (= Tastkuppel) ist eine innervierte Struktur in der Epidermis der Haut (Xiao et al., 2014; Xiao et al., 2015) und wird durch epitheliale gewebespezifische Stammzellen aufrechterhalten (Xiao et al., 2015). Sie besteht aus spezialisierten Keratinozyten und neuroendokrinen Merkel-Zellen.

Die Merkel-Zellen entwickeln sich aus den Krt17+ Touch-Dome-Stammzellen (Doucet et al., 2013), die von sensorischen Afferenzen der Merkelzell-Axon-Einheit innerviert werden (Doucet et al., 2013; Peterson et al., 2015). Da die Stammzellen des Touch-Domes sich zu Tumorzellen eines BCCs entwickeln und MCC vermehrt mit BCC in Verbindung vorkommen, wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass die Tumorstammzellen von MCC sich aus Stammzellen des Touch-Domes entwickeln können. Mechanosensorische Nervenfasern aktivieren die Hedgehog-Signalübertragung in der normalen Touch-Dome, während eine Denervation dieser Axone die Bildung von Tumoren in der Touch-Dome abschwächen kann (Peterson et al., 2015). Dies deutet auf eine wichtige Rolle der Merkelzell-Axon-Einheit vermittelten sensorischen Innervation der Tumorstammzellen von MCC in der Touch-Dome hin.

Die unterschiedliche Histopathologie von BCC und MCC könnte durch spezifische Mutationen verursacht werden, die durch UV-Licht, MCPyV und erbliche Veranlagung hervorgerufen werden. Kombinierte Tumore stellen eine immunphänotypisch und genetisch unterschiedliche Variante der primären kutanen neuroendokrinen Karzinome dar, welche ein stark mutiertes genetisches Profil aufweisen (Pulitzer et al., 2015). Die vorliegende Studie legt nahe, dass MCC-Patienten mit BCC eine heterogene Tumorgenese aufweisen könnten, die komplexe immunphänotypische und genetische Varianten beinhaltet. Eine Klärung dieser Varianten ist wichtig für ein besseres Verständnis der Pathogenese und Therapie dieser kombinierten Tumore.

5.4.2 Die geringe Kombination von MCC mit SCC

Es gibt Hinweise auf eine gemeinsame Tumorzellabstammung von virusnegativen MCC und SCC, die auf einen keratinozytären Ursprung hinweisen könnten (Kervarrec et al., 2021). Es ist bekannt, dass SCC sich aus Stammzellen der interfollikulären Epidermis und des Haarfollikels entwickeln (Abb. 10) (White et al., 2011; Lapouge et al., 2011; Tilling and Moll, 2012; Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

Das Retinoblastom-Protein (Protein: pRb; Gen: RB1) ist ein Tumorsuppressorprotein, dessen Funktion bei Tumoren gestört ist (Dyson et al., 2015; Ku et al., 2017). In kombinierten Fällen von SCC und MCC wurde dargelegt, dass die RB1-Inaktivierung bei SCC die Entwicklung eines MCCs begünstigen und dass epigenetische

Veränderungen zum Übergang von SCC zu MCC beitragen kann (Kervarrec et al., 2021).

Da das MCC in 80 % der Fälle mit der viruspositiven und in 20 % der Fälle mit der virusnegativen Form charakterisiert wurde (Feng et al., 2008; Nghiem et al., 2016; Harms et al., 2018), ist es möglich zu spekulieren, dass die Tumorstammzellen von SCC für die virusnegative Form der MCC als die Tumorstammzellen betrachtet werden können. In der vorliegenden Studie war die Kombination von MCC in fünf Fällen mit SCC eher gering, allerdings mit der Vorläuferläsion des SCC häufig.

5.4.3 Die niedrige Kombination von MCC mit Melanomen

Während der Tumorbildung, der Invasion und der Metastasenbildung zeigen die Melanomzellen die Migrationsprogramme von Melanozyten, die sie in der Neuralleiste während der embryonalen Entwicklung und Differenzierung haben (Boiko et al., 2010; Civenni et al., 2011; Kulesa et al., 2013; Belote et al., 2021). Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass MCC und Melanome aus unterschiedlichen Tumorstammzellen entstehen.

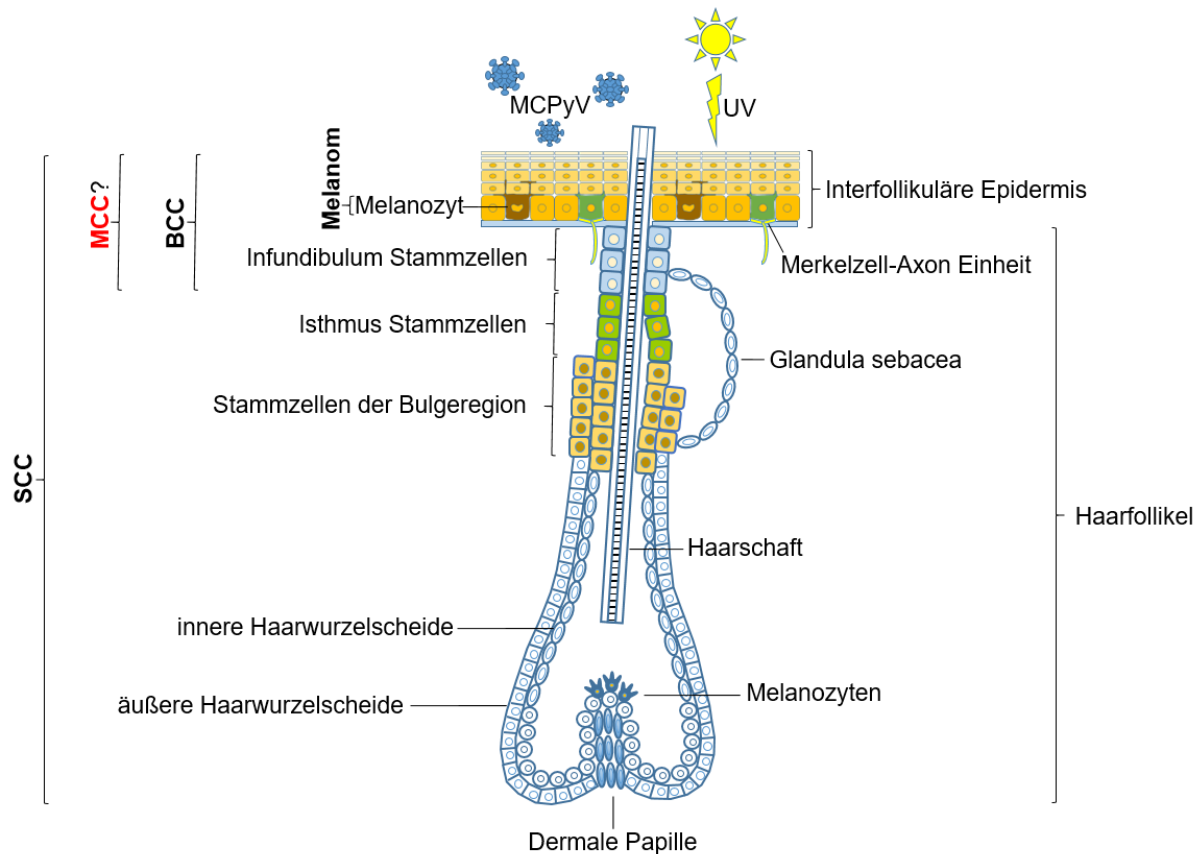


Abb. 10. Die Darstellung der möglichen Abstammung der Tumorstammzellen von MCC in der humanen Haut (mod. aus Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

5.5 Die Bedeutung des Virus-Status für die Tumorstammzellen des MCCs

In der vorliegenden Studie wurden alle MCC im Kopf- und Halsbereich diagnostiziert. Im Vergleich zu viruspositiven MCC entstehen virusnegative MCC häufiger im Kopf- und Halsbereich (Sunshine et al., 2018). Es wurde behauptet, dass MCPyV-positive und MCPyV-negative MCCs aus zwei verschiedenen Ursprungszellen entstehen können: Die MCPyV-negativen MCCs aus epidermalen Keratinozyten und die MCPyV-positiven MCCs aus dermalen Fibroblasten (Sunshine et al., 2018).

Durch Analysen ließ sich zeigen, dass virusfreie Tumore sich mit einer höheren Mutationsrate (Wong et al., 2015; Harms et al., 2015; Goh et al., 2016; Nghiem et al., 2016) und chromosomaler Abweichung weitaus aggressiver präsentieren (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018). Tumore viralen Ursprungs zeigen sich hingegen angreifbarer für tumor-infiltrierende Lymphozyten (Moshiri et al., 2016). Immuntherapien mittels monoklonaler Antikörper zeigen sich in beiden Tumorarten als effektiv und scheinen somit unabhängig vom Virusstatus zu sein (DeCaprio et al., 2021; Harms et al., 2018). Das Wissen, dass MCPyV-negative Tumoren sich

aggressiver zeigen, könnte sich somit beispielsweise in Form eines vergrößerten Sicherheitsabstandes bei der chirurgischen Exzision, ausgedehnter Lymphknotentherapie und enghäufigeren Verlaufskontrollen im Klinikalltag manifestieren.

Da Sensitivität und Spezifität des Virusstatus der MCC-Fälle sich stark unterscheiden (Harms et al., 2018) und der Virusstatus im Rahmen der vorliegenden Studie nicht einheitlich durchgeführt wurde, konnte in der vorliegenden Arbeit der Status von MCPyV in MCC nicht berücksichtigt werden.

5.6 Schlussfolgerung und die klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Identifizierung einer Tumorstammzelle, aus der ein Tumor entsteht, ist für das Verständnis der Tumorentwicklung und Behandlung von entscheidender Bedeutung. Das MCC kann durch die klonale Integration des MCPyV-Genoms oder durch UV-induzierte DNA-Schäden entstehen (Abb. 10). Die Art und die Abstammung der Tumorstammzellen des MCCs in der Haut sind nicht geklärt. Das Zusammenkommen eines Tumors, dessen Tumorstammzellabstammung unbekannt ist, mit anderen unterschiedlichen Tumoren, deren Tumorstammzellabstammungen bekannt sind, ist von wichtiger Bedeutung, um eine Information über die mögliche Tumorstammzellabstammung dieses Tumors zu generieren (Tsai, 2022; Kervarrec et al., 2021). Die Ergebnisse der konditionellen Mausmodelle, in denen zellspezifisch Zielgene ausgeschaltet wurden, zeigten, dass die Tumorstammzellen des BCC aus der interfollikulären Epidermis und aus der oberen Region des Infundibulums abstammen können (Abb. 10). Das Melanom entsteht aus Melanozyten, während die Tumorstammzellen des SCC aus mehreren Epithelschichten der Haut abstammen können (Abb. 10). Die Tumorstammzellen des SCC können sowohl aus der interfollikulären Epidermis, aus der Infundibulum-, der Isthmus- und der Bulge-Region, als auch aus den anderen Stammzellen des Haarfollikels abstammen (Abb. 10). Im Vergleich zum SCC zeigt das BCC- ähnlich wie viruspositive MCC- eine gute Prognose. Dies kann die Annahme unterstützen, dass viruspositive MCCs und BCCs sich aus gleichen Tumorstammzellen entwickeln können.

Da die UV-Licht verursachten virusnegativen MCC und SCC viele gemeinsame Mutationen zeigen (Kervarrec et al., 2021) und virusnegative MCCs im Vergleich zu

viruspositiven MCCs eine schlechte Prognose haben, wurde in der vorliegenden Studie auch angenommen, dass virusnegative MCCs sich aus Stammzellen der interfollikulären Epidermis und des Haarfollikels entwickeln können, da SCCs sich aus Stammzellen der interfollikulären Epidermis und des Haarfollikels entwickeln (Sánchez-Danés and Blanpain, 2018).

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aufgrund der retrospektiv erhobenen Daten festhalten: Mit einem Durchschnittsalter von 76,9 Jahren präsentiert sich das MCC als Tumor älterer Menschen. Anders als in der Literatur besagt, trat das MCC im beschriebenen Klientel häufiger bei Frauen auf. Betrachtet man die Tumoranamnese der Patienten fällt auf, dass das MCC häufig mit präkanzerösen Läsionen und anderen Hauttumoren vorkam. Eventuell spricht dies für ähnliche oder gemeinsame Tumorstammzellen.

Diese Annahmen, die auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie postuliert wurden, müssen mit weiteren klinischen Studien und molekularbiologischen Experimenten in Tiermodellen zellspezifisch getestet werden. Um die klinische Fragestellung zu klären, ob die MCPyV-negativen und die MCPyV-positiven MCCs aus unterschiedlichen Stammzellen der Haut entstehen können, sollte eine einheitliche weitere Differenzierung der MCC hinsichtlich des viruspositiven und virusnegativen Status erfolgen und in den Patientenakten dokumentiert werden.

6 Zusammenfassung

Tumore entwickeln sich aus Tumorstammzellen, einschließlich derjenigen, die Merkelzellkarzinome (= MCC) der Haut verursachen können, unabhängig davon, ob diese durch das Merkelzellpolyomavirus (= MCPyV) verursacht werden oder nicht. Es ist jedoch noch unklar, welche Zellen als Vorläufer der MCC dienen. Des Weiteren ist nicht geklärt, ob MCC in der Haut allein oder in Kombination mit anderen prämaligen Läsionen und Tumoren der Haut auftreten können. Es wurde vermutet, dass die Tumorstammzellen der MCC aus Stammzellen gleicher Tumore stammen könnten, mit denen es vorkommt. Daher wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie die Anamnese und die Behandlungsdaten von 42 Patienten mit diagnostiziertem MCC untersucht, um festzustellen, ob MCC in einer Kombination mit präkanzerösen Läsionen wie aktinischen Keratosen, Plattenepithelkarzinomem (= SCC), Basalzellkarzinomen (= BCC) und Melanomen vorkommen können. Die Ergebnisse zeigten, dass MCC bei 15 Fällen in Kombination mit aktinischer Keratose, bei zwölf mit BCC, bei fünf mit SCC und bei zwei mit Melanomen auftraten.

Da die Anzahl der BCC Patienten, die auch ein MCC entwickelten, im Vergleich zu anderen Tumorfällen der Haut hoch war, wurde vermutet, dass MCC und BCC aus gleichen Tumorstammzellen stammen könnten, die sich in Haarfollikeln und mechanosensorischen Tasthautepithelien (= Touch Dome) befinden.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Rolle von Faktoren wie UV-Licht, MCPyV, unterschiedlichen erblichen Veranlagungen und Mutationen bei der Entwicklung von MCC zu klären.

7 Literaturverzeichnis

Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, et al. (2013). Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. *Clin Cancer Res* 19: 5351-60.

Alam M, Ratner D (2001). Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 344(13):975-983.

Alcantara Llaguno S, Chen J, Kwon CH, Jackson EL, Li Y, Burns DK, Alvarez-Buylla A, Parada LF (2009). Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell.* 15(1):45-56. Erratum in: *Cancer Cell.* 2009; 15(3):240.

Anand MS, Krishnamurthy S, Ravindranath S, Ranganathan J (2018). Merkel cell carcinoma with seborrheic keratosis: A unique association. *Indian J Pathol Microbiol.* 61(1):101-102.

Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ (2008). Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer.* 113(9):2549-2558.

Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, Spatz A, Tomasic G, Sibaud V, Aractingi S, Grange JD, Poirier-Colame V, Malka D, Soria JC, Mateus C, Robert C (2009). Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. *J Clin Oncol.* 27(23):e59-61.

Arozarena I, Wellbrock C (2019). Phenotype plasticity as enabler of melanoma progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer.* 19(7):377-391.

Baumann M, Krause M, Hill R (2008). Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer.* 8(7):545-554.

Beck B, Blanpain C (2013). Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer.* 13(10):727-738.

Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P (2017). Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 3:17077.

Becker JC, Zur Hausen A (2014). Cells of origin in skin cancer. *J Invest Dermatol*. 134(10):2491-2493.

Belote RL, Le D, Maynard A, Lang UE, Sinclair A, Lohman BK, Planells-Palop V, Baskin L, Tward AD, Darmanis S, Judson-Torres RL (2021). Human melanocyte development and melanoma dedifferentiation at single-cell resolution. *Nat Cell Biol*. 23(9):1035-1047.

Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL (2007). Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*. 110(1):1-12.

Blanpain C, Fuchs E (2006). Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 22:339-373.

Blanpain C, Fuchs E (2009). Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 10(3):207-217.

Blanpain C, Lowry WE, Pasolli HA, Fuchs E (2006). Canonical notch signaling functions as a commitment switch in the epidermal lineage. *Genes Dev*. 20(21):3022-3035.

Boiko AD, Razorenova OV, van de Rijn M, Swetter SM, Johnson DL, Ly DP, Butler PD, Yang GP, Joshua B, Kaplan MJ, Longaker MT, Weissman IL (2010). Human melanoma-initiating cells express neural crest nerve growth factor receptor CD271. *Nature*. 466(7302):133-137.

Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, Seplyarskiy VB, Sharpe HJ, McKee T, Letourneau A, Ribaux PG, Popadin K, Basset-Seguin N, Ben Chaabene R, Santoni FA, Andrianova MA, Guipponi M, Garieri M, Verdán C, Grosdemange K, Sumara O, Eilers M, Aifantis I, Michielin O, de Sauvage FJ, Antonarakis SE, Nikolaev

SI (2016). Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 48(4):398-406.

Cascajo CD, Reichel M, Sánchez JL (1996). Malignant neoplasms associated with seborrheic keratoses. An analysis of 54 cases. *Am J Dermatopathol.* 18(3):278-282.

Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, Seifert B, Moch H, Dummer R, van den Broek M, Sommer L (2011). Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth. *Cancer Res.* 71(8):3098-3109.

Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM (2006). Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.* 66(19):9339-9344.

Clarke MF, Fuller M (2006). Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell.* 124(6):1111-1115.

Clayton E, Doupé DP, Klein AM, Winton DJ, Simons BD, Jones PH (2007). A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature.* 446(7132):185-189.

Cockerell CJ (2000). Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 42(1 Pt 2):11-17.

Cockerell CJ, Wharton JR (2005). New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol.* 4(4):462-467.

Colak S, Medema JP (2014). Cancer stem cells--important players in tumor therapy resistance. *FEBS J.* 281(21):4779-4791.

Colunga A, Pulliam T, Nghiem P (2018). Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 24(9):2035-2043.

Cornejo KM, Deng AC (2013). Malignant melanoma within squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: is it a combined or collision tumor?--a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 35(2):226-234.

Curti BD (2014). Rapid evolution of combination therapy in melanoma. *N Engl J Med.* 371(20):1929-1930.

Curti BD, Faries MB (2021). Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med.* 384(23):2229-2240.

Czarnecki D, Sutton T, Czarnecki C, Culjak G. A 10-year prospective study of patients with skin cancer. *J Cutan Med Surg.* 2002 Sep-Oct;6(5):427-9. doi: 10.1007/s10227-001-0126-6. Epub 2002 Aug 29. PMID: 12196892.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 417(6892):949-954.

DeCaprio JA (2017). Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 372(1732):20160276.

DeCaprio JA (2021). Molecular pathogenesis of Merkel Cell Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 16:69-91.

Doucet YS, Woo SH, Ruiz ME, Owens DM (2013). The touch dome defines an epidermal niche specialized for mechanosensory signaling. *Cell Rep.* 3(6):1759-1765.

Dowlatshahi M, Huang V, Gehad AE, et al. (2013). Tumor-specific T cells in human Merkel cell carcinomas: a possible role for Tregs and T-cell exhaustion in reducing T-cell responses. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1879-89.

Duncavage EJ, Magrini V, Becker N, Armstrong JR, Demeter RT, Wylie T, Abel HJ, Pfeifer JD (2011). Hybrid capture and next-generation sequencing identify viral integration sites from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn.* 13(3):325-33.

Dyson NJ (2016). RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev.* 30(13):1492-1502.

Epstein EH (2008). Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 8(10):743-754.

Eramo A, Ricci-Vitiani L, Zeuner A, Pallini R, Lotti F, Sette G, Piloizzi E, Larocca LM, Peschle C, De Maria R (2006). Chemotherapy resistance of glioblastoma stem cells. *Cell Death Differ.* 13(7):1238-1241.

Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J (2016). Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head Face Med.* 12:11.

Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 319: 1096-100.

Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB (2010). Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 363(9):809-819.

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 367(2):107-114.

Frampton AE, Sivakumar S (2022). A New Combination Immunotherapy in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 386(1):91-92.

Fuchs E, Blau HM (2020). Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches. *Cell Stem Cell.* 27(4):532-556.

Gambichler T, Wieland U, Silling S, Dreißigacker M, Schaller J, Schulze HJ, Oellig F, Kreuter A, Stücker M, Bechara FG, Stockfleth E, Becker JC (2017). Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: more than just sun exposure. *J Cancer Res Clin Oncol.* 143(2):347-350.

Ge Y, Gomez NC, Adam RC, Nikolova M, Yang H, Verma A, Lu CP, Polak L, Yuan S, Elemento O, Fuchs E (2017). Stem Cell Lineage Infidelity Drives Wound Repair and Cancer. *Cell.* 169(4):636-650.e14.

Ghanian S, Rhee J, Cho E, Walker J (2021). Odds of Merkel cell carcinoma metastases associated with primary anatomic site and laterality. *Arch Dermatol Res.* 313(10):873-877.

Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. (2016). Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 7: 3403-15.

Gomez LG, DiMaio S, Silva EG, Mackay B (1983). Association between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 7: 171.

Gonzales KAU, Fuchs E (2017). Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Dev Cell.* 43(4):387-401.

Grachtchouk M, Pero J, Yang SH, Ermilov AN, Michael LE, Wang A, Wilbert D, Patel RM, Ferris J, Diener J, Allen M, Lim S, Syu LJ, Verhaegen M, Dlugosz AA (2011). Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations. *J Clin Invest.* 121(5):1768-1781

Haeberle H, Fujiwara M, Chuang J et al. (2004) Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(40): 14503–14508.

Hafner C, Vogt T (2008). Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 6(8):664-677.

Harms PW (2017). Update on Merkel Cell Carcinoma. *Clin Lab Med.* 37(3):485-501.

Harms PW, Harms KL, Moore PS, DeCaprio JA, Nghiem P, Wong MKK, Brownell I; International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research (IWMCC) Working Group (2018). The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol.* 15(12):763-776.

Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. (2015). The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *Cancer Res* 75: 3720-7.

Haugg AM, Speel EJ, Pantulu ND, Pallasch C, Kurz AK, Kvasnicka HM, Cathomas G, Wendtner CM, zur Hausen A (2011). Fluorescence in situ hybridization confirms the presence of Merkel cell polyomavirus in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 117(21):5776-5777.

Houben R, Adam C, Baeurle A, Hesbacher S, Grimm J, Angermeyer S, Henzel K, Hauser S, Elling R, Bröcker EB, Gaubatz S, Becker JC, Schrama D (2012). An intact retinoblastoma protein-binding site in Merkel cell polyomavirus large T antigen is required for promoting growth of Merkel cell carcinoma cells. *Int J Cancer.* 130(4):847-856.

Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J (1998). Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 39: 882.

Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, Cotsarelis G (2005). Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med.* 11(12):1351-1354.

Iwasaki T, Matsushita M, Nonaka D, Nagata K, Kato M, Kuwamoto S, Murakami I, Hayashi K (2016). Lower expression of CADM1 and higher expression of MAL in Merkel cell carcinomas are associated with Merkel cell polyomavirus infection and better prognosis. *Hum Pathol.* 48:1-8.

Iyer J, Blom A, Doumani R, et al. (2014). Response rate and durability of chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma among 62 patients. *J Clin Oncol* 32: Suppl: 52. abstract.

Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. (2011). cell polyomavirus-specific CD8+ and CD4+ T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood. *Clin Cancer Res* 17: 6671-80.

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. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jun;14(6):1943-52. doi: 10.1245/s10434-006-9327-y. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17356954.

Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, Rohlfs ML, Richard J, Gershenwald JE, Kim KB, Lazar AJ, Hwu P, Davies MA (2012). NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer.* 118(16):4014-4023.

Janowska A, Oranges T, Iannone M, Romanelli M, Dini V (2021). Seborrheic keratosis-like melanoma: a diagnostic challenge. *Melanoma Res.* 31(5):407-412.

Jensen KB, Collins CA, Nascimento E, Tan DW, Frye M, Itami S, Watt FM. Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell.* 2009 May 8;4(5):427-39. doi: 10.1016/j.stem.2009.04.014. PMID: 19427292; PMCID: PMC2698066.

Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, Quinn AG, Myers RM, Cox DR, Epstein EH Jr, Scott MP (1996). Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 272(5268):1668-1671.

Jones-Caballero M, Peñas PF, Buezo GF, Fraga J, Aragüés M (1995). Malignant melanoma appearing in a seborrhoeic keratosis. *Br J Dermatol*. 133(6):1016-1018.

Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ (2001). Photoaging: pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 17(4):643-659.

Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgård R (2012). Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*. 122(2):455-463.

Katano H, Ito H, Suzuki Y, Nakamura T, Sato Y, Tsuji T, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T (2009). Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma. *J Med Virol*. 81(11):1951-1958.

Kaufman CK, Mosimann C, Fan ZP, Yang S, Thomas AJ, Ablain J, Tan JL, Fogley RD, van Rooijen E, Hagedorn EJ, Ciarlo C, White RM, Matos DA, Puller AC, Santoriello C, Liao EC, Young RA, Zon LI (2016). A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation. *Science*. 351(6272):aad2197.

Kervarrec T, Appenzeller S, Samimi M, Sarma B, Sarosi EM, Berthon P, Le Corre Y, Hainaut-Wierzbicka E, Blom A, Benethon N, Bens G, Nardin C, Aubin F, Dinulescu M, Jullie ML, Pekár-Lukacs Á, Calonje E, Thanguturi S, Tallet A, Wobser M, Touzé A, Guyétant S, Houben R, Schrama D (2021). Merkel Cell Polyomavirus–Negative Merkel Cell Carcinoma Originating from In Situ Squamous Cell Carcinoma: A Keratinocytic Tumor with Neuroendocrine Differentiation. *J Invest Dermatol*. In Press. doi: 10.1016/j.jid.2021.07.175. Epub ahead of print. PMID: 34480892.

Khavari PA (2006). Modelling cancer in human skin tissue. *Nat Rev Cancer*. 6(4):270-280.

Koch U, Lehal R, Radtke F (2013). Stem cells living with a Notch. *Development*. 140(4):689-704.

Krummel MF, Allison JP (1995). CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* 182(2):459-465.

Ku SY, Rosario S, Wang Y, Mu P, Seshadri M, Goodrich ZW, Goodrich MM, Labbé DP, Gomez EC, Wang J, Long HW, Xu B, Brown M, Loda M, Sawyers CL, Ellis L, Goodrich DW (2017). Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science.* 355(6320):78-83.

Kulesa PM, Morrison JA, Bailey CM (2013). The neural crest and cancer: a developmental spin on melanoma. *Cells Tissues Organs.* 198(1):12-21.

Lapouge G, Youssef KK, Vokaer B, Achouri Y, Michaux C, Sotiropoulou PA, Blanpain C (2011). Identifying the cellular origin of squamous skin tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(18):7431-7436.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 371(20):1867-1876.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 381(16):1535-1546.

Larroque-Cardoso P, Camaré C, Nadal-Wollbold F, Grazide MH, Pucelle M, Garoby-Salom S, Bogdanowicz P, Josse G, Schmitt AM, Uchida K, Zarkovic K, Salvayre R, Nègre-Salvayre A (2015). Elastin Modification by 4-Hydroxynonenal in Hairless Mice Exposed to UV-A. Role in Photoaging and Actinic Elastosis. *J Invest Dermatol.* 135(7):1873-1881.

Lee CY, Sung JY, Jeong KH, Lee MH (2019). Basal Cell Carcinoma Arising within Seborrheic Keratosis. *Ann Dermatol.* 31(Suppl):S29-S31.

Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH (2018). The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 18(5):269-282. Erratum in: *Nat Rev Cancer.* 2018; 18(10):662.

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 (2010). Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 63(5):751-761.

Leroux-Kozal V, Lévêque N, Brodard V, Lesage C, Dudez O, Makeieff M, Kanagaratnam L, Diebold MD (2015). Merkel cell carcinoma: histopathologic and prognostic features according to the immunohistochemical expression of Merkel cell polyomavirus large T antigen correlated with viral load. *Hum Pathol.* 46(3):443-453.

Levy V, Lindon C, Zheng Y, Harfe BD, Morgan BA (2007). Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding. *FASEB J.* 21(7):1358-1366.

Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006 Jun;142(6):693-700. doi: 10.1001/archderm.142.6.693. PMID: 16785371.

Lindemann A, Takahashi H, Patel AA, Osman AA, Myers JN. Targeting the DNA Damage Response in OSCC with TP53 Mutations. *J Dent Res.* 2018 Jun;97(6):635-644. doi: 10.1177/0022034518759068. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29489434; PMCID: PMC5960880.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani

JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 371(20):1877-1888.

Luch A (2005). Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2005 Feb;5(2):113-25. doi: 10.1038/nrc1546. PMID: 15660110.

Lumpkin EA, Caterina MJ (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 445(7130): 858–865.

Lumpkin EA, Marshall KL, Nelson AM (2010). The cell biology of touch. *J Cell Biol.* 191(2):237-248.

Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y et al. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature* 2014; 509(7502): 617–621.

Mancebo SE, Marchetti MA, Hollmann TJ, Marghoob AA, Busam KJ, Halpern AC (2015). Melanoma in situ colonizing basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Dermatol Pract Concept.* 5(1):25-30.

Matsushita M, Nonaka D, Iwasaki T, Kuwamoto S, Murakami I, Kato M, Nagata K, Kitamura Y, Hayashi K (2014). A new in situ hybridization and immunohistochemistry with a novel antibody to detect small T-antigen expressions of Merkel cell polyomavirus (MCPyV). *Diagn Pathol.* 9:65.

McFalls J, Okon L, Cannon S, Lee JB (2017). Intraepidermal proliferation of Merkel cells within a seborrheic keratosis: Merkel cell carcinoma in situ or Merkel cell hyperplasia? *J Cutan Pathol.* 44(5):480-485.

McGregor DH, Cherian R, Romanas MM, Ulusarac O, Mathur SC, Feldman MM (2008). Amelanotic malignant melanoma: two collision tumors presenting as basal cell carcinoma and atypical fibroxanthoma. *Ann Clin Lab Sci.* 38(2):157-162.

Mesa KR, Kawaguchi K, Cockburn K, Gonzalez D, Boucher J, Xin T, Klein AM, Greco V (2018). Homeostatic Epidermal Stem Cell Self-Renewal Is Driven by Local Differentiation. *Cell Stem Cell*. 23(5):677-686.e4.

Miller NJ, Church CD, Fling SP, Kulikauskas R, Ramchurren N, Shinohara MM, Kluger HM, Bhatia S, Lundgren L, Cheever MA, Topalian SL, Nghiem P (2018). Merkel cell polyomavirus-specific immune responses in patients with Merkel cell carcinoma receiving anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 6(1):131. doi: 10.1186/s40425-018-0450-7.

Moll I, Zieger W, Schmelz M (1996). Proliferative Merkel cells were not detected in human skin. *Arch Dermatol Res*. 288(4):184-187.

Montagut C, Settleman J (2009). Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett*. 283(2):125-134.

Moreno-Ramírez D, Raya-Maldonado J, Morales-Conde M, Ojeda-Vila T, Martín-Gutiérrez FJ, Ruíz-de-Casas A, Fernández-Orland A, Jm HE, Ferrándiz L. Increasing Frequency of Seborrheic Keratosis Diagnoses as a Favorable Consequence of Teledermatology-Based Skin Cancer Screening: A Cross-sectional Study of 34,553 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017 18(5):681-685. Erratum in: *Am J Clin Dermatol*. 2017.

Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, Delaney M, Chang O, McArdle S, Thomas H, Asgari MM, Huang ML, Schwartz SM, Nghiem P (2017). Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *J Invest Dermatol*. 137(4):819-827.

Nassar D, Latil M, Boeckx B, Lambrechts D, Blanpain C (2015). Genomic landscape of carcinogen-induced and genetically induced mouse skin squamous cell carcinoma. *Nat Med*. 21(8):946-954. Erratum in: *Nat Med*. 2016 Feb;22(2):217.

Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. (2016). PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 374(26):2542-2552.

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 (2016). PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 374(26):2542-2552.

Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, Hui CC, Clevers H, Dotto GP, Radtke F (2003). Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet.* 33(3):416-421.

Nowell CS, Radtke F. Notch as a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2017 Mar;17(3):145-159. doi: 10.1038/nrc.2016.145. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28154375.
Ogawa T, Donizy P, Wu CL, Cornejo KM, Rys J, Hoang MP (2020). Morphologic Diversity of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 42(9):629-640.

Page ME, Lombard P, Ng F, Göttgens B, Jensen KB (2013). The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations. *Cell Stem Cell.* 13(4):471-482.

Papa G, Grandi G, Pascone M (2006). Collision tumor of malignant skin cancers: a case of melanoma in basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 202(9):691-694.

Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ (2003). Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer.* 3(12):895-902.

Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. (2010). Antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res* 70: 8388-97.

Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. (2013). Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol* 133: 642-6.

Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, Belkadi A, Veniaminova NA, Verhaegen ME, Bichakjian CK, Ward NL, Dlugosz AA, Wong SY (2015). Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell*. 16(4):400-412.

Peto J (2001). Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*. 411(6835):390-395.

Perez MC, Oliver DE, Weitman ES, Boulware D, Messina JL, Torres-Roca J, Cruse CW, Gonzalez RJ, Sarnaik AA, Sondak VK, Wuthrick EJ, Harrison LB, Zager JS. Management of Sentinel Lymph Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma: Completion Lymphadenectomy, Radiation, or Both? *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):379-385. doi: 10.1245/s10434-018-6810-1. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311164; PMCID: PMC7771265.

Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Restifo NP, Haworth LR, Seipp CA, Freezer LJ, Morton KE, Mavroukakis SA, Duray PH, Steinberg SM, Allison JP, Davis TA, Rosenberg SA (2003). Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(14):8372-8377.

Pulitzer MP, Brannon AR, Berger MF, Louis P, Scott SN, Jungbluth AA, Coit DG, Brownell I, Busam KJ (2015). Cutaneous squamous and neuroendocrine carcinoma: genetically and immunohistochemically different from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol*. 28(8):1023-1032.

Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, Nicolas M, Mammucari C, Oh H, Aster JC, Krishna S, Metzger D, Chambon P, Miele L, Aguet M, Radtke F, Dotto GP (2001). Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. *EMBO J*. 20(13):3427-3436.

Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT (2012). From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 122(2):464-472.

Requena L, Kutzner H (2006). Seborrheic keratosis with pseudorosettes and adamantinoid seborrheic keratosis: two new histopathologic variants. *J Cutan Pathol.* 33 Suppl 2:42-45.

Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, DoRosario A, Scanlon JJ, Laga AC, Martinez-Fernandez A, Barletta JA, Bellizzi AM, Sadasivam S, Holloway DT, Cooper DJ, Kupper TS, Wang LC, DeCaprio JA (2012). Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest.* 122(12):4645-53.

Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H (2007). Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 157 Suppl 2:18-20.

Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, Coldiron BM (2010). Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 146(3):283-287.

Rognoni E, Watt FM (2018). Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. *Trends Cell Biol.* 28(9):709-722.

Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E (2007). Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 156 Suppl 3:8-12. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2007.

Rycaj K, Tang DG (2015). Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer Res.* 75(19):4003-4011.

Salasche SJ (2000). Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 42(1 Pt 2):4-7.

Sánchez-Danés A, Blanpain C (2018). Deciphering the cells of origin of squamous cell carcinomas. *Nat Rev Cancer*. 18(9):549-561.

Sandel HD 4th, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope*. 2006 May;116(5):791-5. doi: 10.1097/01.mlg.0000208615.93883.b2. PMID: 16652089.

Sell S (2010). On the stem cell origin of cancer. *Am J Pathol*. 176(6):2584-2494.

Sellheyer K (2011). Basal cell carcinoma: cell of origin, cancer stem cell hypothesis and stem cell markers. *Br J Dermatol*. 164(4):696-711.

Shuda M, Arora R, Kwun HJ, Feng H, Sarid R, Fernández-Figueras MT, Tolstov Y, Gjoerup O, Mansukhani MM, Swerdlow SH, Chaudhary PM, Kirkwood JM, Nalesnik MA, Kant JA, Weiss LM, Moore PS, Chang Y (2009). Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *Int J Cancer*. 125(6):1243-1249.

Shuda M, Chang Y, Moore PS (2014). Merkel cell polyomavirus-positive Merkel cell carcinoma requires viral small T-antigen for cell proliferation. *J Invest Dermatol*. 134:1479–1481.

Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H (2009). Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 101(13):938-945.

Simón P, Requena L, Sánchez Yus E (1991). How rare is melanoacanthoma? *Arch Dermatol*. 127(4):583-584.

Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH (1997). Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol*. 37(5 Pt 1):734-739.

Smith FO, Yue B, Marzban SS, Walls BL, Carr M, Jackson RS, Puleo CA, Padhya T, Cruse CW, Gonzalez RJ, Sarnaik AA, Schell MJ, DeConti RC, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Both tumor depth and diameter are predictive of sentinel lymph node status and survival in Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3252-60. doi: 10.1002/cncr.29452. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26038193; PMCID: PMC4904725.

Stockfleth E (2009). Actinic keratoses. *Cancer Treat Res*. 146:227-239.

Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J (2018). Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene*. 37(11):1409-1416.

Tai PT, Yu E, Winkquist E, et al. (2000). Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 18: 2493-9.

Terada T, Kamo M, Baba Y, Sugiura M (2012). Microinvasive squamous cell carcinoma arising within seborrheic keratosis. *Cutis*. 90(4):176-178.

Thein KZ, Biter AB, Hong DS (2021). Therapeutics Targeting Mutant KRAS. *Annu Rev Med*. 72:349-364.

Thompson JS (2002). Short bowel syndrome in the elderly. *Nutr Clin Pract*. 17(2):110-112.

Thompson SC, Jolley D, Marks R (1993). Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14;329(16):1147-51. doi: 10.1056/NEJM199310143291602. PMID: 8377777.

Tilling T, Moll I (2012). Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*. 2012;2012:680410.

Tilling T, Wladykowski E, Failla AV, Houdek P, Brandner JM, Moll I (2014). Immunohistochemical analyses point to epidermal origin of human Merkel cells. *Histochem Cell Biol*. 141(4):407-421.

Toker C (1972). Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 105(1):107-110.

Tsai KY (2022). The Origins of Merkel Cell Carcinoma: Defining Paths to the Neuroendocrine Phenotype. *J Invest Dermatol.* 142(3 Pt A):507-509.

Tsao H, Atkins MB, Sober AJ (2004). Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 351(10):998-1012.

Van Keymeulen A, Mascre G, Youseff KK, Harel I, Michaux C, De Geest N, Szpalski C, Achouri Y, Bloch W, Hassan BA, Blanpain C (2009). Epidermal progenitors give rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J Cell Biol.* 187(1):91-100.

Verhaegen ME, Mangelberger D, Harms PW, Eberl M, Wilbert DM, Meireles J, Bichakjian CK, Saunders TL, Wong SY, Dlugosz AA (2017). Merkel Cell Polyomavirus Small T Antigen Initiates Merkel Cell Carcinoma-like Tumor Development in Mice. *Cancer Res.* 77(12):3151-3157.

Verhaegen ME, Mangelberger D, Harms PW, Vozheiko TD, Weick JW, Wilbert DM, Saunders TL, Ermilov AN, Bichakjian CK, Johnson TM, Imperiale MJ, Dlugosz AA (2015). Merkel cell polyomavirus small T antigen is oncogenic in transgenic mice. *J Invest Dermatol.* 135(5):1415-1424.

Visvader JE (2011). Cells of origin in cancer. *Nature.* 469(7330):314-322.

Visvader JE, Lindeman GJ (2008). Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer.* 8(10):755-768.

Walker RG, Willingham AT, Zuker CS (2000). A *Drosophila* mechanosensory transduction channel. *Science* 287(5461): 2229–2234.

Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH Jr (2011). Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in *Ptch1*(+/-) mice. *Cancer Cell.* 19(1):114-124.

Wang L, Harms PW, Palanisamy N, Carskadon S, Cao X, Siddiqui J, Patel RM, Zelenka-Wang S, Durham AB, Fullen DR, Harms KL, Su F, Shukla S, Mehra R, Chinnaiyan AM (2017). Age and Gender Associations of Virus Positivity in Merkel Cell Carcinoma Characterized Using a Novel RNA *In Situ* Hybridization Assay. *Clin Cancer Res.* 23(18):5622-5630.

Wendzicki JA, Moore PS, Chang Y. Large T and small T antigens of Merkel cell polyomavirus. *Curr Opin Virol.* 2015;11:38–43.

White AC, Tran K, Khuu J, Dang C, Cui Y, Binder SW, Lowry WE (2011). Defining the origins of Ras/p53-mediated squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(18):7425-7430.

Wlaschek M, Tantcheva-Poór I, Naderi L, Ma W, Schneider LA, Razi-Wolf Z, Schüller J, Scharffetter-Kochanek K (2001). Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B.* 63(1-3):41-51.

Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. (2015). UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 75: 5228-34.

Woo SH, Ranade S, Weyer AD et al. (2014). Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 509(7502): 622–626

Xiao Y, Thoresen DT, Williams JS, Wang C, Perna J, Petrova R, Brownell I (2015). Neural Hedgehog signaling maintains stem cell renewal in the sensory touch dome epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(23):7195-7200.

Xiao Y, Williams JS, Brownell I (2014). Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? *Exp Dermatol.* 23(10):692-695.

Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ (1998). Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature.* 391(6662):90-92.

Youssef KK, Lapouge G, Bouvrée K, Rorive S, Brohée S, Appelstein O, Larsimont JC, Sukumaran V, Van de Sande B, Pucci D, Dekoninck S, Berthe JV, Aerts S, Salmon I, del Marmol V, Blanpain C (2012). Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *Nat Cell Biol.* 14(12):1282-1294.

Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, Sotiropoulou PA, Blanpain C (2010). Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol.* 12(3):299-305.

Zur Hausen A, Rennspiess D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK (2013). Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res.* 73(16):4982-4987.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich abschließend allen beteiligten Personen, die mich bei der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die gute und kollegiale Betreuung, der Themenwahl und der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich meinen Arbeitskollegen bedanken, die mich bei der Promotion mit produktiven Gesprächen, Anregungen und lieben Worten begleitet und unterstützt haben.

Für die Durchsicht und sein Gutachten möchte ich meinem Zweitgutachter meinen Dank ausdrücken.

Meinen Eltern, meiner Schwester und speziell meinem Vater danke ich für dessen Geduld, Hartnäckigkeit und vor allem dessen täglichen Zusprüche während des Studiums und der Vollendung der Dissertation.

Dieser Titel ist ihm gewidmet.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Naufal Philipp Bani
Geburtsdatum: 09.10.1989 in Wuppertal
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

1996-2000	Grundschule Kuhstraße Velbert-Langenberg
2000-2009	Städtisches Gymnasium Velbert-Langenberg
2009-2010	Zivildienst St. Josef Krankenhaus Essen-Kupferdreh
2010-2011	Ausbildung zum Rettungsassistenten
2012-2018	Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Seit 2018	wissenschaftlicher Mitarbeiter der Parodontologie und Zahnerhaltung an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Mainz
2019	Curriculum Endodontie der DGET
Seit 2021	Master Parodontologie und Implantatherapie der DG Paro