

Aus
der Strahlentherapie
Ambulantes Gesundheitszentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte

DISSERTATION

Das Merkelzell-Karzinom: Eine Rezidivanalyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Thomas Müller

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Abstract: The merkel cell carcinoma: An analysis of relapse pattern.

The relapse pattern and prior therapy of patients with pathologically proven merkel cell carcinoma (MCC) was retrospectively studied in a single institution. A total of 65 patients with MCC, 36% Union internationale contre le cancer (UICC) stage I, 19% II, 45% III (five lymph node metastases of unknown primary) were eligible. 81,5% of the patients had surgical staging: 24 patients sentinel node biopsy (SNB), 22 patients SNB followed by lymphadenectomy (LAD) and 7 patients LAD. 85% of the primary tumors (PT) were completely resected; 51% of patients received radiotherapy (RT), 47% of known PT sites, 32% (8/25 patients) regional RT to snN0 nodes and 64% (18/28 patients) to pN+ nodes, mean reference dose 51.5 and 50 Gy, respectively. Mean follow-up was 6 years (range 2 – 14 years). A total of 43% (27/65) patients developed relapses; of which 22 were locoregional (LRR) and 5 were distant. The 5-year LRR rate was 36%. In snN0 sites (stage I/II), regional relapse (RR) occurred in 5 of 17 non irradiated vs. none of 8 irradiated sites ($p = 0.17$), resulting in a 5-year RR rate of 24% versus 0 %. The crude RR rate was lower in stage I (12%, 2/17 patients) than for stage II (43%, 3/7 patients) ($p = 0,03$). In stage III (pN+), RR appeared to be less frequent in irradiated sites (17%, 3/18 patients) compared with non irradiated sites (30%, 3/10 patients, $p = 0.46$). Our data suggest that adjuvant nodal RT plays a major role even if the sentinel nodes were negative. Adjuvant RT of the lymph nodes in patients with stage IIa tumors and RT after LAD in stage III tumors is proposed and should be evaluated prospectively. The results were published in parts, see Hoeller et al. (2015) [1].

Zusammenfassung: Das Merkelzell-Karzinom: Eine Rezidivanalyse.

Untersucht wurde das Rezidivmuster und die vorausgegangene Therapie bei Patienten mit pathologisch nachgewiesenem Merkelzell-Karzinom (MCC). Eingeschlossen wurden 65 Patienten mit lokalisiertem MCC: 36% hatten Union internationale contre le cancer (UICC) Stadium-I-, 19% -II-, 45% -III-Tumoren (davon fünf Lymphknotenmetastasen eines unbekanntes Primärtumors). 81,5% der Patienten erhielten ein chirurgisches Staging: 24 Wächterlymphknoten-Biopsien (WLKB), 22 WLKB gefolgt von Lymphadenektomie (LAD) und 7 LAD. Vollständig reseziert waren 85% der Primärtumoren (PT). Eine Radiotherapie (RT) erhielten 51% der Patienten, 47% eine RT der PT-Region, 32% (8/25 Patienten) eine regionäre RT bei snN0 und 64% (18/28 Patienten) auf pN+ mit einer mittleren Gesamtdosis von 51,5 bzw. 50 Gy. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lebender Patienten betrug 6 Jahre (Spanne 2 – 14 Jahre). Insgesamt 43% (27/65 Patienten) entwickelten ein Rezidiv, von denen 22 lokoregionäre (LRR) und 5 distante Rezidive waren. Die 5 Jahres-LRR-Rate betrug 36%. Im Stadium I/II (snN0) traten regionale Rezidive (RR) in 5 von 17 unbestrahlten und 0 von 8 bestrahlten Regionen auf ($p = 0,17$, 5-Jahres-RR-Rate 24% vs. 0%). Die krude RR-Rate war im Stadium I (12%, 2/17 Patienten) niedriger als im Stadium II (43%, 3/7 Patienten) ($p = 0,03$). Im Stadium III (pN+) traten weniger RR nach Bestrahlung auf (17%, 3/18 Patienten, in bestrahlten vs. 30%, 3/10 Patienten, in unbestrahlten Regionen, $p = 0,46$). Unsere Daten zeigen, dass auch bei sn0 Patienten eine adjuvante RT eine wichtige Rolle spielt. Die adjuvante regionäre RT von Lymphknoten bei Patienten mit Stadium IIa (snN0) sowie nach LAD im Stadium III erscheint sinnvoll und sollte prospektiv evaluiert werden. Teilergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht, siehe Hoeller et al. (2015) [1].

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Das Merkelzell-Karzinom.....	8
2.1. Definition.....	8
2.2. Epidemiologie.....	8
2.3. Ätiologie.....	9
2.4. Lokalisation, Klinisches Bild und Pathologie.....	10
2.5. Klassifizierung und Stadieneinteilung.....	10
2.6. Metastasierung und Prognose	11
3. Übersicht über Therapiemöglichkeiten.....	14
3.1. Behandlungsleitlinie.....	14
3.2. Operative Therapie.....	14
3.2.1. Primärtumor.....	14
3.2.2. Lymphknoten.....	15
3.2.3. Rezidiv und Fernmetastasen.....	15
3.3. Strahlentherapie.....	16
3.3.1. Zielvolumen.....	16
3.3.1.1. Primärtumor.....	16
3.3.1.2. Lymphknoten und in-transit-Region.....	16
3.3.2. Technik.....	17
3.3.2.1. Primärtumor.....	17
3.3.2.2. Lymphknoten.....	17
3.3.3. Dosis.....	17
3.4. Chemotherapie	18
4. Aufgabe, Fragen und Hypothesen.....	19
4.1. Aufgabe.....	19
4.2. Fragen.....	19
4.3. Hypothesen.....	19
5. Methodik der Analyse.....	20
5.1. Erhebung der klinischen Daten.....	20
5.2. Statistische Verfahren.....	20
5.3. Definitionen.....	21
5.3.1. Tumorklassifikation.....	21

5.3.2. Lymphadenektomie.....	21
5.3.3. Rezidive.....	21
5.3.4. Überleben.....	21
5.4. Einflussfaktoren.....	22
6. Patientenkollektiv, Tumor- und Therapiecharakteristika.....	23
6.1. Patientenkollektiv.....	23
6.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung.....	23
6.1.2. Inzidenz und Fallzahlen der Charité.....	23
6.1.3. Begleiterkrankungen	24
6.2. Tumorcharakteristika.....	25
6.2.1. Lokalisation der Primärtumore.....	25
6.2.2. Stadienverteilung.....	26
6.2.2.1. Staging des Primärtumors.....	26
6.2.2.2. Staging regionärer Lymphknoten.....	26
6.2.2.3. Stadienverteilung.....	28
6.3. Therapie.....	29
6.3.1. Operationen.....	29
6.3.1.1. Primärtumor.....	29
6.3.1.2. Regionäre Lymphknoten.....	30
6.3.1.3. Radikalität der Lymphadenektomie.....	33
6.3.2. Strahlentherapie.....	34
6.3.2.1. Primärtumor Region	35
6.3.2.2. Regionäre Lymphknoten.....	35
6.3.2.3. In-Transit-Region.....	36
6.3.3. Technik und Dosierung.....	36
6.3.3.1. Primärtumor.....	36
6.3.3.2. Lymphabflussweg.....	37
6.3.4. Chemotherapie.....	37
7. Therapieergebnisse.....	38
7.1. Übersicht.....	38
7.2. Lokoregionäre Rezidive.....	40
7.2.1. Zeit bis Auftreten eines lokoregionären Rezidivs.....	40
7.2.2. Analyse der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs.....	41
7.2.2.1. Ausgangsstadium.....	41

7.2.2.2. Lokalisation des Primärtumors.....	42
7.2.2.3. Resektionsstatus.....	43
7.2.2.4. Bestrahlung.....	43
7.2.2.5. Alter und Geschlecht.....	44
7.2.3. Zusammenfassung der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs.....	46
7.3. Lokale Rezidive.....	46
7.3.1. Analyse der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs.....	49
7.3.1.1. Ausgangsstadium.....	49
7.3.1.2. Lokalisation des Primärtumors.....	49
7.3.1.3. Resektionsstatus des Primärtumors.....	50
7.3.1.4. Strahlentherapie.....	51
7.3.2. Zusammenfassung der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs.....	52
7.4. Regionale Rezidive.....	54
7.4.1. Analyse der Risikofaktoren des regionalen Rezidivs.....	56
7.4.1.1. Ausgangsstadium.....	56
7.4.1.2. Strahlentherapie.....	57
7.4.1.2.1. Stadium I/II bzw. Patienten mit tumorfreiem Wächterlymphknoten...58	
7.4.1.2.2. Stadium III.....	60
7.5. In-Transit Rezidive.....	61
7.6. Therapie bei Patienten nach Diagnose eines lokoregionären Rezidivs.....	62
7.6.1. Operation.....	62
7.6.2. Bestrahlung.....	63
7.6.3. Chemotherapie.....	64
7.7. Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens der Patientenkollektivs.....	65
7.7.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs.....	65
7.7.2. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Radiotherapie.....	65
7.7.3. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphadenektomie.....	67
8. Diskussion.....	68
8.1. Patientenkollektiv.....	69
8.2. Klinisches versus chirurgisches Lymphknoten-Staging.....	70
8.3. Durchgeführte Therapien.....	72
8.3.1. Klinisch Lymphknoten-negative Patienten ohne Wächterlymphknoten-Biopsie	74
8.3.2. Wächterlymphknoten negative Patienten (snN0).....	74

8.3.3. Lymphknoten-positive Patienten (Stadium III).....	76
8.3.4. In-Transit-Region.....	78
8.4. Klinische Relevanz der Ergebnisse und Schlussfolgerung für die Praxis.....	78
9. Zusammenfassung.....	80
10. Literaturverzeichnis.....	82
11. Abkürzungsverzeichnis.....	91
12. Tabellenverzeichnis.....	93
13. Abbildungsverzeichnis.....	94
14. Lebenslauf.....	96
15. Publikationen.....	97
16. Danksagung.....	98
17. Eidesstattliche Versicherung	99

1. Einleitung

Die Merkelzelle wurde 1875 erstmals durch den deutschen Anatomen Friedrich Sigmund Merkel beschrieben. Es sind große, helle, runde bis ovale Zellen mit einer Länge von circa 10µm [2]. Sie kommen ubiquitär in der Haut nahe der Basalschicht der Epidermis [3] sowie in Mukosa ektodermaler Abstammung vor [4]. Vermutlich handelt es sich um langsam adaptierende Typ I Mechanorezeptoren [3, 5, 6]. Merkelzellen bilden dazu synapsenähnliche Komplexe mit somatoafferenten Neuronen und besitzen charakteristische neurosekretorische Granula. Diese enthalten präsynaptische Moleküle, welche für eine Vesikel Freisetzung in Neuronen benötigt werden [6]. Der genaue Neurotransmitter ist zur Zeit noch unbekannt [7]. Es wird die Existenz zwei verschiedener Typen von Merkelzellen vermutet, da es neben jenen mit Kontakt zu Neuronen auch Merkelzellen gibt, die keine Kontakte zu Neuronen eingehen [8]. Auch wenn im Tierexperiment gezeigt werden konnte, dass Merkelzellen zur Differenzierung von Oberflächenstrukturen nötig sind [9], bleibt ihre genaue Funktion bis heute nicht eindeutig geklärt [6].

Seit der Erstbeschreibung des Merkelzell-Karzinoms durch Toker et al. 1972 [10], wurden bis heute weltweit über 2300 Arbeiten zu diesem neuroendokrinen Karzinom der Haut veröffentlicht [11]. Beim Merkelzell-Karzinom entstehen häufig Rezidive und Fernmetastasen [12, 13]. Bisher sind die Daten zur Entstehung und Therapie der Rezidive nicht sehr umfangreich [14, 15]. Erst kürzlich wurde durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) erstmals ein einheitliches Staging-System für das Merkelzell-Karzinom in der 7. Version des AJCC Staging Manuals veröffentlicht [16] und der Einfluss der Wächterlymphknoten-Biopsie auf das Staging gezeigt [12]. In Anlehnung daran wird in der aktuellen deutschen Behandlungsleitlinie von Becker et al. aus dem Jahr 2012 zur Behandlung des Primärtumors oder des Lokalrezidivs eine vollständige operative Entfernung des Primarius oder Rezidivs, sowie eine adjuvante Strahlentherapie für das Tumorbett und die regionären Lymphknotenstationen empfohlen [17]. Ob auf eine adjuvante Bestrahlung regionärer Lymphknotenstationen bei histologisch negativen Wächterlymphknoten verzichtet werden kann, oder wie die in-transit-Region primär therapiert werden sollte, ist bisher nicht eindeutig geklärt [17].

In dieser Studie analysierten wir retrospektiv den Krankheitsverlauf von 67 Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Merkelzell-Karzinoms, welche im Zeitraum zwischen 1992 und 2011 an der Charité Universitätsmedizin Berlin vorstellig wurden. Die

Patienten wurden hinsichtlich Stadium nach AJCC Staging-System und Union internationale contre le cancer (UICC) TNM-Klassifikation eingeteilt und Patientendaten zu Therapie und Krankheitsverlauf ausgewertet. Bei 22 der 67 Patienten (34%) traten lokoregionäre Rezidive auf. Das Rezidivmuster wurde im Bezug zu vorausgegangener Therapie, Bestrahlungsvolumen und -dosis analysiert und potentielle Risikofaktoren dargestellt, um in Zukunft adjuvante Bestrahlungsvolumen besser definieren zu können.

2. Das Merkelzell-Karzinom

2.1. Definition

Das Merkelzell-Karzinom ist ein seltener hoch aggressiver Tumor der Haut. Erstmals erwähnt durch C. Toker im Jahr 1972, wurde es zunächst als trabekuläres Karzinom der Haut bezeichnet [10]. Tang et al. wiesen 1978 kerndichte Granula im Zytoplasma der Zellen dieser Art von Karzinom nach und postulierten, da solche Granula in der Haut ausschließlich in Merkelzellen vorkommen, dass sich das trabekuläre Karzinom der Haut aus eben diesen entwickelt [18]. Auch Frigerio et al. legten in ihrer Studie als Ursprung des Karzinoms die Merkelzelle dar [5]. Bis heute wird dieser Sachverhalt kontrovers diskutiert und eine Entstehung aus Haut-Stammzellen epidermaler Abstammung als mögliche Alternative betrachtet [19]. Zunächst wurde das Karzinom auch als primär kleinzelliges, primär undifferenziertes oder anaplastisches Karzinom der Haut bezeichnet [20]. Der Name Merkelzell-Karzinom wurde erstmals 1980 durch De Wolf-Peeters et al. formuliert, da der ultrastrukturelle Nachweis für die Entstehung des Karzinoms aus der Merkelzelle heraus zu diesem Zeitpunkt allgemein anerkannt war [21]. Die gebräuchlichsten Namen sind heutzutage Merkelzell-Karzinom oder neuroendokrines Karzinom der Haut [22].

2.2. Epidemiologie

Die Inzidenz des Merkelzell-Karzinoms hat sich in den letzten 30 Jahren stetig erhöht [23]. 1986 betrug sie 0,15 / 100.000 Einwohner, 2001 wurde sie auf 0,44 / 100.000 Einwohner geschätzt, was einer Verdreifachung innerhalb von 15 Jahren entspricht [24]. Die Inzidenz ist bei der kaukasischen (bis zu 0,44 pro 100.000 Einwohner) deutlich höher als bei der afroamerikanischen Bevölkerung (0,01 pro 100.000 Einwohner) [24, 25]. Bei einer mittleren Einwohnerzahl von 3.418.523 Menschen (Untersuchungszeitraum 1992-2011 min. 3.326.002, max. 3.501.872 Einwohner) [26], entspricht dies in Berlin circa 15 Merkelzell-Karzinom Erstmanifestationen pro Jahr. Das männliche Geschlecht ist im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als das weibliche [12]. Es finden sich jedoch auch einzelne Studien, in denen von einem ausgeglichenen Verhältnis der Geschlechter [27] oder einem mehrheitlich weiblichen Patientenkollektiv berichtet wird [28]. Das Merkelzell-Karzinom ist eine Erkrankung des hohen Alters. So liegt das mittlere Alter bei Erstdiagnose zwischen 68 – 76 Jahre [12, 22]. Es existieren einzelne Fallberichte, bei denen ein Merkelzell-Karzinom bereits im Jugendalter auftrat [29]. Auch aufgrund immer besser werdender diagnostischer Methoden und einer größer werdenden Anzahl älterer

Patienten, ist ein Anstieg der Inzidenz in den letzten 20 Jahren zu erklären [30].

2.3. Ätiologie

Der Pathomechanismus ist bisher noch nicht ausreichend verstanden. Verschiedene Aspekte werden in der Literatur diskutiert.

Die UV-Exposition scheint ein wichtiger Faktor in der Entstehung der Merkelzell-Karzinome zu sein. So treten diese gehäuft in Körperregionen mit erhöhter Sonnenexposition wie z.B. am Kopf auf [22, 27]. Des Weiteren wurde in geografischen Lagen mit hohem UV-Index eine erhöhte Inzidenz im Vergleich zu Regionen mit niedrigem UV-Index festgestellt [31]. Da Merkelzell-Karzinome jedoch häufig auch in Körperregionen ohne direkte Sonnenexposition auftreten, kann dies nicht der alleinige Einflussfaktor sein [22, 32]. Das Risiko für die Entstehung eines Merkelzell-Karzinoms ist bei immunsupprimierten deutlich höher als bei gesunden Patienten [31]. Penn et al. errechneten 1999 ein zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Patienten nach Organtransplantation [33]. Engels et al. zeigten 2002, dass für HIV positive Patienten ein 13-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht [34]. Auch Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes, Myasthenia gravis, rheumatoide Arthritis oder Sarkoidose wurden in einzelnen Fallberichten mit dem Auftreten von Merkelzell-Karzinomen in Verbindung gebracht [35-38]. Das Auftreten diverser Chromosomenanomalien wird in der Literatur diskutiert, ohne dass ein exakter Wirkungsmechanismus aufgeklärt ist [22]. Leonhard et al. machen eine Deletion des kurzen Arms von Chromosomen 1 (1p36) für die Entstehung des Merkelzell-Karzinoms verantwortlich [39]. Auch über das gehäufte Auftreten von Merkelzell-Karzinomen bei Trisomie 1, 6, 11 oder 18 wird berichtet [39-41].

Feng et al. entdeckten 2008 in Gewebeproben von Merkelzell-Karzinomen einen bisher unbekanntem Typ des Polyomavirus, den sie Merkelzell-Karzinom Polyomavirus (MCPyV) nannten [42]. Dieser Virus-Typ wurde in darauf folgenden Studien diverser Kliniken bei durchschnittlich 80% der Patienten mit Merkelzell-Karzinom gefunden [43]. Nach Insertion und Replikation von Virus DNA, beeinflusst das MCPyV die Zelltransformation durch Expression großer und kleiner T-Antigene [44]. Diese hemmen den G1 Kontrollpunkt des Zellzyklus [45] und beeinflussen die Wirkung des Tumorsuppressorgens Retinoblastom-Protein [46, 47]. Tumorzellen werden dadurch positiv selektiert [48] und ein physiologischer Zelltod verhindert [49]. Obwohl gezeigt werden konnte, dass kleine T-Antigene Onkoproteine sind, bleibt der Pathomechanismus des MCPyV bislang nicht vollständig geklärt [50, 51].

2.4. Lokalisation, Klinisches Bild und Pathologie

Das Merkelzell-Karzinom tritt gehäuft in sonnenexponierten Körperregionen auf [27]. 45 – 50% der Primärtumoren treten in der Kopf-Hals-Region auf, 19 – 24% an der oberen Extremität, 11 – 15% an der unteren Extremität, 4 – 11% am Rumpf und bei 5 – 12% bleibt die Lokalisation des Primarius unbekannt [43, 52]. Die Morphologie des Merkelzell-Karzinoms ist ausgesprochen heterogen. Es imponiert als schnell wachsende, schmerzlose, rund-ovale bis kegelförmige, zystisch-knotige, rötlich bis bläulich gefärbte Struktur mit einer Größe zwischen 2 – 200mm [27, 53]. Ulzerationen im Tumorgebiet treten selten auf [27]. Eine glänzende Oberfläche und Teleangiektasien im Bereich des Tumors sind beschrieben und können zu Verwechslungen z.B. mit einem Basalzell-Karzinom führen [54]. Heath et al. formulierten 2008 die AEIOU-Eigenschaften (asymptomatic, expanding rapidly, immunosuppressed, older than 50, UV-exposed), um anhand dieser die Früherkennung des Merkelzell-Karzinoms zu verbessern [53].

Eine definitive Diagnose kann jedoch nur durch Probengewinnung und histologische Begutachtung erfolgen [22, 55]. Im Großteil der Fälle befindet sich der Primarius im Bereich der Dermis und ist durch eine Grenzzone von der Epidermis getrennt [20, 22]. Lichtmikroskopisch imponieren Merkelzell-Karzinome durch runde bis ovale, blaue Zellen dichter Population (unter HE-Färbung) mit hyperchromatischen Nucleoli, feinen Granula und wenig Zytoplasma, sowie häufigen Mitose- und Apoptosezellen [22, 56]. Es werden drei histologische Subtypen unterschieden (kleinzellig, intermediär und trabekulär), wobei der intermediäre Typ am häufigsten vorkommt [57]. Zur Differenzierung von anderen kleinzelligen Karzinomen wie dem kleinzelligen Lungen-Karzinom oder dem Melanom ist die Immunhistologie hilfreich [56]. Das Merkelzell-Karzinom ist positiv für neuronenspezifische Enolase, Chromogranin, Synaptophysin und Cytokeratin 20. Negativ hingegen für Schilddrüsentranskriptionsfaktor 1 (TTF1), S-100, Cytokeratin 7 und 17, sowie das allgemeine Leukozyten Antigen (LCA) [56, 58, 59]. Im Gegensatz zum Merkelzell-Karzinom sind Cytokeratin 7 und 17, sowie LCA beim Basalzell-Karzinom oder S-100 und TTF1 beim kleinzelligen Lungen-Karzinom positiv [56, 58, 59].

2.5. Klassifizierung und Stadieneinteilung

Zur Formulierung therapeutischer Ansätze ist ein einheitliches Staging-System sinnvoll [22]. Es wurden teilweise fünf verschiedene Staging-Systeme nebeneinander verwendet [12]. Seit 2010 wird die Stadieneinteilung anhand der 7.Auflage des Staging Manuals des

AJCC getroffen (Tabelle 2). Die TNM-Klassifikation erfolgt entsprechend der UICC TNM-Klassifikation von malignen Tumoren (7. Auflage) aus dem Jahr 2010 (Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Merkelzell-Karzinoms nach UICC

T		N		M	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor vorhanden	N0	Keine Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
Tis	Primärtumor in-situ	cN0	Lymphknotenmetastasen klinisch nicht nachweisbar	M1	Fernmetastasen vorhanden
T1	Primärtumor < 2cm	cN1	Lymphknotenmetastasen klinisch nachweisbar		
T2	Primärtumor > 2 und < 5cm	pN0	Lymphknoten histopathologisch tumorfrei		
T3	Primärtumor > 5cm	pNx	Lymphknoten histopathologisch nicht untersuchbar		
T4	Primärtumor infiltriert Knochen, Muskel, Faszie oder Knorpel	N1a	Mikrometastasen		
		N1b	Makrometastasen		
		N2	In-transit Metastasen		

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Merkelzell-Karzinoms nach AJCC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	0
Ia	T1	pN0	0
Ib	T1	cN0	0
IIa	T2/3	pN0	0
IIb	T2/3	cN0	0
IIc	T4	N0	0
IIIa	Jedes T	N1a	0
IIIb	Jedes T	N1b/N2	0
IV	Jedes T	Jedes N	1

Nicht zuletzt aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms (bis zu 25% der Patienten [13]), ist eine Wächterlymphknoten-Biopsie für ein bestmögliches Staging erforderlich [12, 60]. Eine eigene ICD Ziffer hat das Merkelzell-Karzinom in der ICD–10–GM bisher nicht, sondern wird unter der Ziffer C44.9 (Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet) geführt, obwohl sich durch eine eigene ICD Ziffer wie z.B. in den USA nach dortiger ICD–9 eine verlässlichere Dokumentation der Erkrankung erzielen lässt [30]. Zum Ende des Jahres 2014 war in den USA die Aufnahme in die ICD–10–CM unter den Ziffern C4A.0–9 geplant.

2.6. Metastasierung und Prognose

Das Merkelzell-Karzinom ist ein hoch maligner, häufig metastasierender Tumor der Haut, der sich vorwiegend über die dermalen Lymphbahnen ausbreitet [22]. Bei 20 – 60% der Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einem lokalen oder regionalen Rezidiv [14, 61, 62]. Laut Zager et al. und Allen et al. treten die meisten (93%) dieser Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ende der Primärtherapie auf [14, 63]. Die 5 Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens ist 48% [14]. Bei 21 – 36% der Patienten treten Fernmetastasen auf [14, 27, 50, 64]. Die häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasen sind Haut (28%), Lymphknoten (27%), Leber (13%), Lunge (10%) und Knochen (10%) [54, 65].

Mit einer Mortalität von 33% hat das Merkelzell-Karzinom eine schlechtere Prognose als z.B. das maligne Melanom [24]. Lemos et al. ermittelten eine Rate des Gesamtüberlebens von 40% nach fünf Jahren [12]. Bei Patienten mit Fernmetastasen beträgt die mediane Überlebenszeit ab Erstdiagnose der Fernmetastasen neun Monate [14, 66]. Der in der Literatur am meisten akzeptierte negative Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ist ein hohes Ausgangsstadium der Erkrankung [12, 22, 67, 68]. In Anlehnung daran ermittelten Lemos et al. eine 5 Jahres-Überlebensrate von 60% bei Stadium I und II, 39 % bei Stadium III und 18% bei Stadium IV [12]. Bei Nachweis von Lymphgefäßinvasion ist mit einem verringerten Überleben und gehäuften Auftreten von Rezidiven zu rechnen [55, 69]. Weitere in der Literatur diskutierte Prognosefaktoren die mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivhäufigkeit in Zusammenhang gebracht werden sind: männliches Geschlecht [70], Alter > 60 Jahre [71], keine adjuvante Radiatio im Rahmen der Primärtherapie [72], positiver Resektionsstatus nach chirurgischer Therapie des

Primärtumors [73] und eine primäre TumorgroÙe > 2cm [14]. Ob die Schichtdicke des Primärtumors einen Prognosefaktor darstellt, wird kontrovers diskutiert [30, 55]. Prognosefaktoren die mit einem positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivhäufigkeit in Verbindung gebracht werden sind: eine primäre TumorgroÙe < 2cm [14], ein hohes Level an Antikörpern gegen das MCPyV [74], eine adjuvante Radiatio im Rahmen der Primärtherapie [75, 76] und ein pathologisch bestätigt negativer Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [12].

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert nur eine prospektive randomisierte klinische Studie zur Therapie des Merkelzell-Karzinoms von Jouary et al. aus dem Jahr 2012, in welcher der Einfluss der adjuvanten Radiatio auf den klinischen Verlauf untersucht wurde [77]. Weitere groß angelegte Studien und Prognosefaktoranalysen sind notwendig um den wahren Wert oben genannter Faktoren bestimmen zu können.

3. Übersicht über Therapiemöglichkeiten

3.1. Behandlungsleitlinie

Behandlungsleitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [78]. Es wurden fortwährend Leitlinien zur Vereinheitlichung der Therapie des Merkelzell-Karzinoms formuliert. So gab es 2005 die 11. Version der „Deutschen Leitlinie Merkelzell-Karzinom“ von Hauschild et al., welche letztmalig 2012 durch Becker et al. überarbeitet und als aktuell gültige S2k-Kurzleitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft formuliert wurde [17]. Laut Stufenschema der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, ist diese Version eine konsensbasierte Leitlinie. Sie zeichnet sich durch eine repräsentative Entwicklergruppe und strukturierte Konsensfindung aus, jedoch ohne eine systematische Evidenzbasierung. Die wissenschaftliche Legitimation der Methode ist somit niedrig, aber die Legitimation für die Umsetzung hoch [79]. In ihr werden Empfehlungen zur operativen, strahlentherapeutischen und systemischen Therapie formuliert. Die nächste Aktualisierung der Behandlungsleitlinie ist für das Frühjahr 2015 geplant.

3.2. Operative Therapie

3.2.1. Primärtumor

Umfang und Art der operativen Therapie des Merkelzell-Karzinoms sind unter Anderem abhängig vom Stadium der Erkrankung, sowie der Lokalisation des Primärtumors [17]. Der Umfang einer Resektion sollte demnach auch unter Berücksichtigung von funktionellen Aspekten, besonders im Bereich der Kopf-Hals-Region, gewählt werden [80]. Im Allgemeinen wird heutzutage eine komplette Resektion des Primärtumors, unabhängig vom Stadium der Erkrankung, mit einem Sicherheitsabstand von 2 – 3cm angestrebt [50, 81]. Ein Resektionsabstand von 3cm um den Bereich des Primärtumors herum, kann das Rezidivrisiko reduzieren [82]. Die komplette Resektion sollte im Anschluss durch mikroskopische und immunhistologische Beurteilung aller Schnittränder des Präparats bestätigt werden [83]. Ein weiteres Resektionsverfahren ist die mikrographische Resektion nach Mohs. Dies ist ein Operationsverfahren, welches ohne einen ausgeprägten

Sicherheitsabstand auskommt und somit auch in Regionen angewandt werden kann, in denen möglichst viel gesundes Gewebe zur Rekonstruktion des entstandenen Defekts erhalten werden sollte [83]. Hierbei erfolgt ein fortlaufender Wechsel zwischen chirurgischer Exzision und histologischer Begutachtung. Es werden horizontale Serienschnitte angefertigt, die unmittelbar nach Exzision gefriergetrocknet und histologisch beurteilt werden. Begonnen wird mit einem seitlichen Resektionsabstand von 1 – 2mm um den sichtbaren Tumoranteil. Bei Nachweis von Resttumorgewebe wird weiter in die Tiefe oder auch Horizontale präpariert, solange bis kein Tumorgewebe mehr nachweisbar ist. Der Operateur bekommt so fortlaufend eine Rückmeldung in welche Richtung er die Exzision ggf. noch fortführen muss und wo sich tumorfreie Gewebe befinden. Auf diese Weise wird ein maximal gewebesparendes Operationsergebnis erzielt [84]. Die Operationsdauer ist jedoch länger als bei einer Exzision mit großem Resektionsabstand. In unserer Klinik wurde in den meisten Fällen eine weiträumige Exzision mit 2 – 3cm Sicherheitsabstand durchgeführt.

3.2.2. Lymphknoten

Damit eine weiterführende Therapie festgelegt werden und eine gezielte Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs abgegeben werden kann, sollte eine operative Beurteilung der Wächterlymphknoten erfolgen [12, 22, 81, 85]. Stokes et al. (2009) sahen eine Wächterlymphknoten-Biopsie für Primärtumoren < 1cm (Stadium I) nicht als sinnvoll an [86]. Ob eine weiterführende Lymphadenektomie erfolgen sollte, wird ebenfalls kontrovers diskutiert und hängt unter Anderem davon ab, ob ein positiver Wächterlymphknoten-Status festgestellt wurde (Stadium III) [17]. Iyer et al. (2014) empfehlen eine Lymphadenektomie auch schon bei kleinen Primärtumoren unabhängig vom Wächterlymphknoten-Status [87]. Ratner et al. (1993) sehen von einer routinemäßigen Lymphadenektomie ab [88]. Die deutsche Behandlungsleitlinie empfiehlt bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Wächterlymphknoten-Biopsie, sowie bei positiven Wächterlymphknoten eine weiterführende Lymphadenektomie der betroffenen Region. Bei klinischem oder bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sollte zunächst eine diagnostische und ggf. anschließend eine therapeutische Lymphadenektomie erfolgen [17].

3.2.3. Rezidiv und Fernmetastasen

Auch im Falle eines Rezidivs sollte die vollständige chirurgische Resektion angestrebt

werden [17]. Bei nachgewiesenen Fernmetastasen sollten diese multimodal, das heißt zusammen mit Radiatio und/oder Chemotherapie behandelt werden. Es muss jedoch abgewogen werden, ob eine komplette Resektion (R0-Status) durch eine chirurgische Exzision für den Patienten überhaupt erzielt werden kann [17, 89].

3.3. Strahlentherapie

Für das Merkelzell-Karzinom konnte eine ausgeprägte Strahlensensitivität nachgewiesen werden [70, 90, 91]. Ebenfalls konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine adjuvante Radiatio die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven signifikant verringert [61, 92-95] und das krankheitsspezifische Überleben verlängern kann [96]. Jouary et al. konnten 2012 in der bisher einzigen randomisierten prospektiven Studie nachweisen, dass eine prophylaktische Radiatio ohne vorausgegangene Lymphadenektomie im Vergleich zu abwartender Beobachtung die regionäre Rezidiv-Rate signifikant senkt [77]. Sowohl Fang et al. als auch Mortier et al. zeigten, dass eine Monotherapie mit Bestrahlung ohne eine zusätzliche Operation in der zugehörigen Lymphknoten Region bzw. des Primärtumors, Ergebnisse liefert, die mit einer Therapiekombination aus Operation und adjuvanter Radiatio vergleichbar sind [97, 98]. So wird heutzutage eine adjuvante Bestrahlung sowohl des Tumorbetts, als auch der regionären Lymphabflussregion empfohlen [17].

Auch bei Inoperabilität des Tumors ist die Bestrahlung eine geeignete Therapieoption [66].

3.3.1. Zielvolumen

3.3.1.1. Primärtumor

Die Technik der Strahlentherapie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten weiterentwickelt und verändert, so dass die verschiedensten Vorgehensweisen in den bisherigen Studien gefunden werden können. Das Zielvolumen einer Bestrahlung sollte auf einer Fall zu Fall-Basis gewählt werden [99]. Hier fließen individuelle Parameter wie unter Anderem die Lokalisation des Primärtumors, ein potentieller Befall des Lymphabflussweges oder eine eventuelle Vorbestrahlung im Zielgebiet ein. In der Regel wird das Zielvolumen für die adjuvante Bestrahlung des Primärtumors auf den Bereich der Operationsnarbe und des ehemaligen Tumorbetts, sowie einen Randsaum von 3 – 5cm um diesen Bereich herum ausgedehnt [96, 99].

3.3.1.2. Lymphknoten und in-transit-Region

Im Falle eines Primärtumors im Bereich der Kopf-Hals-Region, sollte das primäre

Bestrahlungsgebiet auf mindestens die erste regionäre Lymphknotenregion entsprechend der anatomischen Lymphknoten-Level proximal und distal der Primärtumor Region erweitert werden [99]. Eine adjuvante Radiatio sollte ebenfalls den Bereich der regionären Lymphknoten beinhalten, besonders im Falle einer positiven Wächterlymphknoten-Biopsie [17]. Für den Fall, dass die Feldgrenzen des Primärtumors und der regionären Lymphknoten nicht weiter als 5cm auseinanderliegen und keine durch Strahlentoxizität besonders gefährdeten Gewebe (z.B. Auge) in diesem Bereich liegen, können Primärtumor- und regionäres Lymphknotenvolumen zu einem Gesamtvolumen zusammengefasst werden [77, 96, 99]. So wird in diesen Fällen auch die in-transit-Region mit bestrahlt. Der primäre Einschluss der in-transit-Region in das Zielvolumen wird diskutiert und ist zur Zeit noch nicht ausreichend geklärt [77]. Im Falle eines perineuralen Befalls ist auch eine Bestrahlung der entsprechenden Nervenbahn einschließlich des dazugehörigen Ganglions retrograd bis an die Schädelbasis heran möglich [99].

3.3.2. Technik

3.3.2.1. *Primärtumor*

Man unterscheidet die Möglichkeit der Elektronen- und Photonenbestrahlung. Im Primärtumor-Bereich werden entweder 6 MV Photonen oder Elektronen gewählt. Bolusmaterial kann verwendet werden, um die maximal notwendige Dosis im Bereich der Haut zu erzielen. Dieses wird über den zu bestrahlenden Haut-Bereich des Patienten gelegt. Durch Variation der Dicke und Art des Materials, wird die Strahlendosis im Hautniveau erhöht [56, 77, 96].

3.3.2.2. *Lymphknoten*

Die Lymphknoten-Bestrahlung wird in der Regel mit 6 MV bzw. 15 MV Photonenbestrahlung entweder mit isozentrischen opponierenden Feldern oder CT-gestützter konformaler Mehrfeldertechnik durchgeführt. Vor allem Tumore der Kopf-Hals-Region werden mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) oder volumetrisch modulierter Rotationsbestrahlung (VMAT) behandelt.

3.3.3. Dosis

Momentan existiert keine prospektive randomisierte Studie bezüglich der optimalen adjuvanten Bestrahlungsdosis zur Behandlung eines Merkelzell-Karzinoms. Die deutsche

Behandlungsleitlinie empfiehlt eine Gesamtdosis (GD) von 50 Gy in 2 Gy Fraktionen pro Tag fünf mal pro Woche für den Primärtumor und die zugehörige Lymphknoten-Region [17]. Eine Fraktionierung von 1,8 Gy pro Tag ist in der Literatur ebenfalls beschrieben [99]. Fields et al. und Lee et al. gaben 50 – 55 Gy als zu erreichende GD an [99, 100]. Nach einer GD < 50 Gy treten Lokalrezidive häufiger auf als nach einer GD ≥ 50 Gy [15]. Bei besonders stark ausgeprägtem Primärbefund (gross disease), Residualtumorgewebe nach abgeschlossener chirurgischer Therapie oder einem primär nicht resezierbaren Tumorbefund wird häufig eine zusätzliche Boostbestrahlung durchgeführt. In diesen Fällen wird die betroffene Region nach Erreichen einer GD von 50 Gy mit Fraktionen von 1,8 – 2 Gy pro Tag bis zu einer zusätzlichen Boostdosis von 10 – 20 Gy weiter bestrahlt [66, 77, 81, 96, 99]. Der gesamte Zeitraum der Bestrahlung beträgt somit in der Regel 5 – 7 Wochen.

3.4. Chemotherapie

Das Merkelzell-Karzinom spricht auf Chemotherapeutika an. Eine partielle oder komplette Remission wird jedoch nur in 40 – 70% der Fälle beobachtet [101]. Da eine Standard-Chemotherapie für das Merkelzell-Karzinom bisher nicht bekannt ist, werden Behandlungskonzepte oft analog zu anderen neuroendokrinen Tumoren, v.a. des kleinzelligen Lungen-Karzinoms gewählt [17, 23]. So werden Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, 5-Fluoruracil, Cisplatin, Carboplatin und Etoposid verwendet [17, 102]. Diese werden entweder als Monotherapie, Zweifach- oder selten Dreifachkombination gegeben. Es ist zur Zeit nicht nachgewiesen, dass die Chemotherapie bei der adjuvanten Behandlung des Merkelzell-Karzinoms einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat [103]. Darüber hinaus zeigten Allen et al., dass eine adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben unter bestimmten Voraussetzungen verkürzen kann [14]. Aufgrund der Toxizität der meisten Chemotherapeutika sowie der damit verbundenen Immunsuppression, welche einen erneuten Krankheitsprogress oder die Entstehung anderer gravierender Nebenwirkungen begünstigen, empfehlen Garneski et al. (2007) eine Chemotherapie lediglich im Rahmen palliativer Behandlungskonzepte, wie im Falle von Fernmetastasen [23]. Des Weiteren ist, wie auch bei anderen neuroendokrinen Tumoren, eine frühzeitige Resistenzentwicklung beim Merkelzell-Karzinom stark ausgeprägt [101]. In der deutschen Behandlungsleitlinie des Merkelzell-Karzinoms wird eine adjuvante Chemotherapie momentan nicht empfohlen [17].

4. Aufgabe, Fragen und Hypothesen

4.1. Aufgabe

Das Rezidivmuster nach Primärtherapie von Merkelzell-Karzinomen Stadium I – III soll deskriptiv analysiert werden. Dies soll als Grundlage für die Definition des Zielvolumens einer adjuvanten Strahlentherapie dienen.

4.2. Fragen

1. Können im untersuchten Kollektiv Risikofaktoren für die Entstehung von Rezidiven des Merkelzell-Karzinoms erkannt werden? (z.B. Erkrankungsstadium, Alter, postoperativer Resektionsstatus des Primärtumors, Verzicht auf adjuvante Strahlentherapie)
2. Wie hoch ist die Rezidivwahrscheinlichkeit nach durchgeführter Wächterlymphknoten-Biopsie?
3. Wird die Rezidivwahrscheinlichkeit durch ein niedriges Tumorstadium (pN0), die Chirurgie der Lymphknoten und/oder die adjuvante Strahlentherapie der Lymphabflusswege reduziert?
4. Ist ein Einfluss der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben der Patienten zu erkennen?
5. Ist ein Einfluss der radikalen Lymphadenektomie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer nicht operativen Therapie entsprechender Lymphknoten erkennbar?

4.3. Hypothesen

1. Die Radiotherapie reduziert die Häufigkeit von Lokalrezidiven.
2. Die Radiotherapie reduziert die Häufigkeit des regionalen Rezidivs.
3. Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv sind: Größe des Primärtumors > 2cm, keine Radiatio des Primärtumors im Rahmen der Primärtherapie, unvollständiger Resektionsstatus nach abgeschlossener chirurgischer Primärtherapie.
4. Risikofaktoren für ein regionales Rezidiv sind: hohes Tumorstadium, insbesondere positiver Lymphknotenstatus (Stadium III), keine Radiatio der regionären Lymphknotenregion im Rahmen der Primärtherapie.

5. Methodik der Analyse

5.1. Erhebung der klinischen Daten

Retrospektiv wurde der Krankheitsverlauf von 67 Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Merkelzell-Karzinoms untersucht, welche sich während des Zeitraums von 1992 bis 2011 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Campus Berlin Mitte in Behandlung befanden. Seit 2009 wurden die Patienten prospektiv untersucht.

Es wurden Krankengeschichten, Behandlungsprotokolle, OP- und histologische Berichte, Sonografie-Befunde, Bestrahlungsprotokolle und Pflegeberichte der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, sowie weiterer mitbehandelnder Kliniken der Charité eingesehen. Fehlende Daten wurden im Rahmen einer Nachuntersuchung der Patienten oder, falls es dem Patienten nicht möglich war in die Klinik zu kommen, im telefonischen Gespräch, sowie anhand eines Fragebogens an die weiterbehandelnden niedergelassenen Fachärzte ergänzt.

5.2. Statistische Verfahren

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistik Programms SPSS 21 ausgewertet. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als signifikant angesehen. Dieser Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Sachverhalt dem Zufall geschuldet ist (H_0 -Hypothese) und damit die H_1 -Hypothese widerlegt. Um Signifikanzen zu berechnen wurden die nicht-parametrischen Tests, der exakte Test nach Fisher, Chi-Quadrat Test und der Log Rank Test verwendet. Der exakte Test nach Fisher eignet sich hierbei besonders für Analysen von binären Daten in unverbundenen Stichproben, ohne eine gesonderte Voraussetzung an den Stichprobenumfang ($n < 30$) und liefert auch bei einer geringeren Anzahl von Beobachtungen verlässliche Resultate. Der Chi-Quadrat Test sollte wiederum erst ab $n > 60$ verwendet werden, bietet aber die Möglichkeit mehr als zwei Gruppen, sowie mehr als 2 Kategorien der Zielgröße mit einander zu vergleichen. Der Log Rank Test dient dem Vergleich von Überlebensraten in zwei oder mehreren unverbundenen Stichproben und berücksichtigt zensierte Fälle. Er basiert auf dem Logarithmus der Ränge der Daten und sollte nicht verwendet werden, wenn sich die entsprechenden Graphen der Kaplan-Meier

Berechnung (siehe unten) für die untersuchten Gruppen überschneiden.

Die Wahrscheinlichkeiten des Überlebens und der Rezidivfreiheit als mögliche Endpunkte wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet und graphisch dargestellt. Es handelt sich hierbei um eine nicht-parametrische Schätzung der Überlebensfunktion unter Berücksichtigung einer Ereigniszeitanalyse. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit geschätzt, dass ein bestimmtes Ereignis bis zu einem gegebenen Zeitpunkt nicht eintritt.

5.3. Definitionen

5.3.1. Tumorklassifikation

Die Klassifikation erfolgte entsprechend der UICC TNM-Klassifikation von malignen Tumoren (7. Auflage) aus dem Jahr 2010. Die Stadieneinteilung wurde mit Hilfe des AJCC Staging-Systems für das Merkelzell-Karzinom aus dem Jahr 2010 getroffen. Für Details siehe Kapitel 2.5..

5.3.2. Lymphadenektomie

Das Ausmaß einer Lymphadenektomie wurde unterschieden in 1. Entfernung einzelner Lymphknoten, 2. regionale oder 3. radikale Resektion. Dazu wurden die entsprechenden OP-Berichte der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie gesichtet und entsprechend der Anzahl der entnommenen Lymphknoten kategorisiert.

5.3.3. Rezidive

Rezidive wurden als lokal (innerhalb eines Umkreises von 5cm um die Narbe der Primärtumorresektion oder bis ca. 2cm um ein Hauttransplantat in dieser Region), in-transit (in der Region der abführenden Lymphbahnen zwischen Primärtumorlokalisierung und erster oder zweiter Lymphknotenstation), regional (innerhalb erster oder zweiter Lymphknotenstation) und Fernmetastasen unterschieden. Rezidive wurden weiter definiert als im Feld (wenn innerhalb des Bestrahlungsfelds), marginal (Rezidiv innerhalb von ca. 2cm der Grenzen des Bestrahlungsfelds) und außerhalb des Bestrahlungsfelds.

5.3.4. Überleben

Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum vom Tag der histologisch gesicherten Erstdiagnose bis zu dem Tag des letzten Kontaktes mit dem Patienten definiert. Das krankheitsspezifische Überleben wurde als Zeitraum vom Tag der histologisch gesicherten

Erstdiagnose bis zum Tag des Todes mit Tumor oder dem Tag des letzten Kontaktes mit dem Patienten definiert, insofern bei dem Patienten zu diesem Zeitpunkt ein manifester Tumornachweis vorlag. Todesfälle ohne Nachweis von Tumor wurden zensiert. Für die Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurde der Zeitraum von dem Tag, an dem erstmals R0-Status für den Primärbefund erreicht wurde, bis zum Tag der histologisch gesicherten Erstdiagnose eines Rezidives oder bei Rezidivfreiheit dem Tag der letzten rezidivfreien Nachuntersuchung definiert.

5.4. Einflussfaktoren

Der Einfluss möglicher Prognosefaktoren auf den Krankheitsverlauf wurde untersucht. Dazu zählen die Größe und Lokalisation des Primärtumors, das Stadium bei Erstdiagnose, das Alter und Geschlecht der Patienten, sowie Art und Umfang der Therapie. Es wurden folgende Therapieaspekte untersucht: Operation versus Operation und adjuvante Radiotherapie, Resektionsstatus R0 versus R1/2/X und Gesamtdosis einer Radiatio < 50 Gy versus > oder gleich 50 – 55 Gy versus > 55 Gy. Das Ausmaß einer Lymphadenektomie wurde unterschieden in 1. Entfernung einzelner Lymphknoten, 2. regionale oder 3. radikale Resektion. Dazu wurden die entsprechenden OP-Berichte der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie von einem erfahrenen Operateur gesichtet und entsprechend der Anzahl der entnommenen Lymphknoten kategorisiert.

6. Patientenkollektiv, Tumor- und Therapiecharakteristika

6.1. Patientenkollektiv

Es wurden 67 Fälle von an der Charité behandelten Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines Merkelzell-Karzinoms gesichtet. Krankheitsverläufe von Patienten mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Stadium IV) wurden nicht ausgewertet. Zwei Patienten konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, da ein Hauptteil der Therapie und Nachbehandlung bei auswärtigen Kliniken abgeschlossen wurde und die Daten nicht verfügbar waren. 65 Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen.

6.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung

35 Frauen (53%) und 30 Männer (47%) wurden untersucht. Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 71 Jahre (min. 50, max. 92 Jahre). Bei der Mehrheit der Patienten (52 Patienten, 80%) wurde die Erstdiagnose im 7. – 9. Dezennium gestellt.

Tabelle 3: Übersicht der Geschlechts- und Altersverteilung

Alter bei Erstdiagnose	Anzahl von Frauen	Anzahl von Männern	Verhältnis weiblich zu männlich
> 50. - 60. Lebensjahr	4 (6%)	6 (9%)	1 : 1,5
> 60. - 70. Lebensjahr	12 (18%)	11 (17%)	1 : 0,9
> 70. - 80. Lebensjahr	8 (12%)	9 (14%)	1 : 1,1
> 80. - 90. Lebensjahr	9 (14%)	3 (5%)	3:1
> 90. Lebensjahr	2 (3%)	1 (2%)	2:1
Summe	35 (53%)	30 (47%)	1 : 0,9

6.1.2. Inzidenz und Fallzahlen der Charité

Ein Teil der theoretischen 15 pro Jahr in Berlin am Merkelzell-Karzinom neu erkrankten Patienten wurde in der Charité vorstellig. So wurde ab dem Jahr 2002, eine durchschnittliche Anzahl von fünf Patienten pro Jahr (min. drei – max. elf Patienten pro Jahr) behandelt.

Tabelle 4: Verteilung der Patientenzahl mit Merkelzell-Karzinom (Stadium I – III) nach Zeitraum der Erstdiagnose

Jahre	Anzahl Erkrankungsfälle	Prozentualer Anteil an Gesamtzahl des Patientenkollektivs
1992 – 1999*	5	8%
2000 – 2002	9	14%
2003 – 2005	15	23%
2006 – 2008	19	29%
2009 – 2011	17	26%
Gesamt	65	100%

* 1992 – 1999 aufgrund geringer Fallzahlen zu einem Zeitraum zusammen gezogen

6.1.3. Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen der Patienten wurden je nach Aktenlage ergänzt. Dokumentiert wurden sowohl Hauterkrankungen als auch weitere Nebenerkrankungen. Bei 22 Patienten (33,8%) wurden eine oder mehrere weitere Hauterkrankungen neben dem Merkelzell-Karzinom festgestellt. 16 Patienten (24,6%) hatten mindestens eine maligne und elf Patienten (16,9%) mindestens eine benigne Hauterkrankung. Bei fünf der 22 Patienten (22,7%) traten sowohl benigne als auch maligne Hauterkrankungen auf. Maligne Erkrankungen der Haut waren das Basalzell-Karzinom (elf Patienten), das Plattenepithel-Karzinom (acht Patienten), sowie das Melanom (ein Patient). Benigne Hauterkrankungen waren die aktinische Keratose (vier Patienten), Psoriasis vulgaris (drei Patienten) und das seborrhoische Ekzem (ein Patient). Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wurden bei zwölf Patienten (18,4%) festgestellt. Nicht die Haut betreffende maligne Begleiterkrankungen waren Prostata-Karzinom (vier Patienten, 13,3% der Männer), Lungen-, Colon-, Blasen,- und Mamma-Karzinom sowie das Non-Hodgin-Lymphom (je zwei Patienten). Folgende weitere Nebenerkrankungen wurden erfasst: Arterieller Hypertonus (46 Patienten), Koronare Herzkrankheit (30 Patienten), Diabetes Mellitus Typ I oder II (28 Patienten), Adipositas per magna (sieben Patienten) und chronische Niereninsuffizienz (sieben Patienten). Ob oder wie bei Patienten eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde, konnte aufgrund der dafür unzureichend dokumentierten Aktenlage nicht erfasst werden.

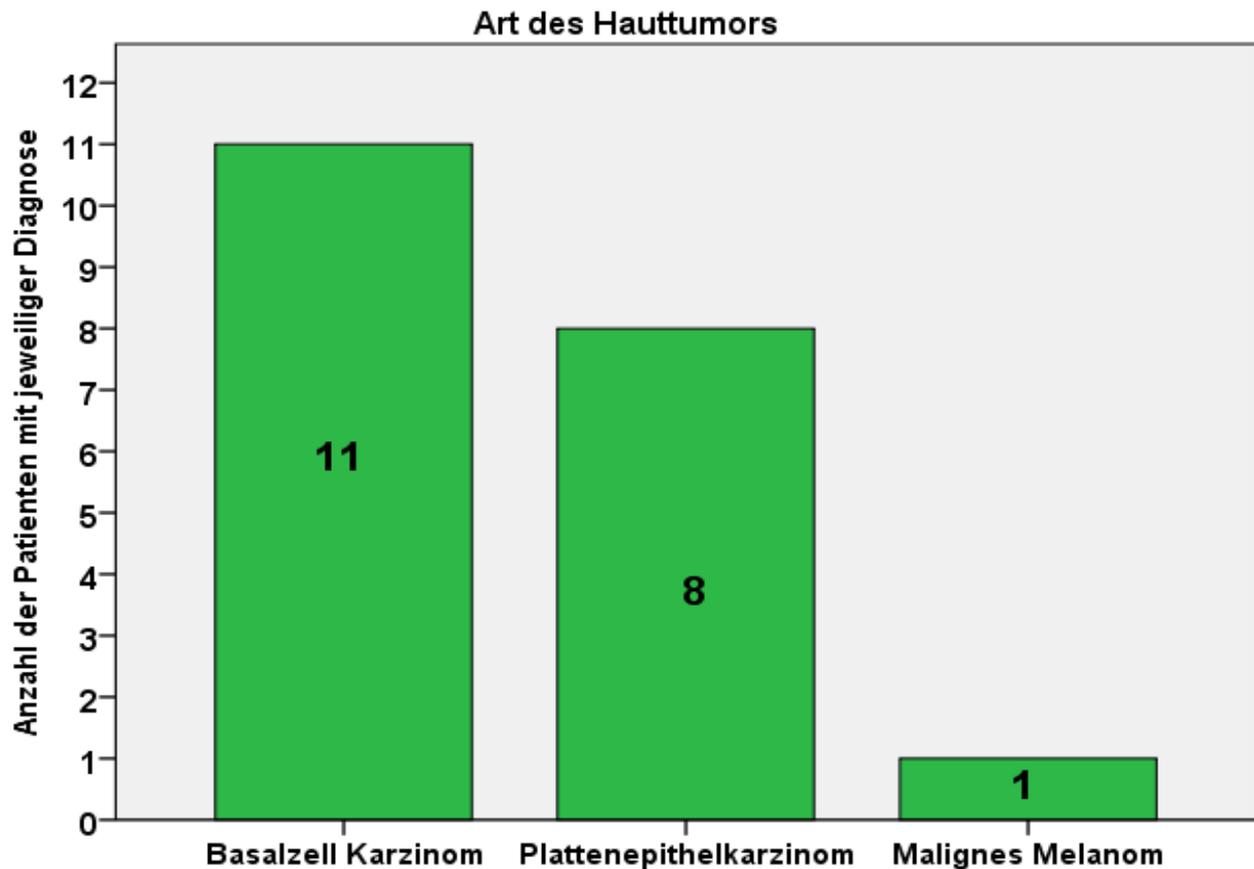


Abbildung 1: Vorkommen maligner Hauttumoren im Patientenkollektiv außer dem Merkelzell-Karzinom, 16 Patienten von 65 Patienten (vier dieser 16 Patienten hatten simultan sowohl Basalzell als auch Plattenepithel Karzinome).

6.2. Tumorcharakteristika

6.2.1. Lokalisation der Primärtumore

Der Primarius befand sich sehr häufig (43%, 28 Patienten) im Bereich der oberen Extremität, gefolgt vom Kopf (20%, 13 Patienten), der unteren Extremität (18,5%, zwölf Patienten) und dem Rumpf (10,8%, sieben Patienten). Bei zwei Patienten gab es zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein multifokales Wachstum voneinander unabhängiger Primärtumoren (ein Patient beide Hände betroffen, ein weiterer Patient rechte Hand und rechtes Bein betroffen). Diese Patienten fließen in die folgende Auswertung nur einfach ein.

Bei fünf von 65 Patienten wurde die Erstdiagnose anhand von befallenen Lymphknoten gestellt, wobei ein Primärtumor nicht gefunden werden konnte. Diese Fälle werden im weiteren als Cancer of unknown primary (CUP) bezeichnet.

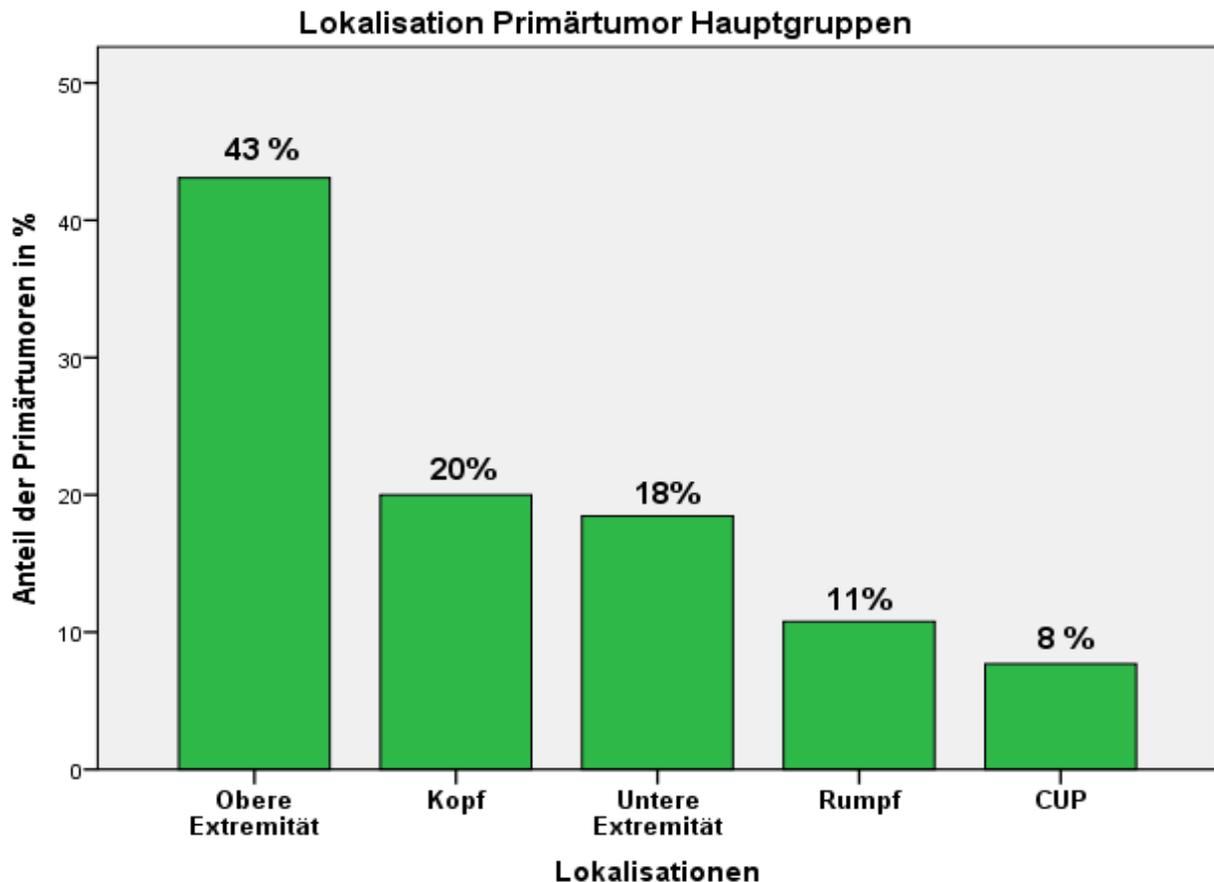


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Lokalisation des Primärtumors in aufsteigender Reihenfolge nach Häufigkeit des Auftretens (65 Patienten).

6.2.2. Stadienverteilung

Die TNM-Klassifizierung der Tumore erfolgte nach UICC Richtlinien. Die Stadieneinteilung wurde mit Hilfe des AJCC Staging-Systems für das Merkelzell-Karzinom getroffen.

6.2.2.1. *Staging des Primärtumors*

Alle bekannten Primärtumore wurden chirurgisch therapiert und die Größeneinteilung entsprechend einer pathologischen Begutachtung getroffen.

6.2.2.2. *Staging regionärer Lymphknoten*

Der klinische Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms war bei 58 Patienten negativ, bei fünf Patienten positiv und bei zwei Patienten unbekannt.

Klinisch unauffälliger Lymphknotenstatus (cN0)

Unter der Voraussetzung klinisch unauffälliger Lymphknoten (cN0) erfolgte bei 46 von 58 Patienten (79%) eine Wächterlymphknoten-Biopsie. Die Detektionsrate betrug 100%. Bei zwei Patienten konnte anhand der Aktenlage keine Aussage über den klinischen Lymphknotenstatus getroffen werden. Wächterlymphknoten-Biopsien wurden bei unserem Patientenkollektiv seit 1998 durchgeführt. Für Details siehe folgende Abbildung.

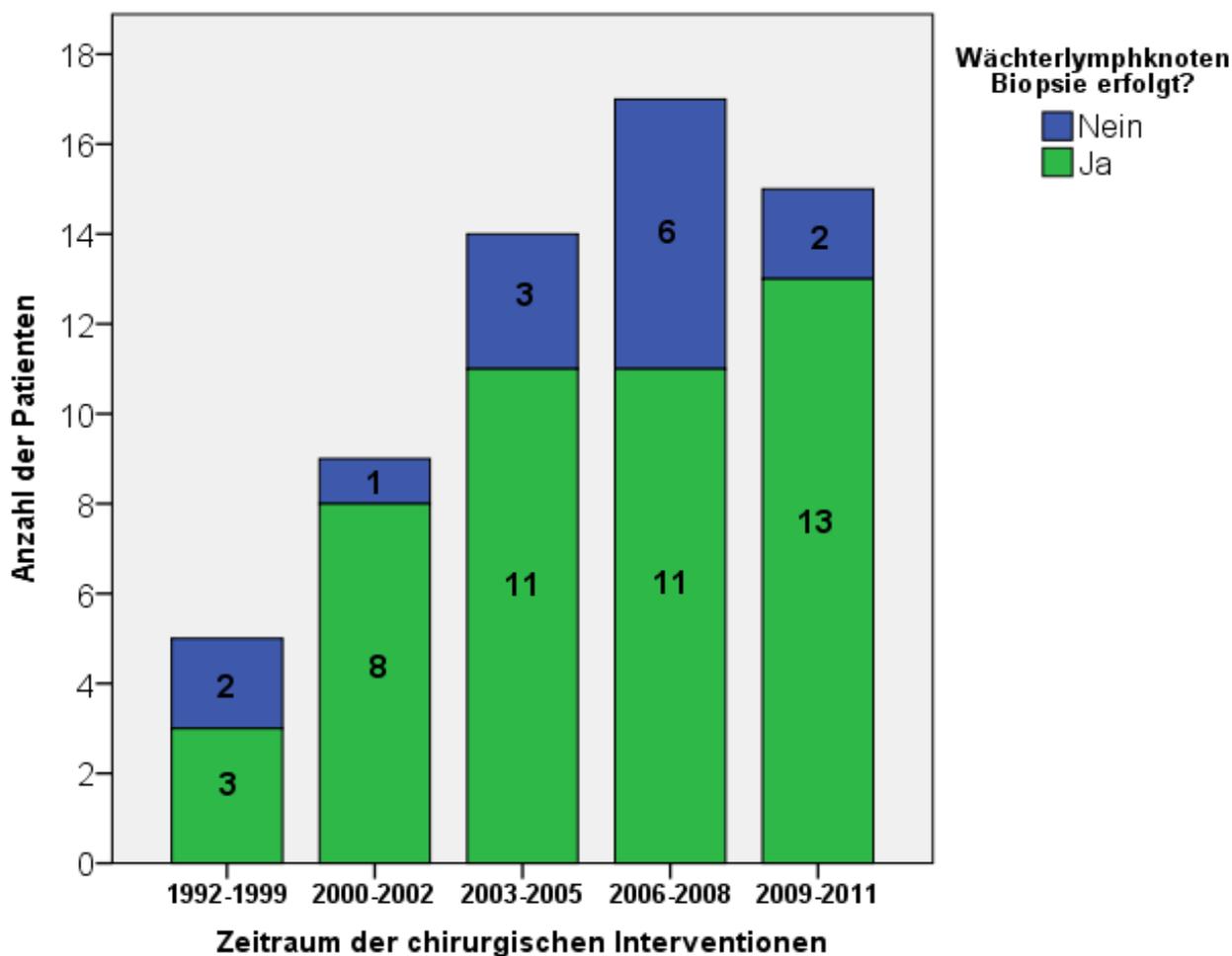


Abbildung 3: Übersicht der Verteilung der Patienten mit oder ohne Wächterlymphknoten-Biopsie geordnet nach den jeweiligen Zeiträumen der chirurgischen Intervention in chronologischer Reihenfolge, 60 Patienten, fünf fehlend da CUP (Zuordnung des Wächterlymphknoten per Definition nicht möglich).

21 der 46 Patienten (46%) hatten befallene Wächterlymphknoten. 20 dieser 21 Patienten erhielten eine komplettierende Lymphadenektomie. Bei einem Patienten mit klinisch negativen Lymphknoten wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Ein weiterer Patient hatte eine Lymphadenektomie, da klinisch keine eindeutige Aussage zum

Lymphknotenstatus getroffen werden konnte. Zwei Patienten mit pN0 nach Wächterlymphknoten-Biopsie hatten eine Lymphadenektomie aufgrund der unmittelbaren anatomischen Nähe zwischen Wächterlymphknoten und nachgeschalteten Lymphknoten Stationen (Kopf-Hals-Region).

Klinisch Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (cN+)

Bei allen fünf Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt (alle fünf positiv). Insgesamt erhielten 29 Patienten eine Lymphadenektomie.

Zusammenfassung

Insgesamt hatten 53 Patienten (81,5%) ein chirurgisches Staging der regionären Lymphknoten. Bei zwölf Patienten (18,5%) war das abschließende Lymphknoten-Staging lediglich klinisch. Elf dieser zwölf Patienten hatten klinisch negative Lymphknoten, bei einem blieb der Lymphknotenstatus unbekannt. Für Details siehe auch Abbildung 6.

6.2.2.3. Stadienverteilung

Annähernd die Hälfte aller Patienten hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen fortgeschrittenen Stadium III Tumor (45,2%, 28 Patienten), gefolgt von 22 Patienten Stadium I (35,5%) und zwölf Patienten Stadium II (19,4%). Bei drei Patienten konnte das Stadium nicht eindeutig festgestellt werden, da anhand der Aktenlage entweder die Größe des Primärtumors und/oder der Lymphknotenstatus unbekannt blieb. Zwei dieser Patienten hatten den Lymphknotenstatus pN0, aber eine unbekannte Größe des Primärtumors. Diese Patienten könnten Stadium I – II zugeordnet werden. Das Stadium des dritten Patienten bleibt unbekannt.

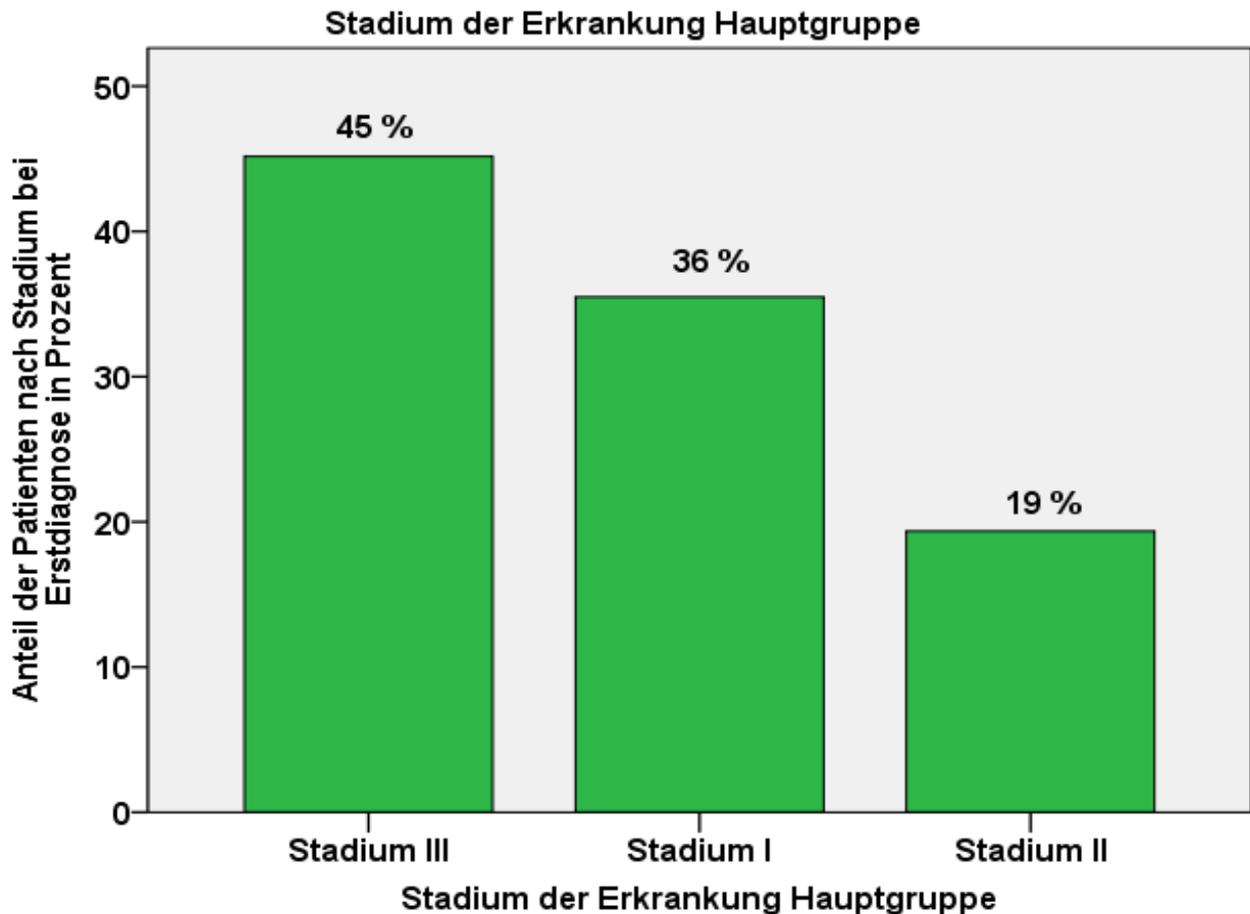


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die jeweiligen Tumorstadien (62 Patienten; Angaben zu drei Patienten unvollständig, daher keine eindeutige Stadienzuordnung möglich).

6.3. Therapie

6.3.1. Operationen

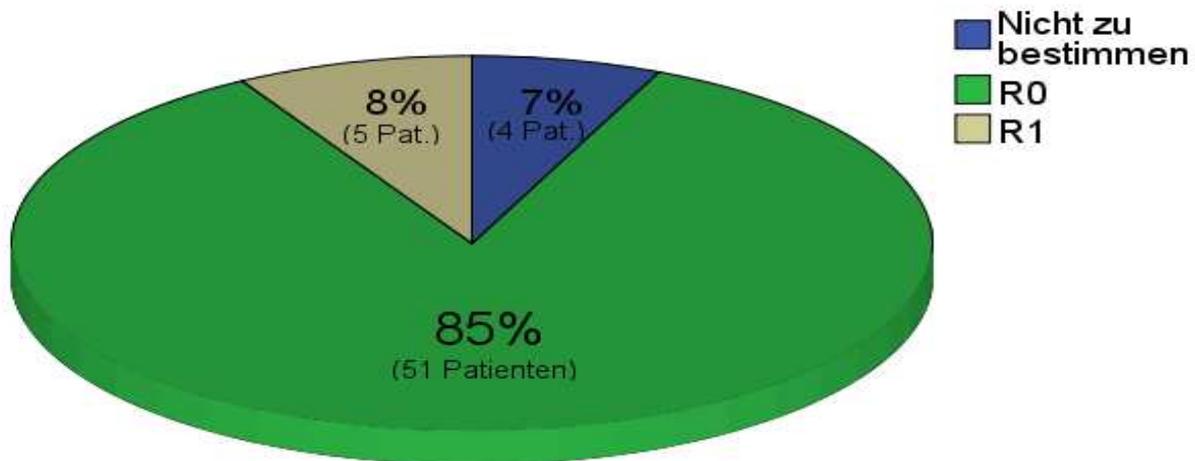
Die Operationsverfahren und der Resektionsstatus wurden mit Hilfe der Operations- und Pathologie-Berichte ausgewertet. Bei den in dieser Studie untersuchten Krankheitsfällen, wurde in 95% der Fälle (38/40 Patienten) ein Sicherheitsabstand von 2 – 3cm für die Resektion des Tumors erreicht. Ab dem Jahr 2000 betrug der Sicherheitsabstand in 86% der Fälle (32/37 Patienten) 3cm. In der Kopf-Hals-Region musste aufgrund der Nähe anatomischer Strukturen wie Auge, Nase und Ohr aus funktionellen Gründen ein geringerer Resektionsabstand von 0,5 – 2cm gewählt werden.

6.3.1.1. Primärtumor

Bei dem Großteil der 60 Patienten mit bekanntem Primärtumor (51 Patienten, 85%) konnte dieser vollständig (R0) chirurgisch entfernt werden. Bei fünf Patienten wurden mikroskopisch schnittrandbildende Tumorreste nachgewiesen (R1). Bei den

restlichen vier Patienten konnte anhand der Unterlagen keine Aussage über den Resektionsstatus nach Primärtumor Operationen getroffen werden.

Resektionsstatus nach letzter Operation des Primärtumors



Patientenanzahl= 60

Abbildung 5: Verteilung des erreichten Resektionsstatus nach abgeschlossener chirurgischer Therapie für den Primärtumor bei 60 Patienten, fünf ausgeschlossen da Primärtumor unbekannter Lokalisation (CUP).

6.3.1.2. Regionäre Lymphknoten

Der klinische Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms war bei 58 Patienten negativ, bei fünf Patienten positiv und bei zwei Patienten unbekannt. Bei 46 von 58 klinisch Lymphknoten-negativen Patienten (79%) wurde eine Wächterlymphknoten-Biopsie durchgeführt. Bei 21 dieser 46 Patienten (46%) wurden dadurch Metastasen in den Wächterlymphknoten diagnostiziert. 29 von 65 Patienten (47%) erhielten eine Lymphadenektomie. Mit Ausnahme eines Patienten erhielten alle Patienten, mit durch Biopsie nachgewiesener Metastase im Wächterlymphknoten (20/21 Patienten), eine weitere Entfernung zusätzlicher Lymphknoten des zugehörigen Abflussgebietes im Rahmen einer Lymphadenektomie. Bei 23 der 29 Patienten (79%) mit durchgeführter Lymphadenektomie war der primär klinische Lymphknotenstatus negativ.

Bei fünf Patienten mit klinisch positivem und einem Patienten mit klinisch unklarem Lymphknotenstatus (dieser Patient hatte keine Biopsie eines Wächterlymphknotens), wurde ebenfalls eine Lymphadenektomie durchgeführt. Ein weiterer Patient mit klinisch negativen Lymphknotenstatus erhielt eine Lymphadenektomie ohne vorausgegangene Wächterlymphknoten-Biopsie, da die abschließende Resektion des Primärtumors zuvor unvollständig geblieben war (R1). Für Details siehe Abbildung 6.

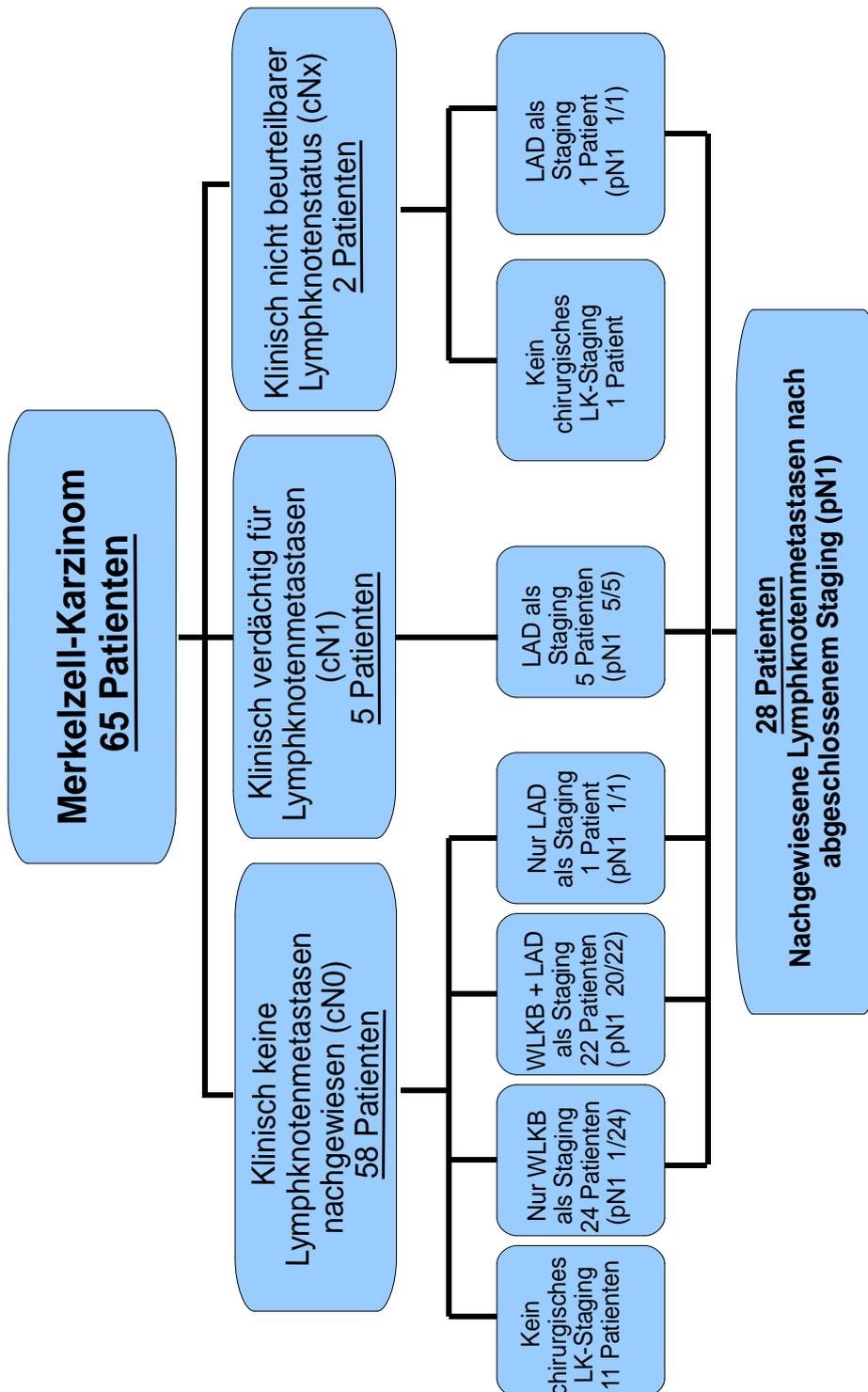


Abbildung 6: Übersicht über durchgeführte Operationsverfahren im Bereich der Lymphknoten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, WLKB = Wächterlymphknoten-Biopsie, LAD = Lymphadenektomie, cN0 = klinisch negative Lymphknoten, cN1 = klinisch positive Lymphknoten, cNx = klinisch unklarer Lymphknotenstatus, pN1 = chirurgisch nachgewiesene Metastase in Lymphknoten; 65 Patienten.

6.3.1.3. Radikalität der Lymphadenektomie

Der Umfang der Lymphadenektomie wurde entsprechend der Anzahl der entfernten Lymphknoten in Exstirpation von Einzellymphknoten, regionale oder radikale Lymphadenektomie unterschieden. Mehrheitlich wurden radikale Lymphadenektomien durchgeführt (21/29 Patienten, 73%), des Weiteren fünf regionale (17%) und drei Exstirpationen einzelner Lymphknoten (10%). Der Anteil an Patienten mit Lymphadenektomie, an der Gesamtanzahl der Patienten des entsprechenden Therapiezeitraums, war zwischen 40 – 47% über die Jahre gesehen konstant. Jedoch erhöhte sich der Anteil an radikalen Lymphadenektomien im Laufe der Jahre zunehmend. Man vergleiche bezüglich der Patientenanzahl Tabelle 4 und die folgende Abbildung.

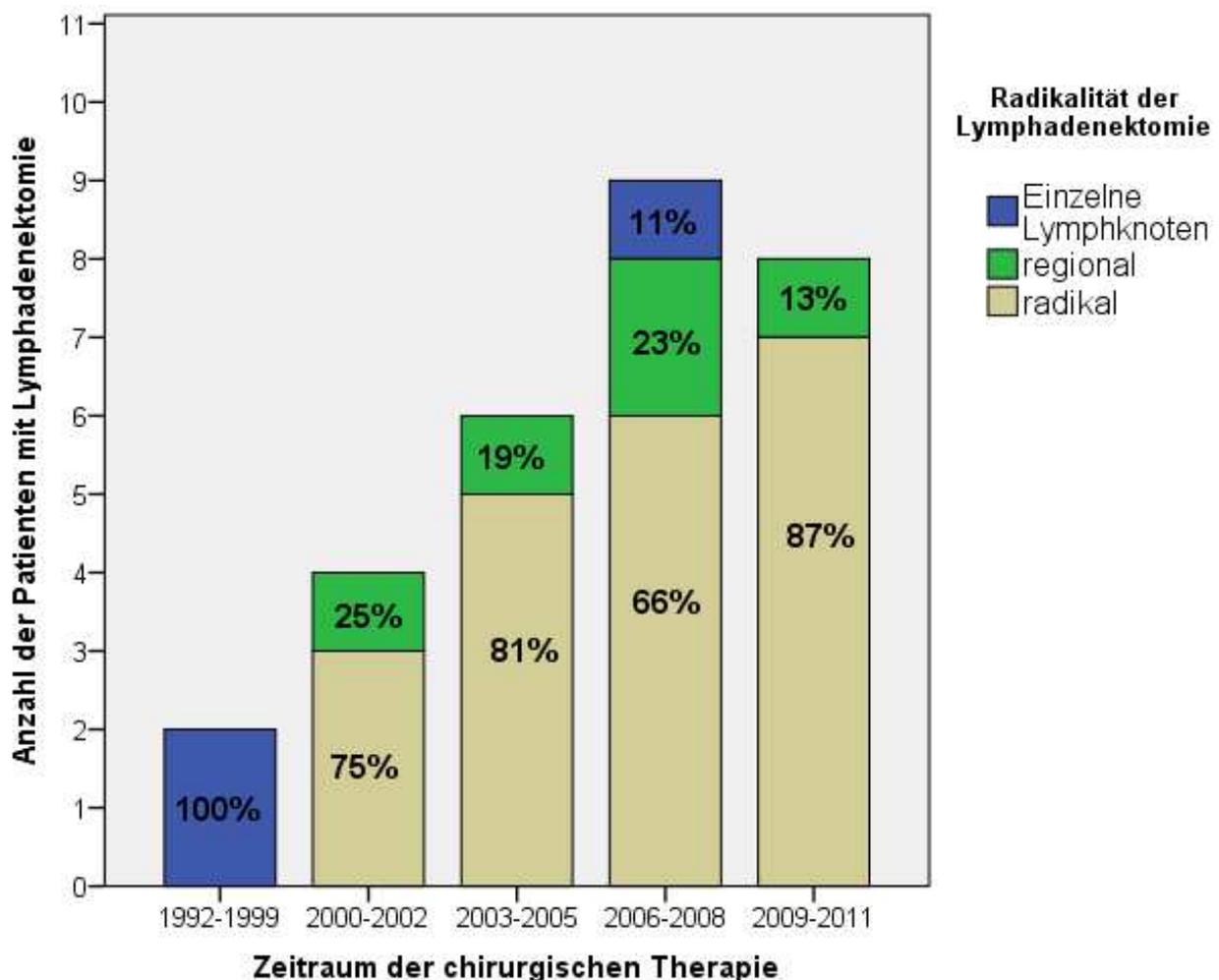


Abbildung 7: Radikalität der Lymphadenektomien stratifiziert nach Zeitraum der chirurgischen Intervention. Die Radikalität wurde unterteilt in Exstirpation von Einzellymphknoten, regionale und radikale Lymphadenektomie, (insgesamt 29 Patienten, prozentualer Anteil der jeweiligen Radikalität im Balken).

6.3.2. Strahlentherapie

Im Rahmen der Primärtherapie wurden 33 von 65 Patienten (51%) adjuvant bestrahlt. Ursachen für den niedrigen Anteil an bestrahlten Patienten waren: ein sehr hohes Alter der Patienten, multiple Begleiterkrankungen und Schwäche, eine deutlich verzögerte Wundheilung nach Primäroperation (>80 Tage) und Ablehnung der Strahlentherapie durch die Patienten selbst. Es konnte ebenfalls beobachtet werden, dass der relative Anteil der Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, über die Jahre anstieg.

Siehe dazu folgende Abbildung.

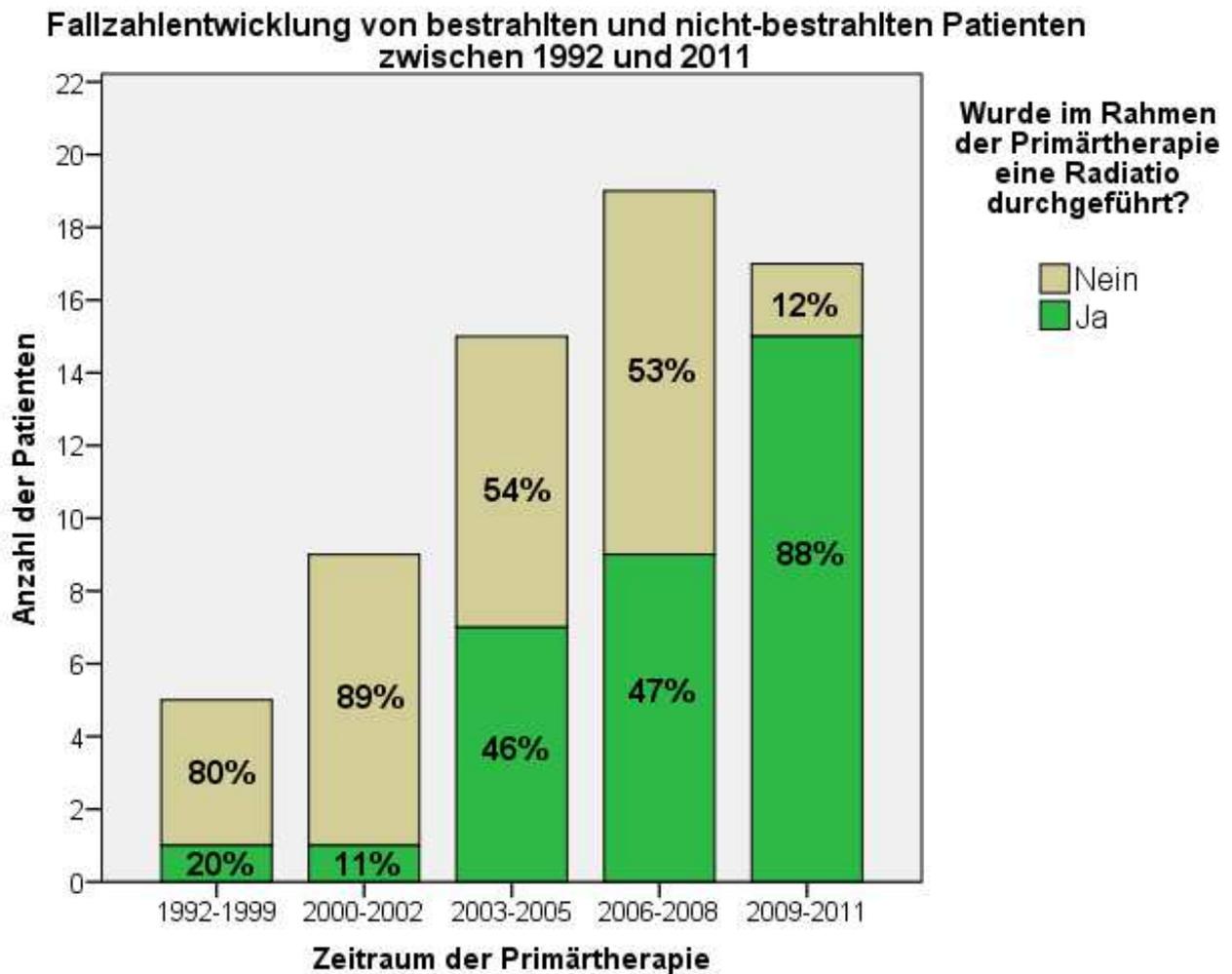


Abbildung 8: Dargestellt wird sowohl die Anzahl als auch der Anteil an bestrahlten und nicht-bestrahlten Patienten in Prozent (im Balken) stratifiziert nach Zeitraum der Primärtherapie des Merkelzell-Karzinoms (65 Patienten).

6.3.2.1. *Primärtumor Region*

46,7% der Patienten mit bekanntem Primärtumor (28/60 Patienten) erhielten eine Strahlentherapie in der Region des Primärtumors. Der Großteil dieser Patienten (82%, 23/28 Patienten) wurde zusätzlich im Bereich der regionären Lymphknoten bestrahlt.

6.3.2.2. *Regionäre Lymphknoten*

43% (28/65 Patienten) wurden im Bereich der regionären Lymphknoten bestrahlt. Zehn dieser Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine befallenen Lymphknoten (sechs Patienten Stadium I, vier Patienten Stadium II). Der Großteil der Patienten ohne befallene Lymphknoten (73%, 27/37 Patienten), erhielt keine Bestrahlung der regionären Lymphknoten. Bei 64,3% der Patienten mit Stadium III (18/28 Patienten), wurden die regionären Lymphknoten bestrahlt. Bei zehn Patienten mit Stadium III, wurde keine Bestrahlung der Lymphknoten durchgeführt. Der Grund dafür von einer Radiatio bei diesem Stadium abzusehen, war bei 70% (7/10 Patienten) ein hohes Alter, Nebenerkrankungen oder der Patientenwille. Bei drei Patienten blieb der Grund für das Aussetzen einer Radiatio anhand der Aktenlage unklar.

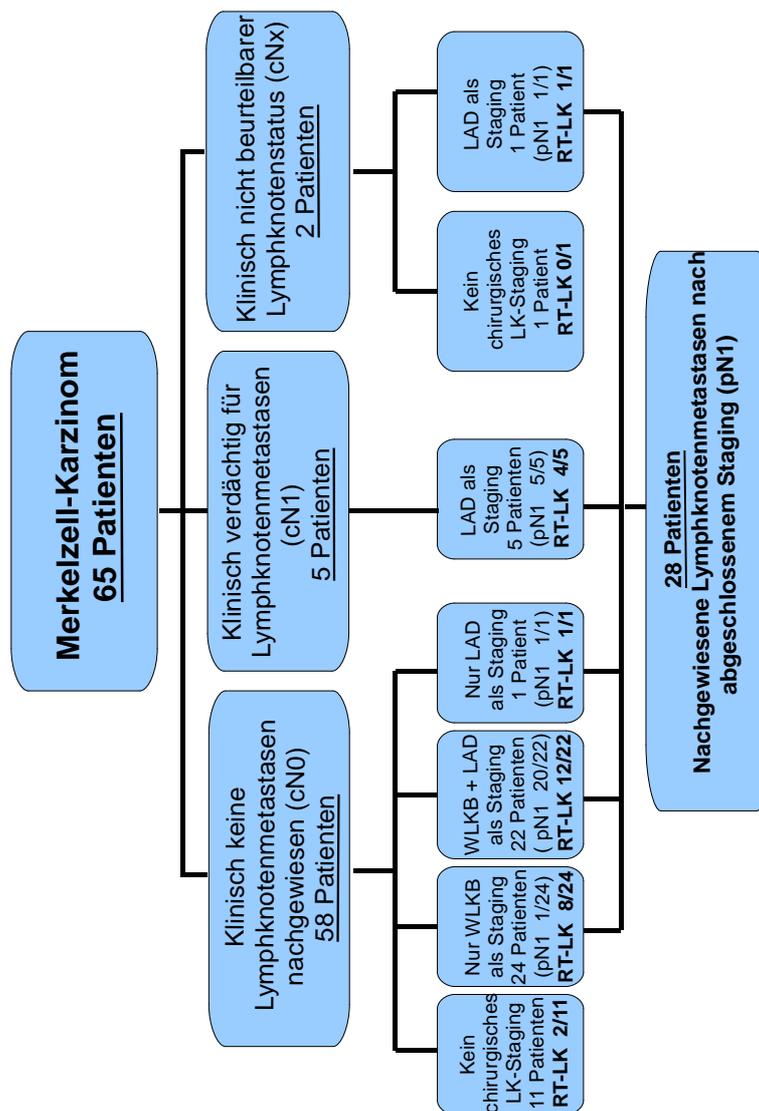


Abbildung 9: Übersicht über durchgeführte Operationsverfahren im Bereich der Lymphknoten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus und regionaler Radiotherapie, RT-LK = regionale Radiotherapie, WLKB = Wächterlymphknoten-Biopsie, LAD = Lymphadenektomie, cN0 = klinisch negative Lymphknoten, cN1 = klinisch positive Lymphknoten, cNx = klinisch unklarer Lymphknotenstatus, pN1 = chirurgisch nachgewiesene Metastase in Lymphknoten; 65 Patienten.

6.3.2.3. In-Transit-Region

Es wurden zehn Patienten im Bereich der in-transit-Region bestrahlt. Bei weiteren sechs Patienten war die Bestrahlung dieser Region inzidentell.

6.3.3. Technik und Dosierung

6.3.3.1. Primärtumor

Die mittlere Dauer zwischen abgeschlossener chirurgischer Therapie und Bestrahlung

betrug acht Wochen (min. zwei und max. 18 Wochen). Im Allgemeinen wurde die Primärtumor-Region mit Elektronenstrahlung unter Verwendung von Bolusmaterial behandelt. Bei Tumoren der Kopf-Hals-Region verwendete man entweder 7-Feld IMRT oder opponierende Stehfelder.

Die mittlere Gesamtdosis der Bestrahlung betrug 51,5 Gy (min. 38 – max. 71 Gy), wobei die überwiegende Mehrheit der Patienten eine Gesamtdosis von 50 – 50,4 Gy in Fraktionen zu 1,8 oder 2 Gy, fünf mal pro Woche erhielt. Zwei Patienten erhielten 3 Gy pro Fraktion, vier mal pro Woche. Die Bestrahlungsdauer aller Patienten betrug durchschnittlich 5,6 Wochen (min. 4,1 – 10,1 Wochen) bzw. 5,2 Wochen für alle Patienten mit einer Gesamtdosis zwischen 50 – 50,4 Gy. Gründe für eine Pause während Strahlentherapie waren Nebenwirkungen wie Strahlendermatitis III°, Superinfektion oder allgemeine Schwäche des Patienten. Vier Patienten erhielten eine Boostbestrahlung, so dass sich die Gesamtdosis auf 60 – 61 Gy bzw. 70 – 71 Gy erhöhte. Gründe für einen Boost waren eine unvollständige Resektion des Primärtumors (R1/R2) bei Ablehnung einer weiteren Nachresektion durch den Patienten, oder ein geringer Abstand des Tumors zum Resektionsrand z.B. in der Kopf-Hals-Region. Die Bestrahlung musste bei zwei Patienten frühzeitig abgebrochen werden: ein Patient hatte bei 40 Gy ein unbeherrschbares Lymphödem und starke Schmerzen, ein Patient lehnte bei 39 Gy die Fortführung der Therapie aus persönlichen Gründen ab.

6.3.3.2. Lymphabflussweg

Die Technik der Lymphknoten-Bestrahlung variierte je nach Zeitraum der Behandlung und Lokalisation der befallenen Lymphknoten. So wurde mit 6MV oder 15MV Photonen behandelt, entweder mit opponierenden Feldern oder mit Computertomographie-basierter konformaler Therapie. Tumore der Kopf-Hals-Region wurden mit 7-Feld IMRT behandelt. Die mittlere Gesamtdosis einer Bestrahlung betrug 50,7 Gy (min. 40, max. 70 Gy) in Fraktionen zu 1,8 oder 2 Gy, 5 mal pro Woche. 2 Patienten erhielten eine Boostbestrahlung, sodass die Gesamtdosis 62 bzw. 70 Gy betrug. In der in-transit-Region betrug die mittlere Gesamtdosis 47,7 Gy (min. 39,9 max. 60 Gy). Die inzidentell bestrahlten in-transit-Regionen erhielten 40 – 60% der Referenzdosis. Dies entspricht einer Dosis von circa 25 – 35 Gy.

6.3.4. Chemotherapie

Kein Patient erhielt im Rahmen der Primärtherapie eine ergänzende Chemotherapie. Diese blieb palliativen Therapiekonzepten im späteren Krankheitsverlauf vorbehalten.

7. Therapieergebnisse

7.1. Übersicht

42% der Patienten (27/65) hatten ein Rezidiv. Als erstes Rezidiv traten 22 lokoregionäre Rezidive und fünf Fernmetastasen auf. Bei einem der 22 Patienten mit lokoregionärem Rezidiv trat simultan eine distante Metastase auf. Bei weiteren sieben der 22 Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv als Erstrezidiv, entwickelten sich im späteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen. Insgesamt hatten 13 Patienten Fernmetastasen. Das Intervall von abgeschlossener Operation des Primärtumors bis zum ersten Rezidiv betrug median 13 Monate (min. zwei – max. 64 Monate).

Die folgende Abbildung 10 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive des Gesamtkollektivs in Bezug auf initiales Stadium der Erkrankung und die Art der Primärtherapie [1]. Die einzelnen Patienten mit lokalen, in-transit, sowie regionalen Rezidiven werden in Tabellen 6 und 9, sowie Kapitel 7.5. dargestellt.

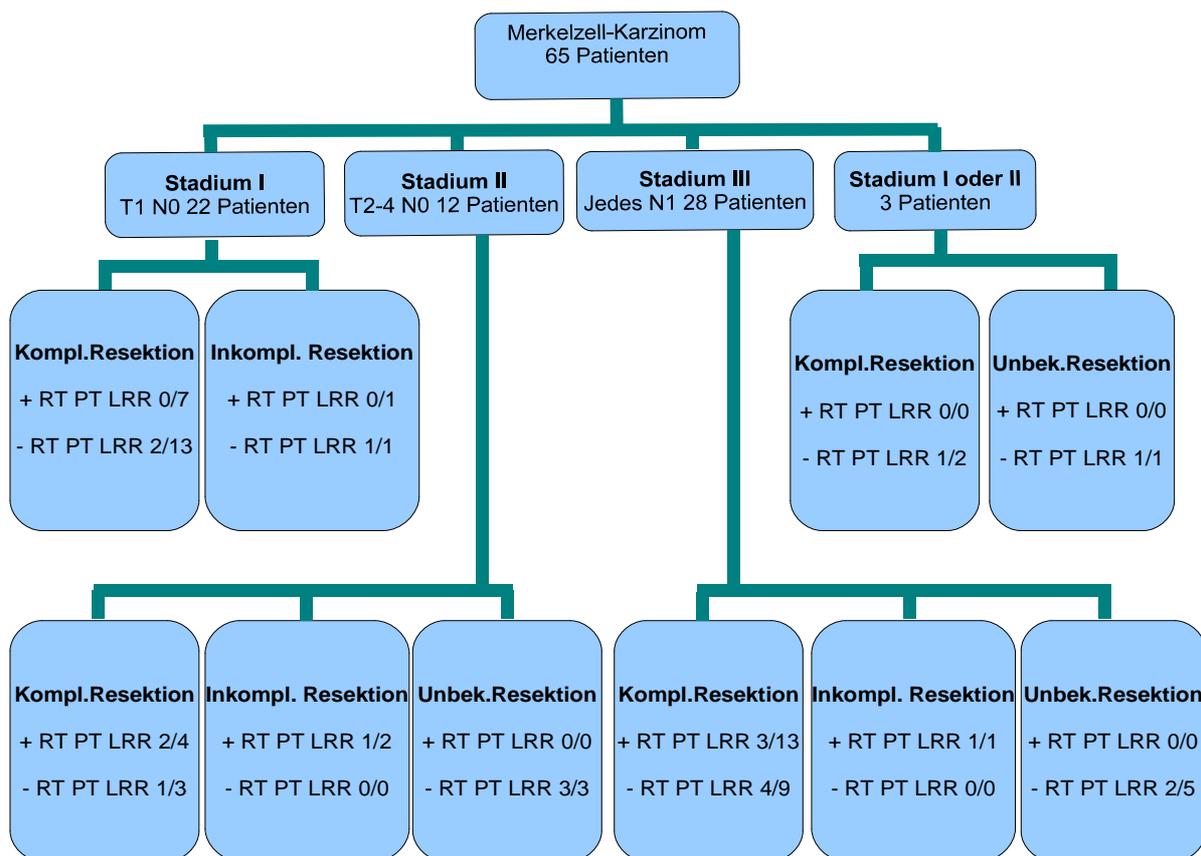


Abbildung 10: Übersicht über die Häufigkeit vom lokoregionären Rezidiven im Gesamtkollektiv nach Stadium bei Erstdiagnose, Resektionsstatus des Primärbefunds und Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie; 65 Patienten, 22 Rezidive [1].

Legende zur Abbildung 10: Kompl.= Komplette, Inkompl.= Inkomplette, Unbek.= Unbekannte, + RT= Radiatio erfolgt, - RT= keine Radiatio durchgeführt, PT= Primärtumor, LRR= lokoregionäres Rezidiv

26 Patienten verstarben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-J-ÜL) betrug 67% (siehe dazu die unten folgende Abbildung).

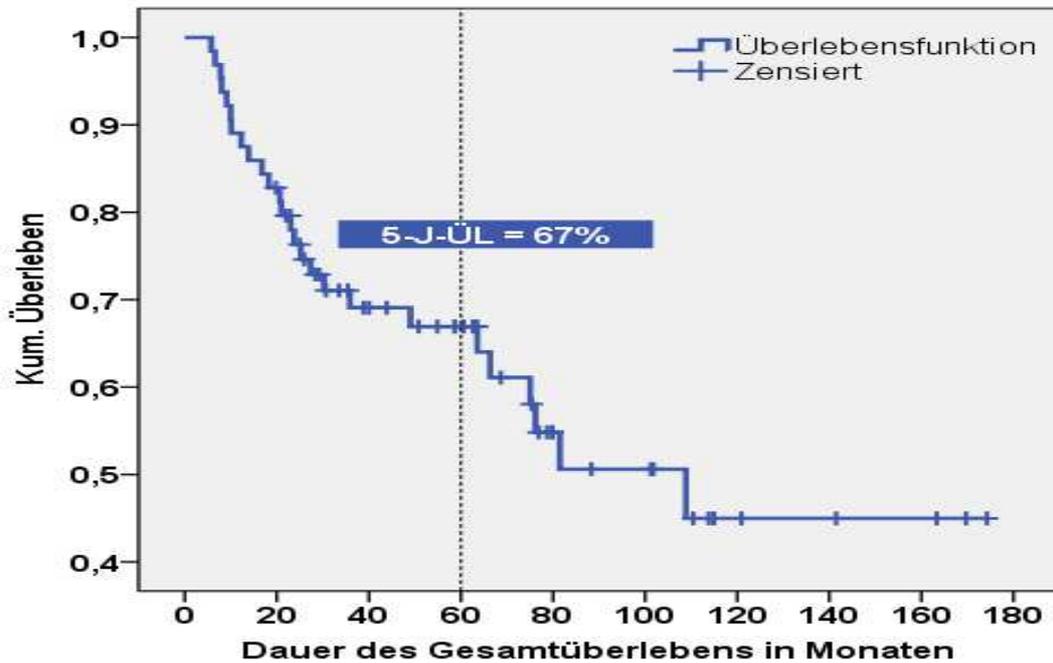


Abbildung 11: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs in Monaten (Kaplan-Meier), Zeitraum von ED des Merkelzell-Karzinoms bis zum Tag des Todes oder dem letzten Patientenkontakt. 64 Patienten, ein Patient fehlend da Status des Überlebens unbekannt, 26 Ereignisse.

Die 5-Jahres-Lokoregionäres-Rezidiv-Rate (5-J-LRR) betrug für das gesamte Patientenkollektiv 36%.

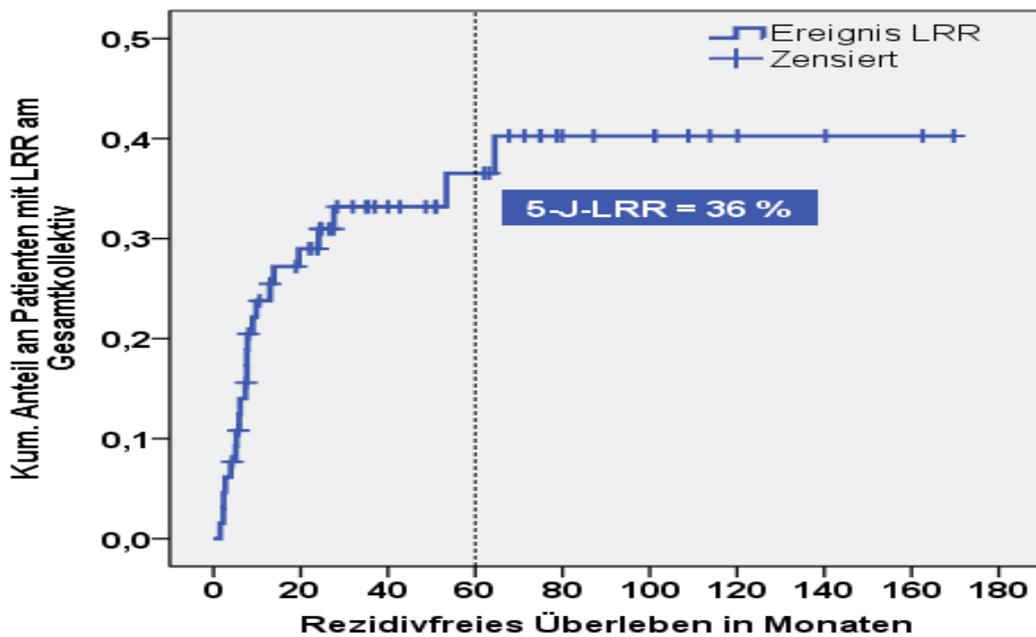


Abbildung 12: Lokoregionäre-Rezidiv-Rate des Gesamtkollektivs, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs (LRR). 65 Patienten, 22 Ereignisse.

Im Folgenden werden die Risikofaktoren für ein Rezidiv und das Rezidivmuster in Bezug zur erfolgten Therapie dargestellt.

7.2. Lokoregionäre Rezidive

Bei 22 von 65 Patienten (34%) trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. Es waren sowohl elf Frauen, als auch elf Männer betroffen. Die crude Inzidenz (crude incidence) lag bei 22%. 13 (59%) der Rezidive entstanden regional, sechs (27%) lokal und drei (14%) befanden sich in der in-transit-Region.

7.2.1. Zeit bis Auftreten eines lokoregionären Rezidivs

Die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs betrug 13 Monate (min. zwei, max. 64 Monate). 13 der 22 Rezidive traten vor Ende des ersten Jahres, die Hälfte (elf) bereits acht Monate nach abgeschlossener chirurgischer Therapie auf. Kein Rezidiv trat später als 5½ Jahre nach Abschluss der chirurgischen Resektion des Primärbefunds im Rahmen der Primärtherapie auf.

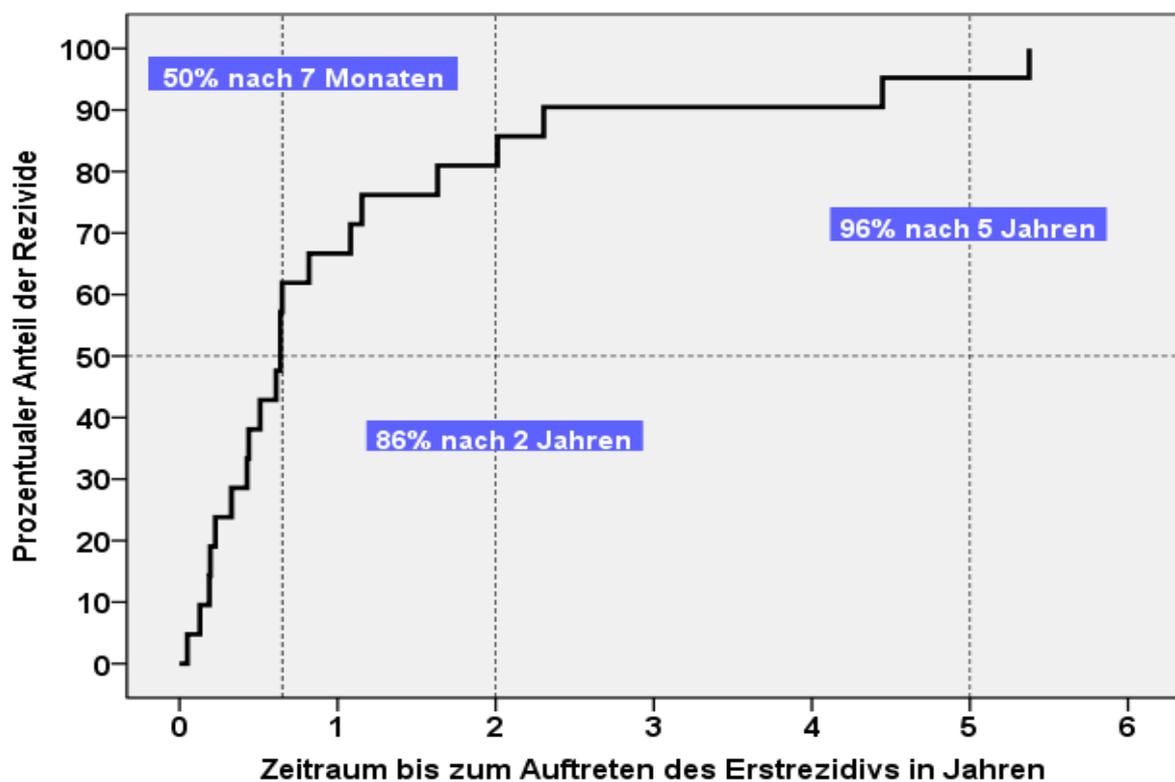


Abbildung 13: Übersicht des Zeitraums vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs, 22 Ereignisse.

7.2.2. Analyse der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs

Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs sind ein hohes Alter bei Erstdiagnose des Primärtumors, das männliche Geschlecht, ein hohes Primärstadium der Erkrankung, eine unvollständige chirurgische Resektion des Primärtumors, sowie der Verzicht auf Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie [55, 69-73].

7.2.2.1. Ausgangsstadium

Die 5-Jahres-lokoregionäres-Rezidiv-Rate betrug für Stadium I 10% (drei Rezidive bei 22 Patienten), Stadium II 72% (sieben Rezidive bei zwölf Patienten) und Stadium III 39% (zehn Rezidive bei 28 Patienten). Der Unterschied zwischen den drei Stadien war statistisch signifikant ($p=0,01$).

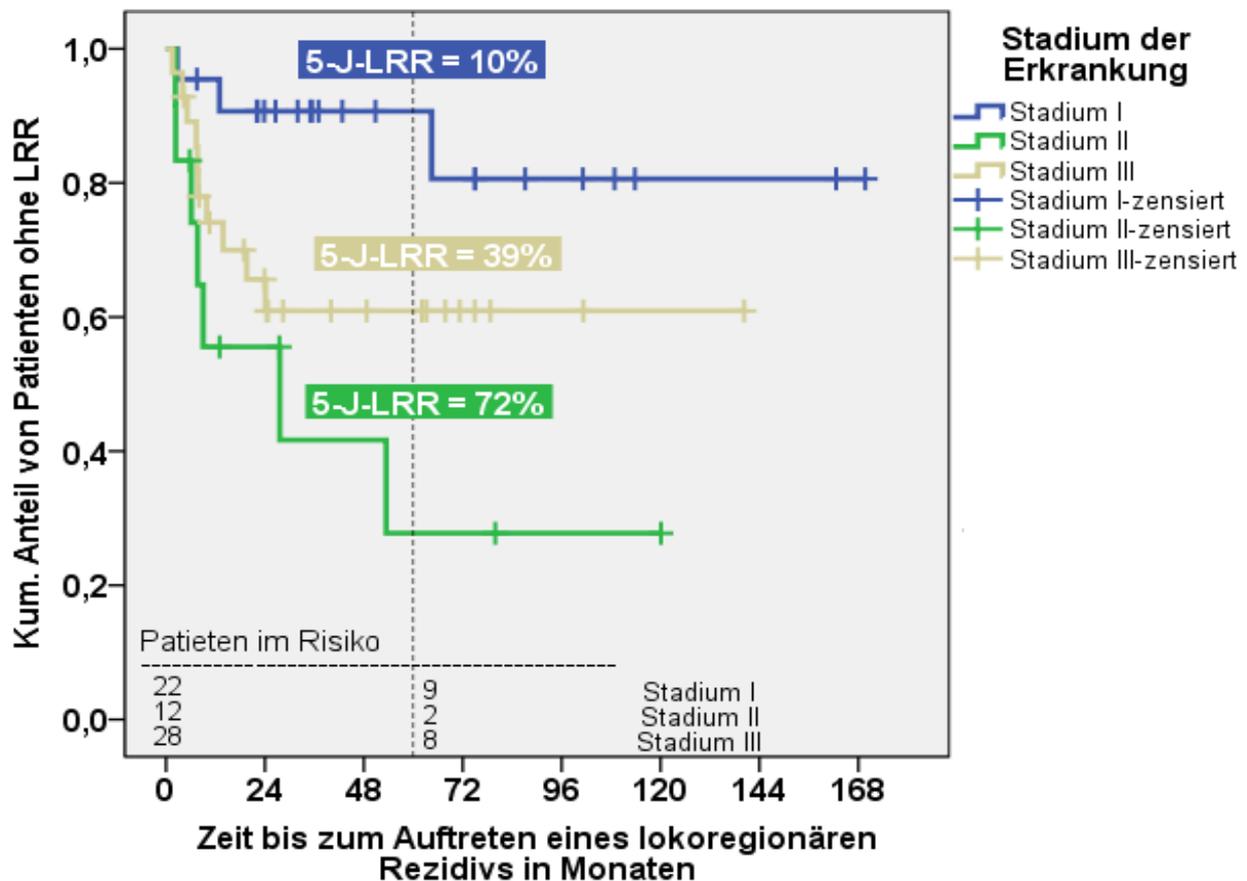


Abbildung 14: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 62 Patienten, drei Patienten fehlend da Stadium der Erkrankung unbekannt, 22 Ereignisse, Signifikanzniveau $p=0,01$.

50% (elf von 22 Patienten) der lokoregionären Rezidive entstanden bei Patienten, die primär keinen Lymphknoten Befall hatten (Stadium I und II). Stadium I und II unterscheiden sich in der primären Tumorgroße. Der Unterschied der Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven zwischen diesen beiden Stadien war signifikant ($p = 0,002$).

7.2.2.2. Lokalisation des Primärtumors

Bei fünf von sieben Patienten (71%) mit Primärtumor am Rumpf, neun von 28 Patienten (32%) mit Primärtumor an der oberen Extremität, drei von zwölf Patienten (25%) mit Primärtumor an der unteren Extremität, drei von 13 Patienten (23%) mit Primärtumor in der Kopf-Hals-Region und zwei von fünf Patienten (40%) mit CUP traten lokoregionäre Rezidive auf.

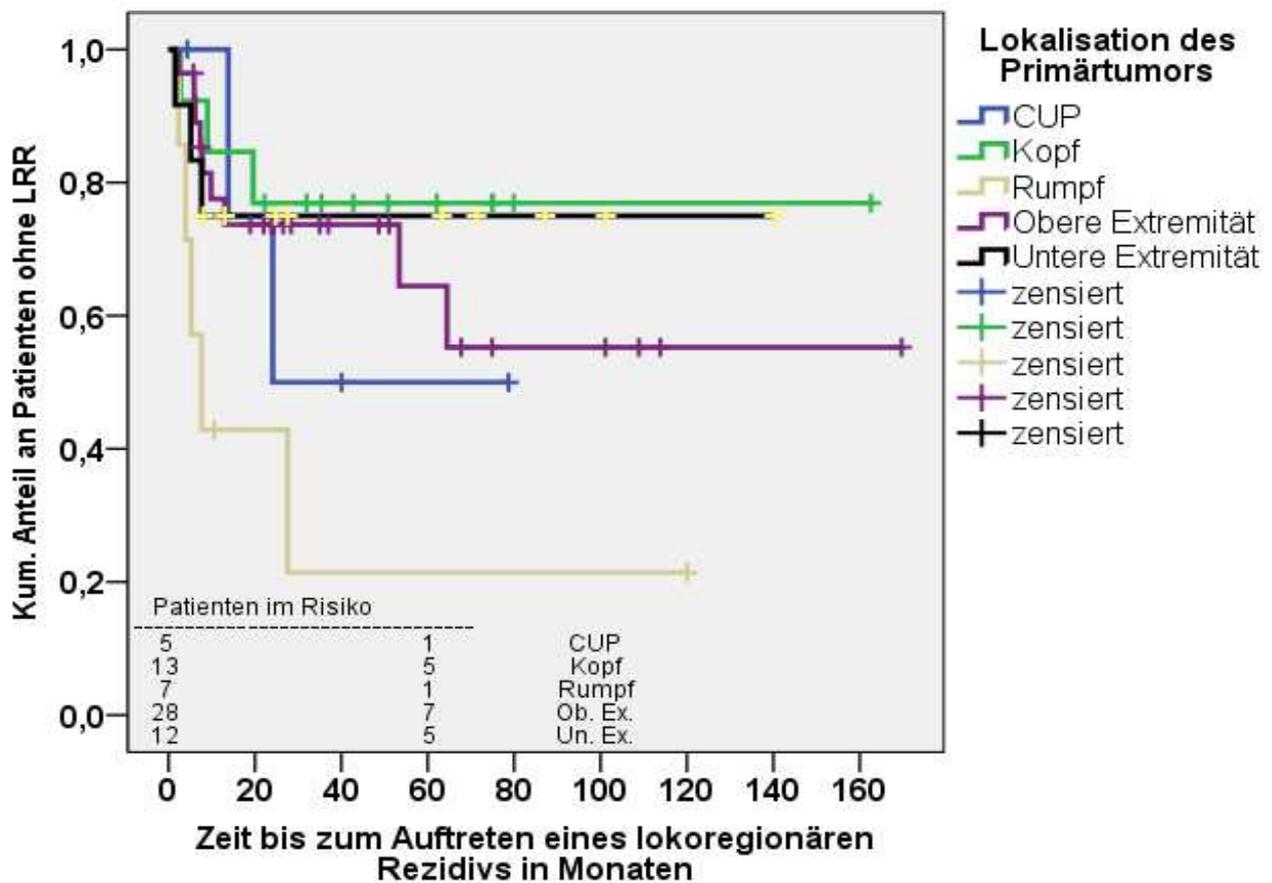


Abbildung 15: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 65 Patienten, 22 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,07$.

7.2.2.3. Resektionsstatus

Der Resektionsstatus des Primärtumors nach abgeschlossener chirurgischer Therapie war in dieser Studie kein signifikanter Parameter für das Auftreten der lokoregionären Rezidivwahrscheinlichkeit ($p= 0,11$). Tendenziell war der Anteil an Rezidiven nach unvollständiger Resektion des Primärtumors höher. So traten 13 lokoregionäre Rezidive (drei lokal, zwei in-transit, acht regional) bei 51 Patienten (26%) mit R0 Resektion des Primärtumors, dagegen drei Rezidive (eins lokal, zwei regional) bei fünf Patienten (60%) mit R1 Resektion des Primärtumors auf. Bei den restlichen sechs Patienten mit lokoregionärem Rezidiv blieb der Resektionsstatus des Primärtumors anhand der Aktenlage unbekannt.

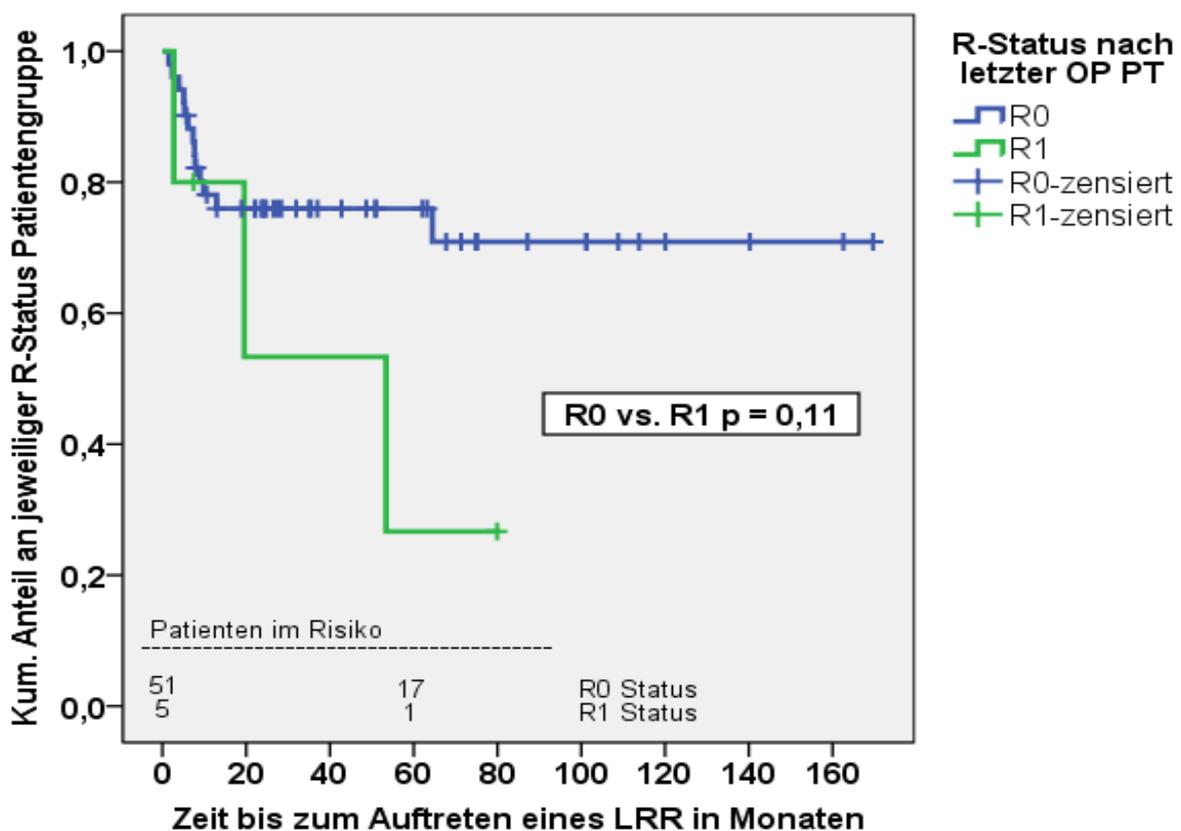


Abbildung 16: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des Primärtumors nach abgeschlossener chirurgischer Therapie, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 56 Patienten, neun Patienten fehlend da Resektionsstatus unbekannt, 16 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,11$.

7.2.2.4. Bestrahlung

Eine Radiotherapie im Bereich des Primärtumors, der in-transit-Region oder der regionalen Lymphknoten im Rahmen der Primärtherapie, war in dieser Studie kein

signifikanter Parameter für das Auftreten lokoregionärer Rezidive ($p=0,31$). Der größere Teil der lokoregionären Rezidive (59%, 13/22 Patienten) entstand bei Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie weder im Bereich des Primärtumors noch der in-transit-Region oder der regionalen Lymphknoten bestrahlt wurden.

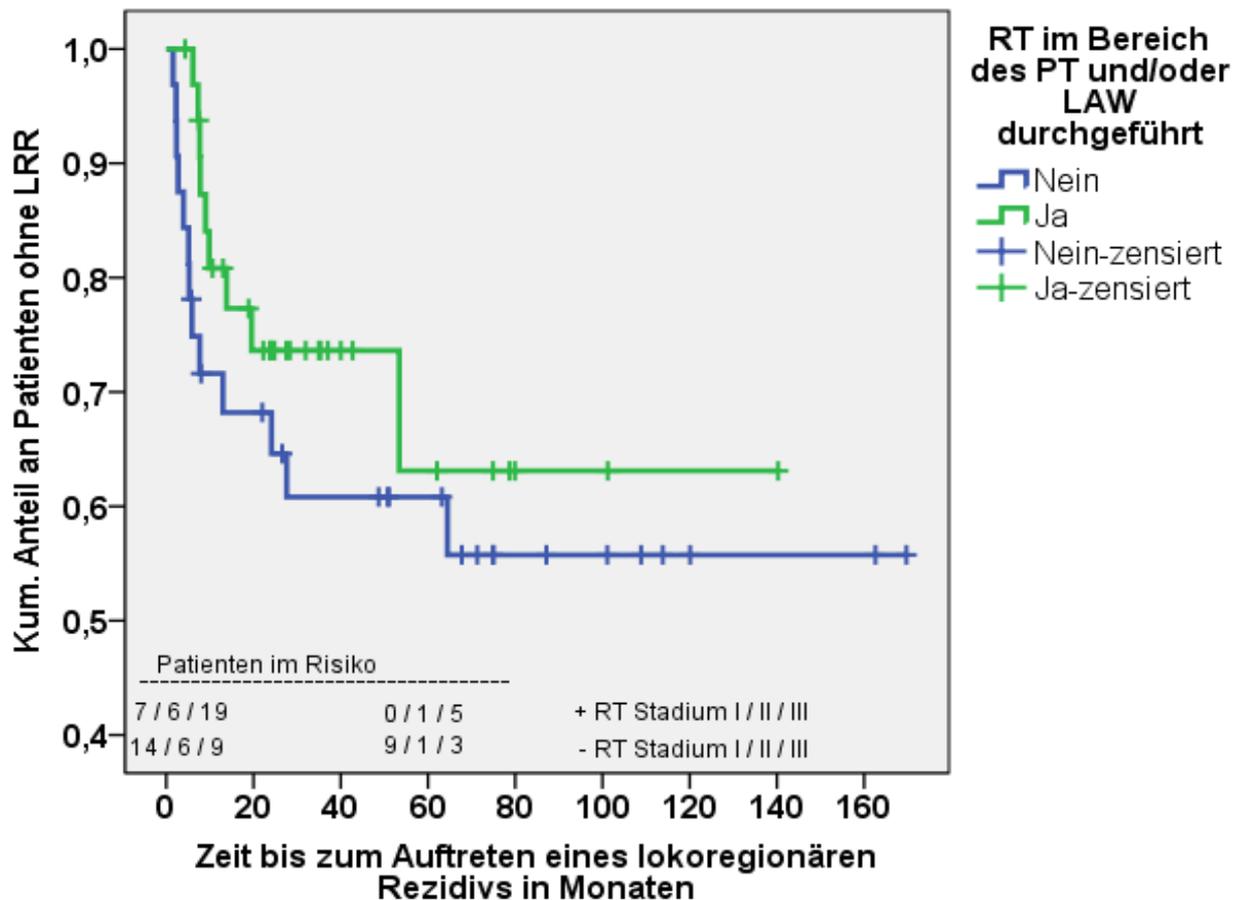


Abbildung 17: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive (LRR), stratifiziert nach durchgeführter Radiatio im Bereich des Primärtumors und/oder der Lymphabflusswege (LAW), Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 65 Patienten, 22 Ereignisse (13 ohne Radiatio, neun nach Radiatio), Signifikanzniveau $p=0,31$.

7.2.2.5. Alter und Geschlecht

Sowohl das Alter bei Erstdiagnose, als auch das Geschlecht, hatten im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre Rezidivwahrscheinlichkeit (Alter: $p=0,34$; Geschlecht: $p=0,54$). Zur Untersuchung des Alters als Risikofaktor erfolgte die Einteilung der Patienten in $<$ oder \geq als das mediane Alter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms (70 Jahre).

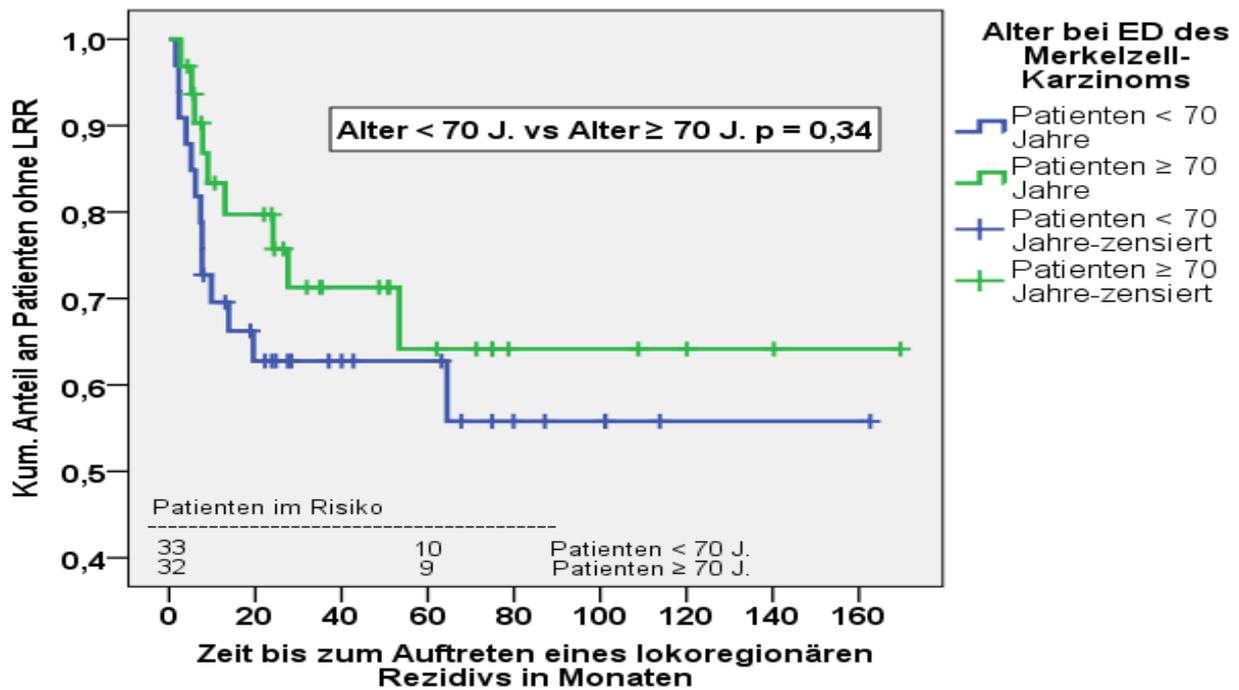


Abbildung 18: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive, stratifiziert nach Alter bei Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 65 Patienten, 22 Ereignisse (13 Patienten < 70 Jahre, neun Patienten ≥ 70 Jahre), Signifikanzniveau $p = 0,34$.

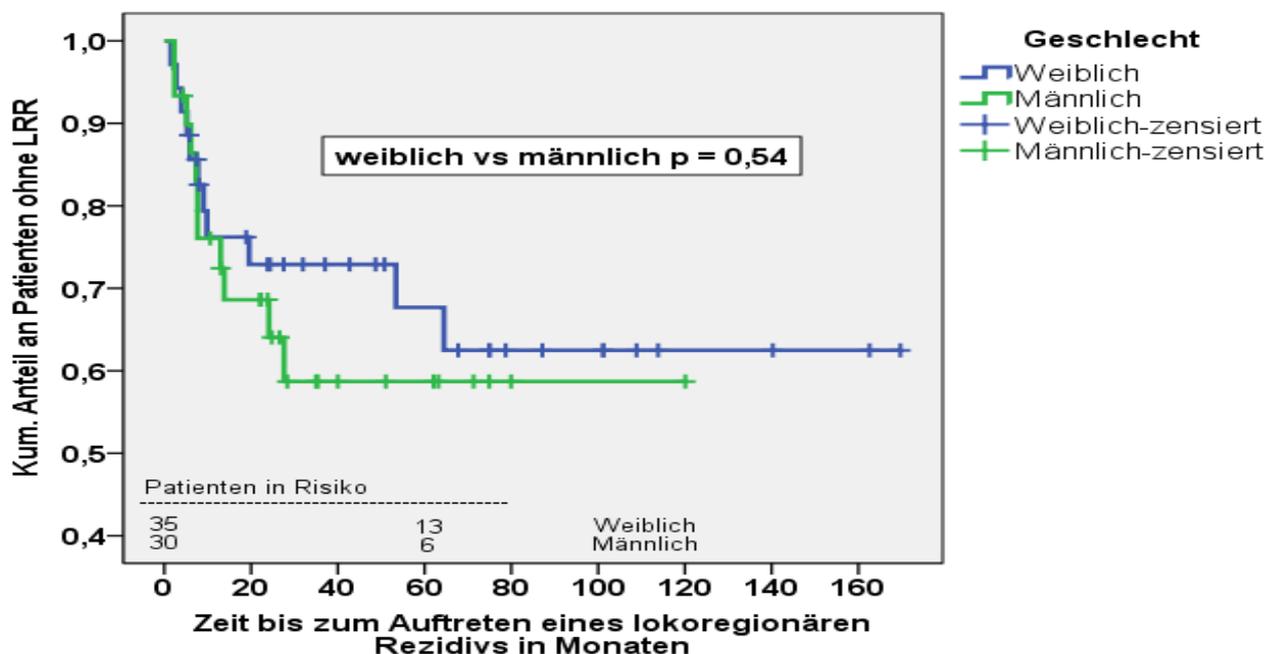


Abbildung 19: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokoregionären Rezidive, stratifiziert nach Geschlecht, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokoregionären Rezidivs. 65 Patienten, 22 Ereignisse (elf männlich, elf weiblich), Signifikanzniveau $p = 0,54$.

7.2.3. Zusammenfassung der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die oben analysierten Risikofaktoren.

Tabelle 5: Übersicht der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs, 65 Patienten.

		Rezidiv-Patienten/ Gesamtgruppe (%)	Signifikanzniveau
Stadium	I	3/22 (14%)	p=0,01
	II	7/12 (58%)	
	III	10/28 (36%)	
	Unbekannt	2/3 (67%)	
Lokalisation PT	Kopf-Hals-Region	3/13 (23%)	p=0,07
	Rumpf	5/7 (71%)	
	Extremitäten	12/40 (30%)	
	CUP	2/5 (40%)	
Therapie	R0-Resektion	13/51 (25%)	p=0,11
	R1-Resektion	3/5 (60%)	
	RX	6/9 (67%)	
Strahlentherapie	Bestrahlung	9/33 (27%)	p=0,31
	Keine Bestrahlung	13/32 (41%)	
Alter	< 70 Jahre	13/33 (39%)	p=0,34
	≥ 70 Jahre	9/32 (28%)	
Geschlecht	Weiblich	11/35 (31%)	p=0,54
	Männlich	11/30 (37%)	

7.3. Lokale Rezidive

9% der Patienten (6/65 Patienten) hatten ein Lokalrezidiv. Drei der Lokalrezidive befanden sich im Bereich der oberen Extremität, zwei am Kopf und eines am Rumpf. Eine Übersicht der Lokalrezidive zeigt die Tabelle 6. Die Abbildung 20 zeigt die Rezidivhäufigkeit in Beziehung zu Stadium bei Erstdiagnose und Therapie [1].

Tabelle 6: Übersichtsdaten der Patienten mit Lokalrezidiv, 6 Patienten.

Patienten Nummer	Lokalisation PT	Stadium der Erkrankung	PT Therapie			Lymphknoten Therapie			Lokalisation Rezidiv	Dauer der Rezidivfreiheit	Therapie des Rezidivs			
			R-Status	RT	GD	WLKB	LAD	RT GD			OP	R-Status	RT	GD
8	Kopf	pT2 pN0	R0	Ja	50 Gy	Ja	Nein	50 Gy	lokal	9 Monate	Ja	R0	Ja	50 Gy
10	Ob. Ex.	pTx cN0	Rx	Nein	—	Nein	Nein	—	lokal	6 Monate	Ja	R0	Nein	—
20	Ob. Ex.	pT2 pN0	Rx	Nein	—	Ja	Ja	—	lokal	2 Monate	Ja	Rx	Nein	—
22	Kopf	pT1 cN0	R1	Nein	—	Nein	Nein	—	lokal	3 Monate	Ja	R0	Ja	39 Gy
23	Rumpf	pT2 pN1	R0	Nein	—	Ja	Ja	—	lokal	4 Monate	Ja	R0	Ja	50 Gy
24	Ob. Ex.	pT2 pN1	R0	Nein	—	Ja	Ja	50 Gy	lokal	10 Monate	Ja	Rx	Nein	—

PT= Primärtumor, Ob.Ex = Obere Extremität, RT= Radiotherapie, GD= Gesamtdosis
 WLKB= Wächterlymphknoten-Biopsie, LAD= Lymphadenektomie, OP= Operation

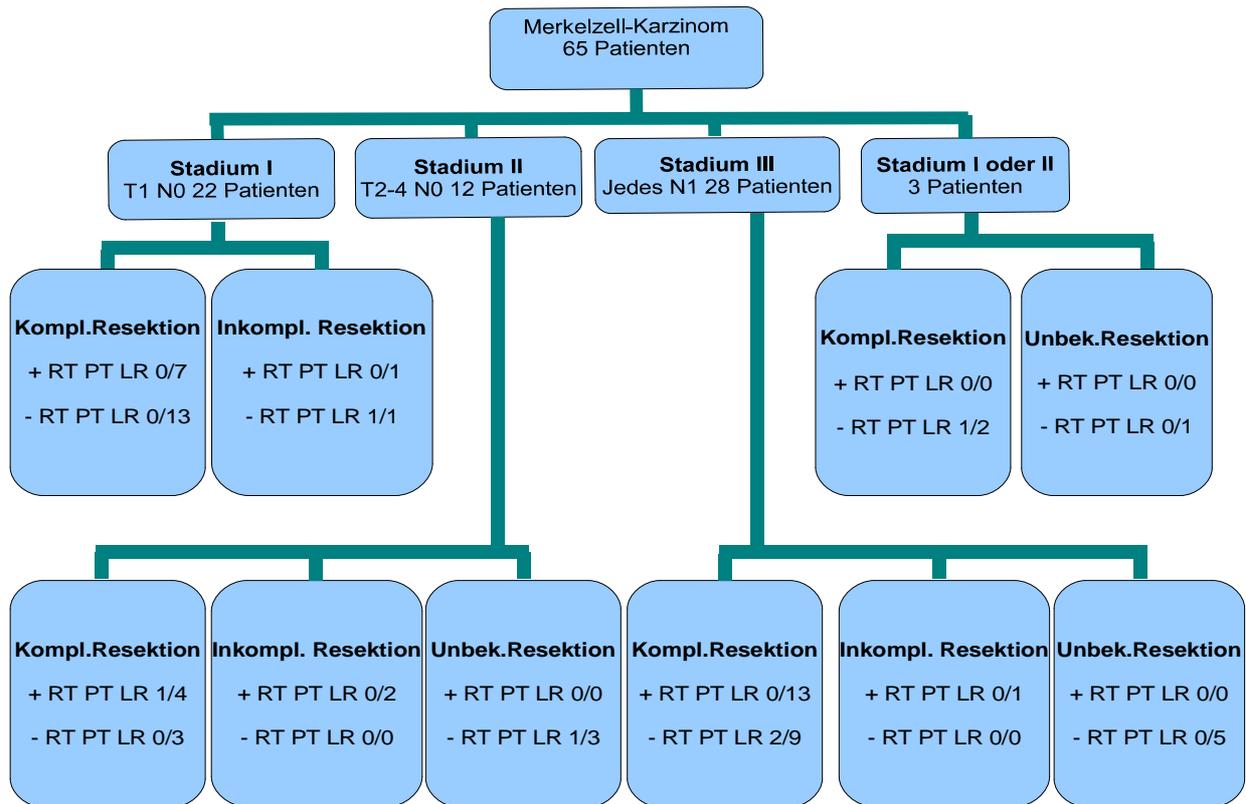


Abbildung 20: Übersicht über die Häufigkeit vom lokalen Rezidiven (LR) im Gesamtkollektiv nach Stadium bei Erstdiagnose, Resektionsstatus des Primärbefunds und Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie; 65 Patienten, sechs Lokalrezidive [1].

7.3.1. Analyse der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs

Mögliche Einflussfaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs sind ein hohes Ausgangsstadium, die Lokalisation des Primärtumors, eine inkomplette Resektion des Primärtumors und der Verzicht auf eine Radiatio im Rahmen der Primärtherapie [14, 72, 73].

7.3.1.1. Ausgangsstadium

Das Ausgangsstadium war kein signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten von lokalen Rezidiven in dieser Studie ($p = 0,33$).

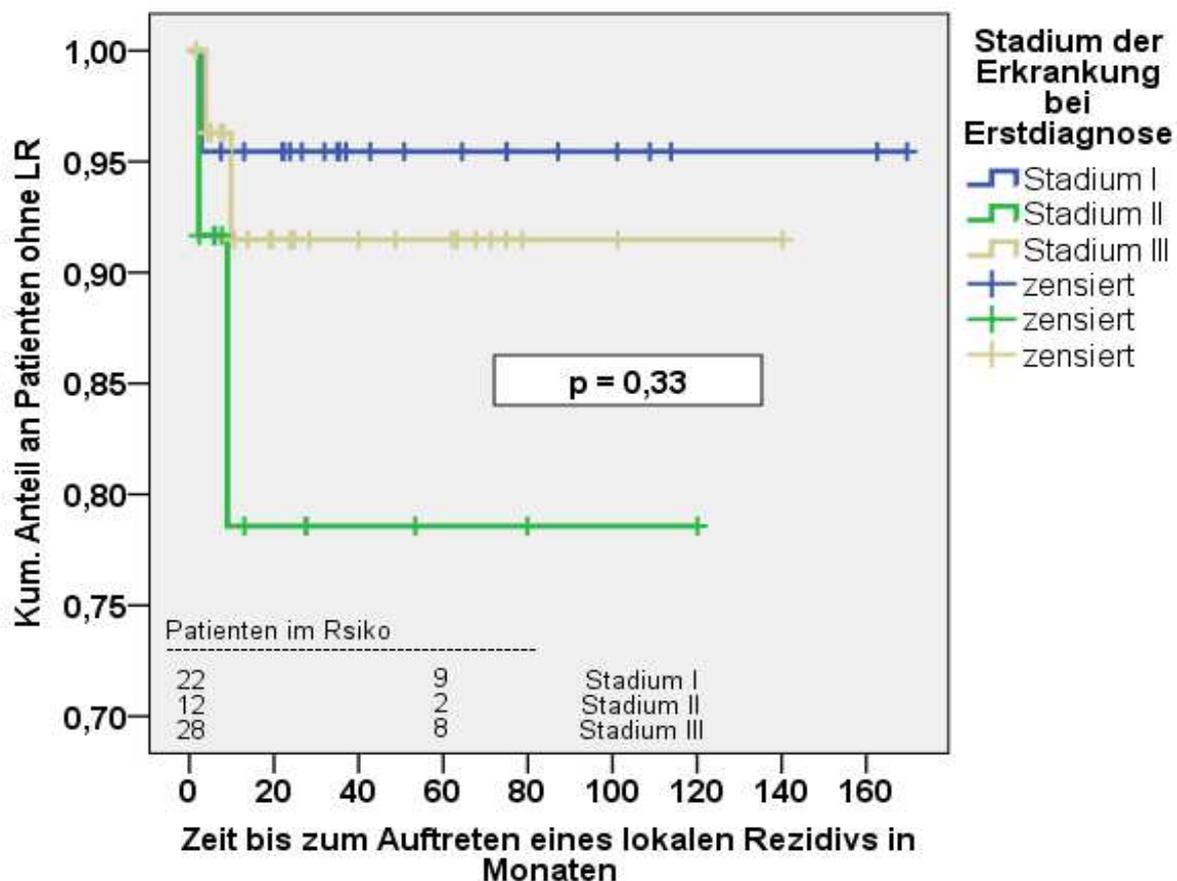


Abbildung 21: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokalen Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokalen Rezidivs. 62 Patienten, drei Patienten fehlend da Stadium der Erkrankung unbekannt, fünf Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,33$.

7.3.1.2. Lokalisation des Primärtumors

Bei drei von 28 Patienten (10,7%) mit Primärtumor im Bereich der oberen Extremität, zwei von 13 Patienten (15,4%) mit Primärtumor am Kopf, sowie einem von sieben (14,3%) der

Patienten mit Primärtumor am Rumpf, traten lokale Rezidive auf. Die Lokalisation des Primärtumors stelle keinen Prognosefaktor für das Auftreten von lokalen Rezidiven dar ($p = 0,66$).

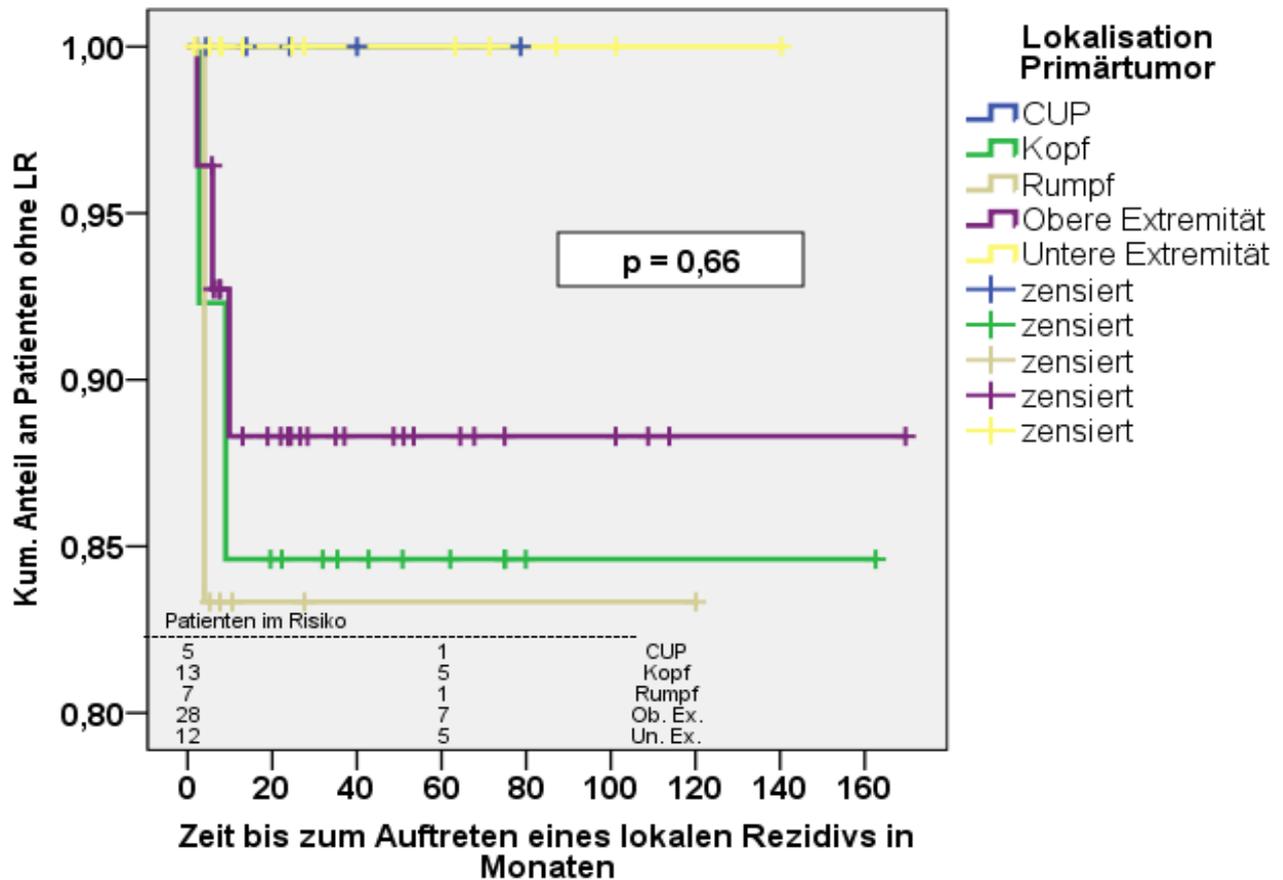


Abbildung 22: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokalen Rezidive, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokalen Rezidivs. 65 Patienten, sechs Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,66$.

7.3.1.3. Resektionsstatus des Primärtumors

Drei lokale Rezidive traten bei Patienten nach vollständiger Resektion (drei von 51 Patienten; 6%) und eins nach unvollständiger Resektion (einer von fünf Patienten, 20%) des Primärtumors auf. Bei zwei Patienten mit lokalem Rezidiv blieb der Resektionsstatus des Primärtumors anhand der Aktenlage unbekannt (zwei von vier Patienten, 50%). Bei Patienten mit unvollständigem bzw. unbekanntem Resektionsstatus nach abgeschlossener chirurgischer Therapie des Primärtumors, traten signifikant häufiger lokale Rezidive auf, als bei Patienten mit vollständiger Resektion des Primärtumors ($p = 0,01$).

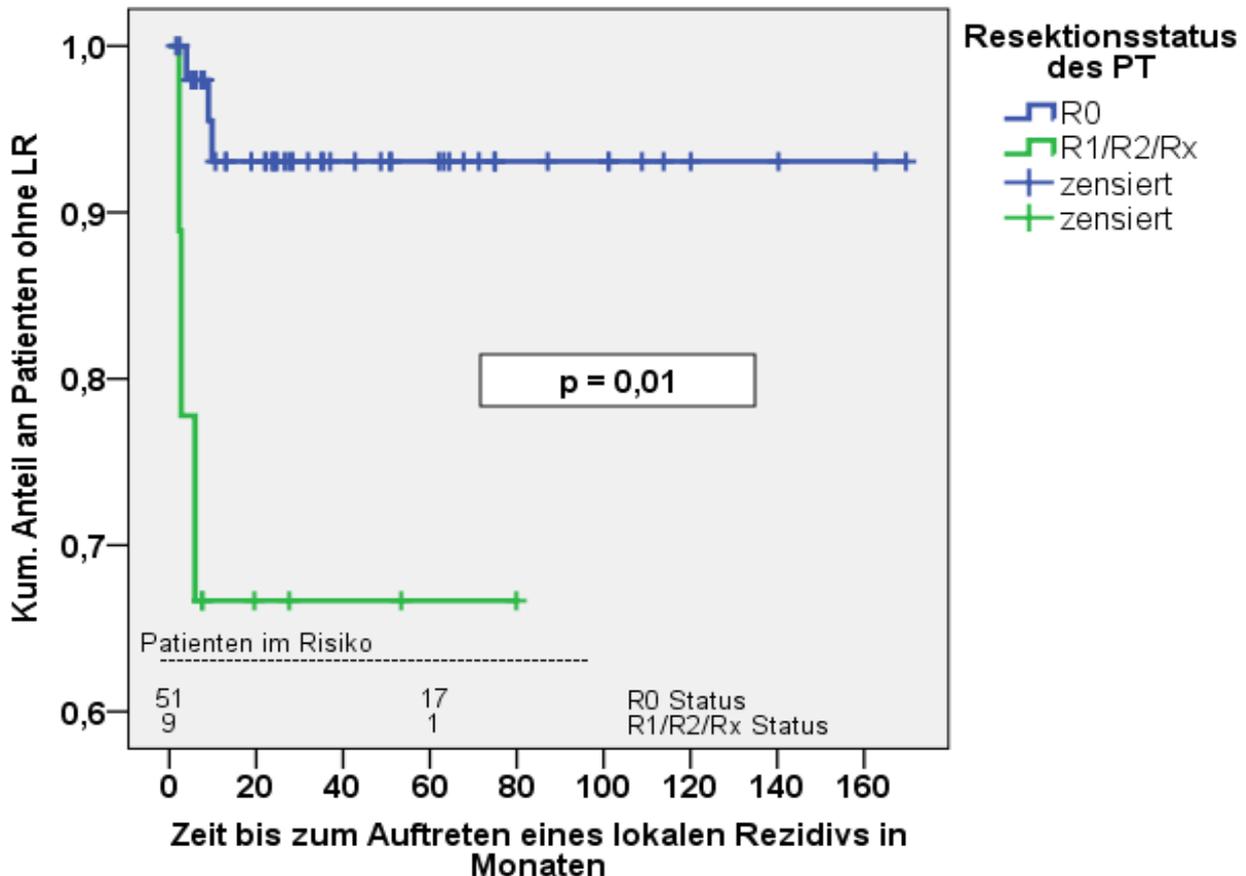


Abbildung 23: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokalen Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des Primärtumors, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokalen Rezidivs. 60 Patienten, fünf fehlend da cancer of unknown primary (CUP), sechs Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,01$.

7.3.1.4. Strahlentherapie

Fünf der sechs Patienten mit Lokalrezidiv waren im Bereich des Primärtumors nicht bestrahlt worden. Bei dem Patienten mit vorausgegangener Radiatio, mit einer Fraktionierung von zwei Gy pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy, befand sich das Rezidiv innerhalb der Feldgrenzen. Bei diesem Patienten hatte das Intervall zwischen abschließender R0 Resektion des Primärtumors im Rahmen der Primärtherapie und Beginn der Radiatio 69 Tage betragen. Der Zeitraum der gesamten vorausgegangenen chirurgischen Primärtherapie des Primarius, von Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms bis Abschluss mit R0 Resektion hatte zuvor 159 Tage betragen.

Der Unterschied der lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen im Bereich des Primärtumors bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten war nicht signifikant ($p = 0,14$).

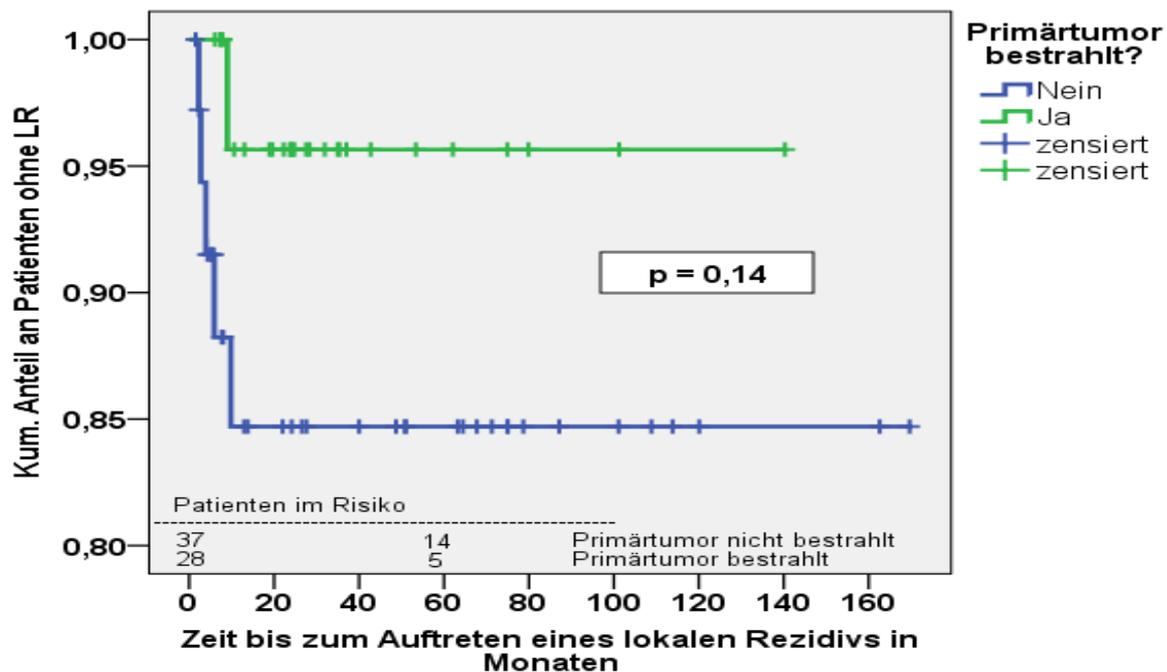


Abbildung 24: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokalen Rezidive, stratifiziert nach durchgeführter Radiatio im Bereich des Primärtumors, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokalen Rezidivs. 65 Patienten, sechs Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,14$.

7.3.2. Zusammenfassung der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs

Der einzige signifikante negative Prognosefaktor für das Auftreten von lokalen Rezidiven in diesem Patientenkollektiv war die unvollständige Resektion des Primärtumors. Tendenziell treten lokale Rezidive zudem häufiger bei jenen Patienten auf, welche zuvor im Bereich des Primärtumors nicht bestrahlt wurden, als bei Patienten die eine Radiatio für den Primärtumor erhielten.

Tabelle 7: Übersicht der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs, 65 Patienten.

		Rezidiv-Patienten/ Gesamtgruppe (%)	Signifikanzniveau
Stadium	I	1/22 (5%)	$p = 0,33$
	II	2/12 (17%)	
	III	2/28 (7%)	
	Unbekannt	1/3 (33%)	
Lokalisation PT	Kopf-Hals-Region	2/13 (15%)	$p = 0,66$
	Rumpf	1/7 (14%)	
	Extremitäten	3/40 (8%)	
Therapie	R0-Resektion	5/51 (10%)	$p = 0,01$
	R1-Resektion	1/5 (20%)	
Strahlentherapie	Bestrahlung	1/28 (4%)	$p = 0,14$
	Keine Bestrahlung	5/37 (14%)	

Tabelle 8: Verteilung der lokalen Rezidive nach Resektionsstatus in Verbindung mit durchgeführter Radiatio

	Resektionsstatus		
Radiatio	R0	R1/X	p = 0,05
RT	1/24	0/4	
Keine RT	3/27	2/10	

Bei Patienten bei denen eine vollständige Resektion des Primärtumors erzielt werden konnte und im Anschluss daran eine Radiatio im Bereich der ehemaligen Primärtumor Region durchgeführt wurde, traten signifikant weniger lokale Rezidive auf, als bei Patienten bei denen der Resektionsstatus des Primärtumors unvollständig oder unbekannt war und im Anschluss daran keine Radiatio in der ehemaligen Primärtumor Region durchgeführt wurde ($p = 0,02$). Siehe dazu die folgende Abbildung.

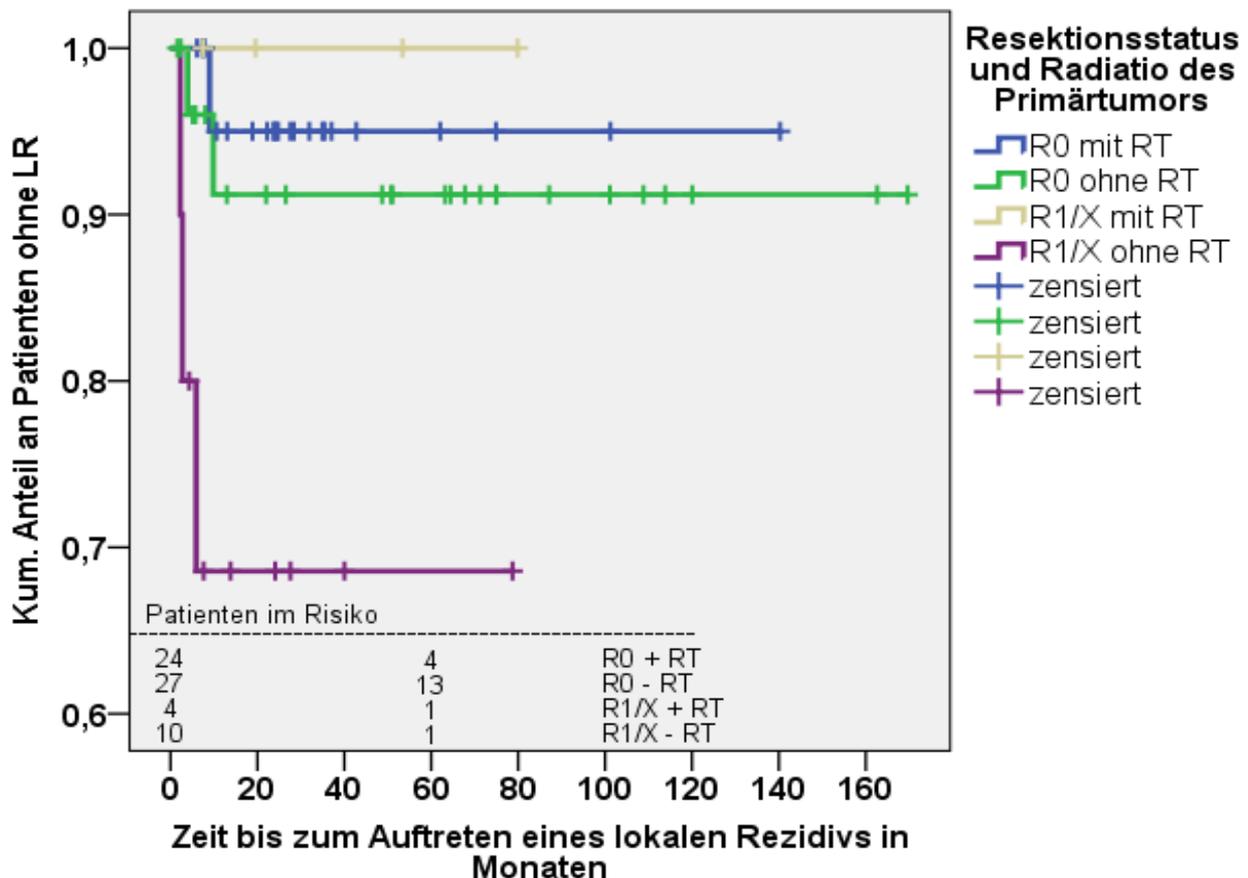


Abbildung 25: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der lokalen Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des Primärtumors in Kombination mit durchgeführter Radiatio im Bereich des Primärtumors, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten lokalen Rezidivs. 65 Patienten, sechs Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,05$.

7.4. Regionale Rezidive

13 von 65 Patienten (20%) hatten ein regionales Rezidiv. Regionale Rezidive waren deutlich häufiger als lokale Rezidive (9% aller Patienten) oder in-transit Metastasen (5% aller Patienten). Bei elf der 13 Patienten befand sich das regionale Rezidiv am Rumpf, bei einem an der unteren Extremität und einem in der Kopf-Hals-Region. Der Primärtumor war bei acht der 13 Patienten (62%) vollständig und bei zwei Patienten unvollständig entfernt worden. Bei zwei Patienten konnte kein Primärtumor gefunden werden (CUP) und bei einem Patienten blieb der Resektionsstatus des Primärtumors anhand der Aktenlage unbekannt. Detaillierte Angaben sind in Tabelle 9 dargestellt.

Elf der 13 Patienten mit regionalem Rezidiv (85%) hatten chirurgisches und zwei Patienten klinisches Staging. Bei 27 von 28 Patienten mit Stadium III Merkelzell-Karzinom (96%) wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Entweder komplettierend nach positiver Wächterlymphknoten-Biopsie (20 Patienten), oder als Primärtherapie (sieben Patienten). Ein Patient hatte keine komplettierende Lymphadenektomie nach positiver Wächterlymphknoten-Biopsie (snN+), zwölf Patienten initial nur ein klinisches Staging. Detaillierte Angaben sind in Abbildung 26 dargestellt [1].

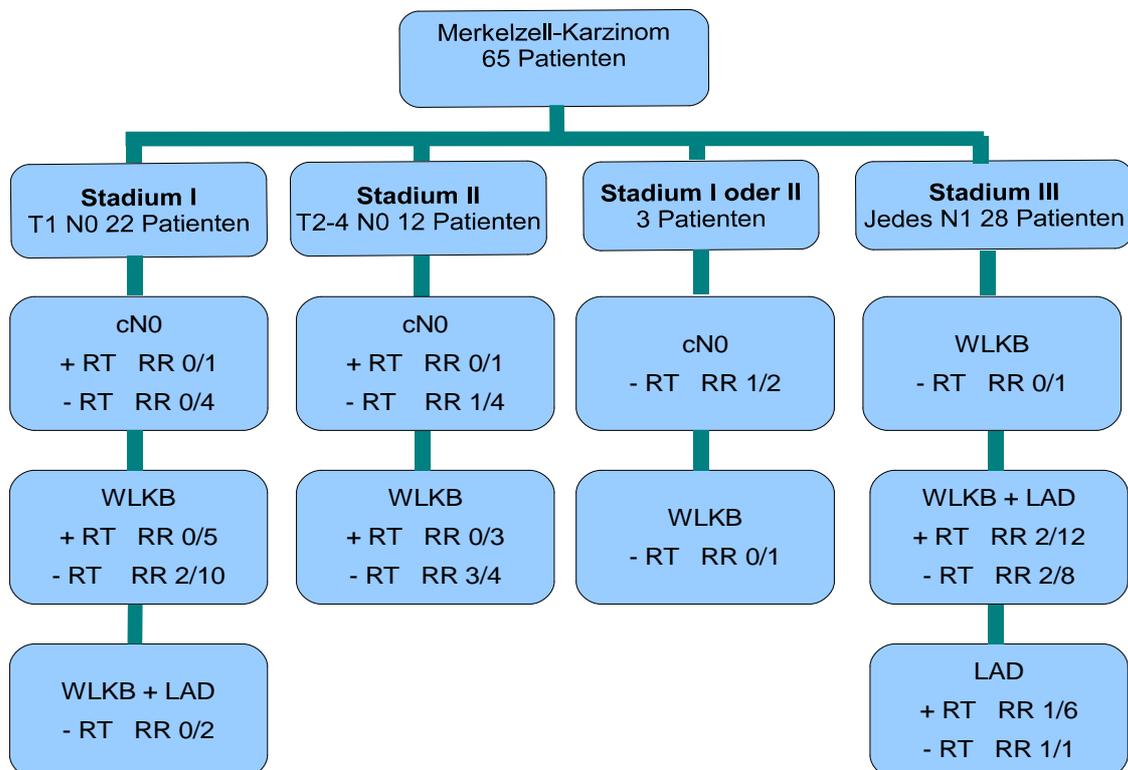


Abbildung 26: Übersicht über die Häufigkeit vom regionalen Rezidiven (RR) im Gesamtkollektiv nach Stadium bei Erstdiagnose, Staging und Radiotherapie des Lymphknotenbetts im Rahmen der Primärtherapie; 65 Patienten, 13 regionale Rezidive [1].

Tabelle 9: Übersichtsdaten der Patienten mit regionalem Rezidiv, 13 Patienten.

Patienten Nr.	Lokalisation PT	Stadium	Ort der Metastase bei ED	PT Therapie			Lymphknotentherapie			Lokalisation Rezidiv	Dauer der Rezidivfreiheit	Relation zu Bestrahlungsfeld	Therapie des Rezidivs				
				R-Status	RT	PT	GD	WLKB	LAD				RT	GD	OP	R-Status	RT
1	CUP	cTx pN1	Leiste	—	Nein	—	—	Nein	Ja	50 Gy	LK Un. Ex.	14 Monate	marginal	Ja	R0	Nein	—
11	Ob. Ex.	pT1 pN0	—	R0	Nein	—	—	Ja	Nein	—	LK Axilla	64 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R1	Ja	60 Gy
14	CUP	cTx pN1	Leiste	—	Nein	—	—	Nein	Ja	—	LK Leiste	24 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R0	Ja	50 Gy
17	Ob. Ex.	pT2 cN0	—	R1	Ja	60 Gy	—	Nein	Nein	—	LK Axilla	53 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R2	Nein	—
21	Ob. Ex.	pT2 pN0	—	R0	Ja	50 Gy	—	Ja	Nein	—	LK Axilla	6 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R0	Nein	—
27	Un. Ex.	pT2 pN0	—	Rx	Nein	—	—	Ja	Nein	—	LK Leiste	8 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R1	Nein	—
29	Kopf	pT1 pN1 präauriculär	—	R1	Ja	71 Gy	—	Ja	Ja	62 Gy	LK Hals	20 Monate	marginal	Ja	Rx	Nein	—
32	Un. Ex.	pT1 pN1	Leiste	R0	Nein	—	—	Ja	Ja	—	LK Leiste	5 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R0	Ja	60 Gy
36	Un. Ex.	pT1 pN1	Leiste	R0	Nein	—	—	Ja	Ja	—	LK Leiste	2 Monate	nicht bestrahlt	Nein	R2	Nein	—
37	Ob. Ex.	pT2 pN1	Axilla	R0	Ja	50 Gy	—	Ja	Ja	50 Gy	LK Axilla	8 Monate	Im Feld	Ja	R2	Nein	—
40	Rumpf	pT2 pN0	—	R0	Nein	—	—	Ja	Nein	—	LK Axilla	2 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R0	Nein	—
48	Ob. Ex.	pT1 pN0	—	R0	Nein	—	—	Ja	Nein	—	LK Axilla	13 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R0	Nein	—
50	Rumpf	pTx cNx	—	R0	Nein	—	—	Nein	Nein	—	LK Axilla	5 Monate	nicht bestrahlt	Ja	R2	Ja	50 Gy

PT= Primärtumor, Un. Ex. = Untere Extremität, Ob. Ex. = Obere Extremität, RT= Radiotherapie, ED= Erstdiagnose, GD= Gesamtdosis
 WLKB= Wächterlymphknoten-Biopsie, LAD= Lymphadenektomie, OP= Operation, LK = Lymphknoten

7.4.1. Analyse der Risikofaktoren des regionalen Rezidivs

7.4.1.1. Ausgangsstadium

Bei sechs von 13 Patienten mit regionalem Rezidiv lag Stadium III (6/28; 21% aller Patienten mit Stadium III), bei vier Patienten Stadium II (4/12; 33% aller Patienten mit Stadium II), zwei Patienten Stadium I (2/22; 9% aller Patienten mit Stadium I) vor und bei einem Patienten war das Stadium unbekannt (1/3; 33% aller Patienten mit unbekanntem Stadium). Bei Patienten mit Stadium II traten signifikant häufiger regionale Rezidive auf als bei Patienten mit Stadium I ($p = 0,02$). Der Unterschied zwischen Stadium I und Stadium III, oder Stadium II und Stadium III war nicht signifikant. Detaillierte Angaben sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

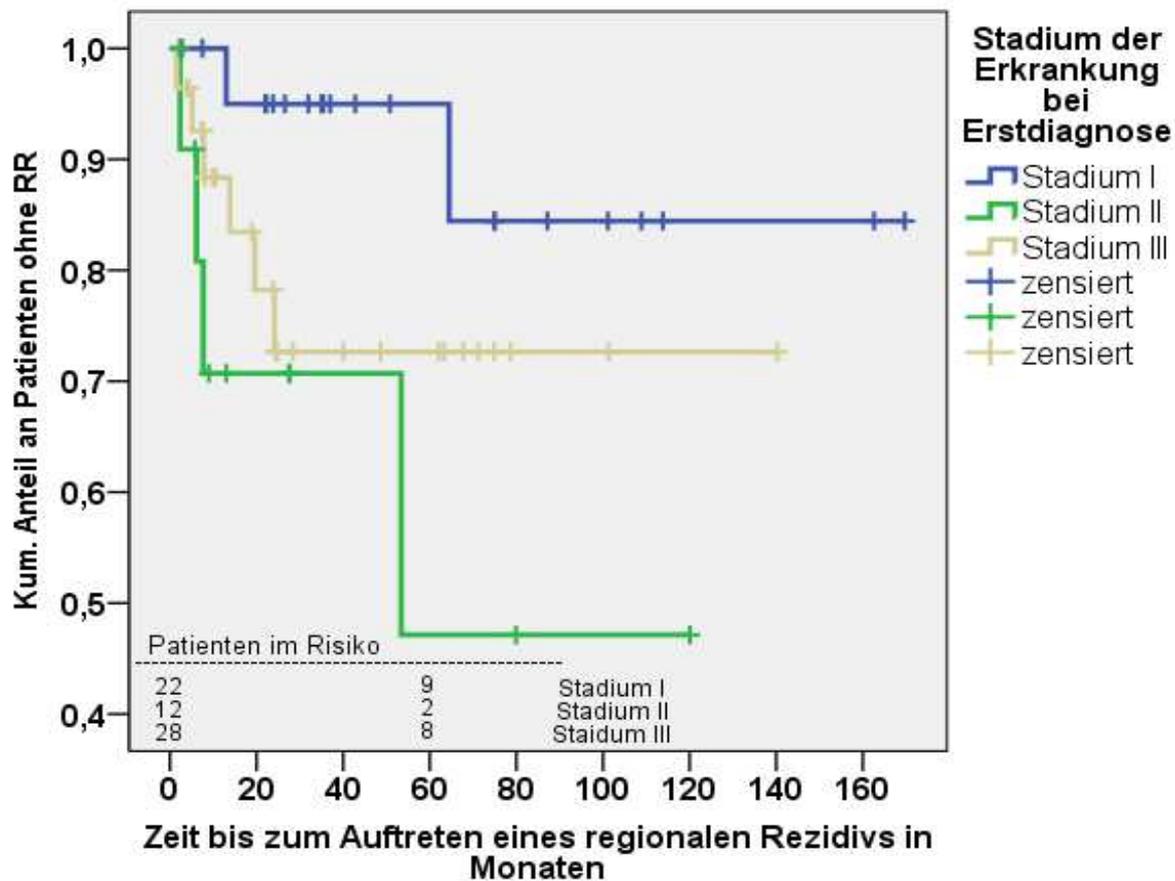


Abbildung 27: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten regionalen Rezidivs. 62 Patienten, drei Patienten fehlend da Stadium der Erkrankung unbekannt(ein regionales Rezidiv), 12 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,09$.

7.4.1.2. Strahlentherapie

Zehn der 13 regionalen Rezidive (77%) traten bei Patienten auf, welche im Bereich der regionalen Lymphknoten zuvor nicht bestrahlt wurden. Zwei Rezidive lagen marginal, eines innerhalb der Grenzen des Bestrahlungsfeldes. Die mittlere Gesamtdosis der vorausgegangenen Radiatio betrug 55,5 Gy (min. 50 Gy, max. 62 Gy). Für Details siehe auch Tabelle 9 Kapitel 7.4..

Eine adjuvante regionale Radiotherapie an sich, war in dieser Studie kein signifikant positiver Prognosefaktor für das Auftreten regionaler Rezidive ($p = 0,17$) [103].

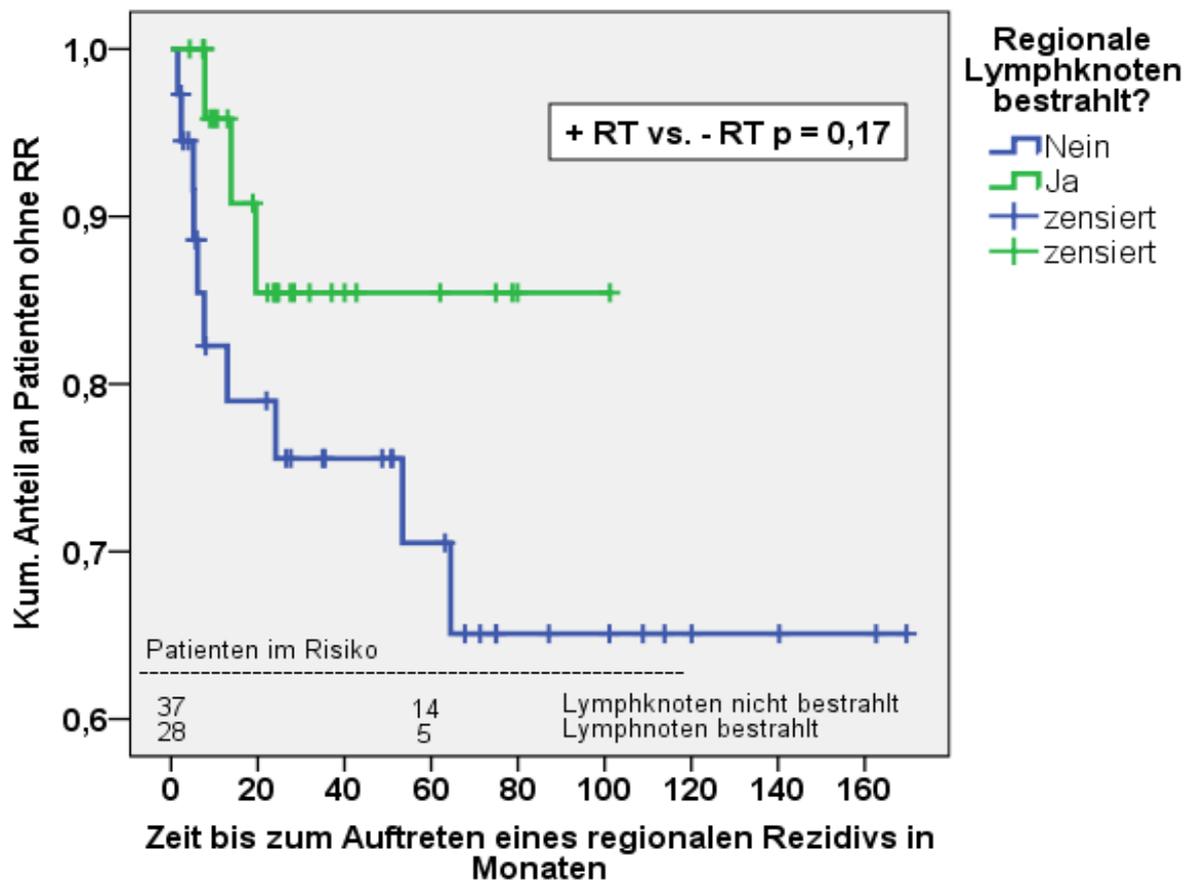


Abbildung 28: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive, stratifiziert nach Radiatio im Bereich der regionalen Lymphknoten, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten regionalen Rezidivs. 65 Patienten, 13 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,17$ [1].

7.4.1.2.1. Stadium I/II bzw. Patienten mit tumorfreiem Wächterlymphknoten

Wächterlymphknoten negative Patienten (snN0) entwickelten in 29% (5/17 Patienten) der Fälle ein regionales Rezidiv, wenn sie im Rahmen der Primärtherapie nicht im Bereich der regionalen Lymphknoten bestrahlt wurden. Im Gegensatz dazu entwickelte keiner (0/8 Patienten) der snN0 Patienten, die eine Bestrahlung der regionalen Lymphknoten erhielten, ein Lymphknotenrezidiv. Die entsprechenden 5 Jahres-regionales-Rezidiv-Raten waren 24% (ohne Radiatio) bzw. 0% (mit Radiatio), $p = 0,17$ [1].

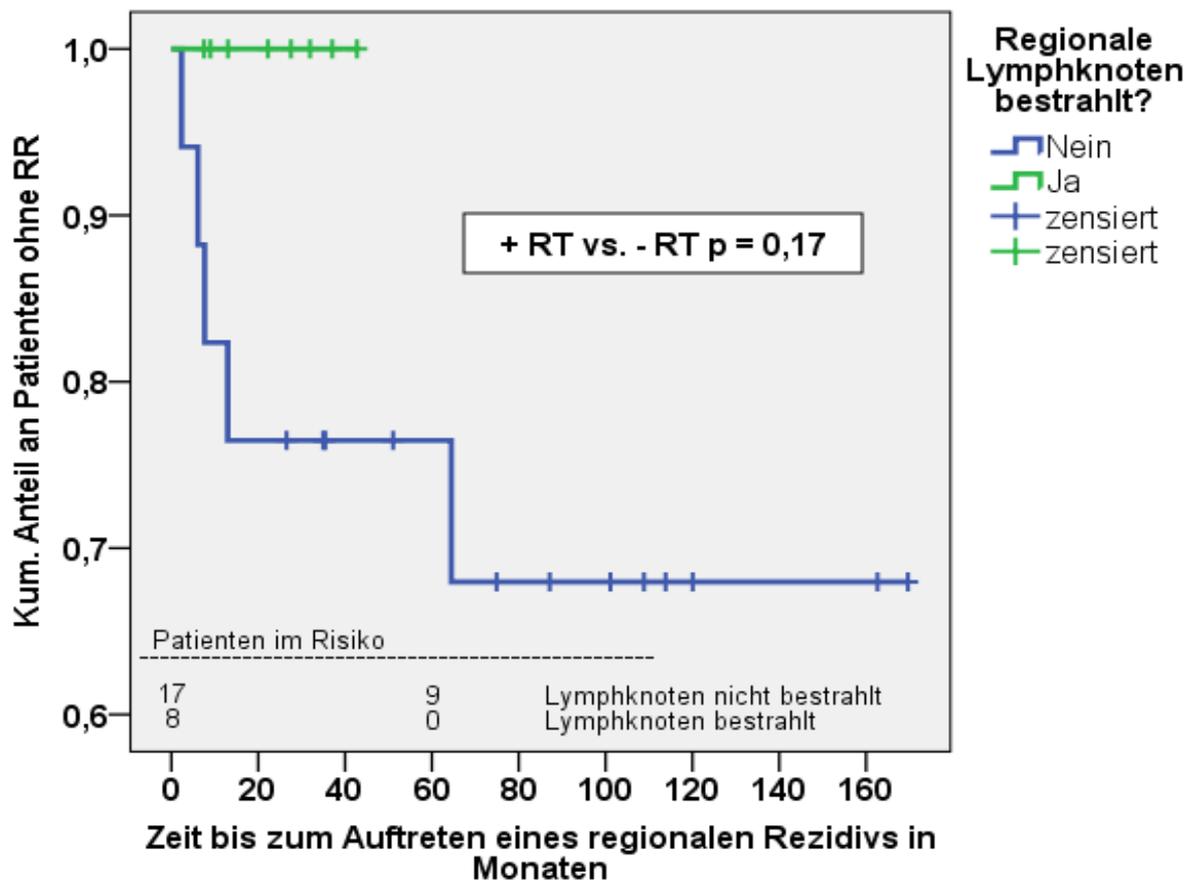


Abbildung 29: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Radiatio im Bereich der regionalen Lymphknoten, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten regionalen Rezidivs. 25 Patienten, 5 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,17$ [1].

Berücksichtigt man bei snN0 Patienten die Größe des Primärtumors (T1 oder T2), erhält man für T2 Tumoren ein signifikant höheres regionales Rezidivrisiko als bei T1 Tumoren ($p = 0,03$). Für Details siehe Tabelle 10 und Abbildung 30 [1].

Tabelle 10: Regionale Rezidive in Bezug zu Größe des Primärtumors und adjuvanter regionaler Radiotherapie bei snN0 Patienten [1].

		Keine RT der regionalen Lymphknoten	RT der regionalen Lymphknoten
T1 Tumor < 2cm	Kein regionales Rezidiv	10	5
	Regionales Rezidiv	2	0
T2 Tumor > 2cm	Kein regionales Rezidiv	1	3
	Regionales Rezidiv	3	0

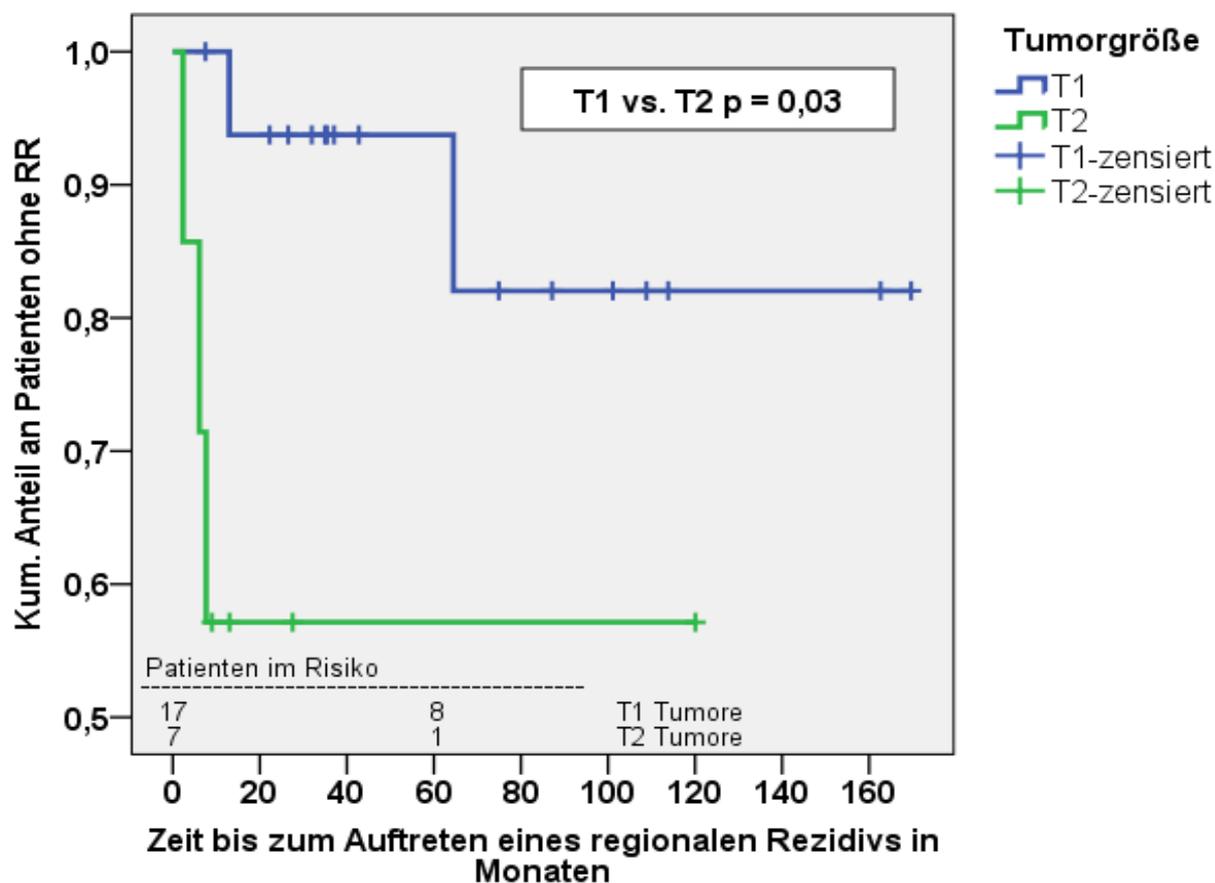


Abbildung 30: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Tumorgröße bei Erstdiagnose, Zeitraum vom Ende der abgeschlossenen chirurgischen Primärtherapie bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten regionalen Rezidivs. 24 Patienten, ein Patient fehlend da T-Stadium unbekannt, 5 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,03$.

Betrachtet man zusätzlich zur Tumorgröße bei snN0 Patienten auch noch die Radiatio im Bereich der regionalen Lymphknoten, traten tendenziell weniger Rezidive bei bestrahlten snN0 T1 Patienten als bei nicht-bestrahlten snN0 T2 Patienten auf. Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen, wurden jedoch keine Signifikanzen für die Subgruppen berechnet.

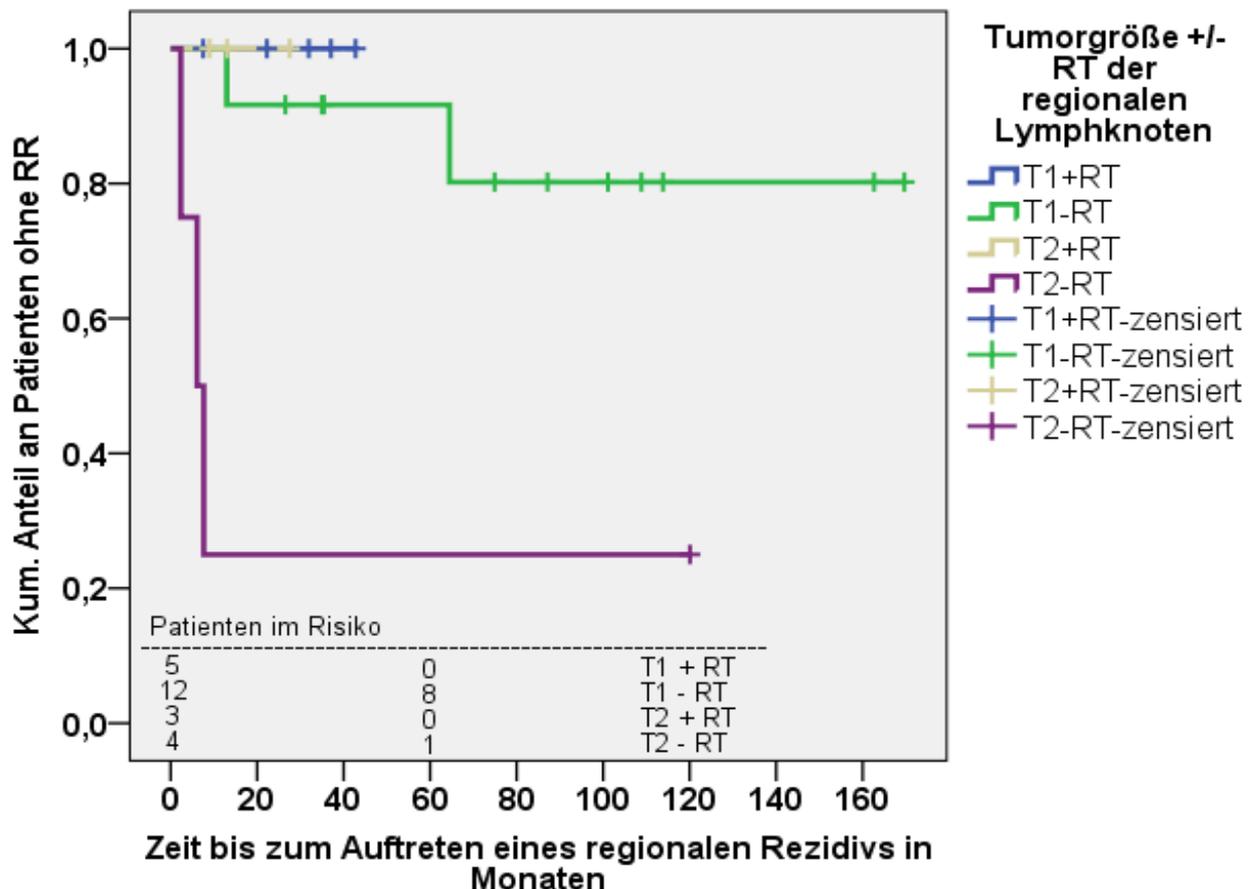


Abbildung 31: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Tumorgröße und Radiatio der regionalen Lymphknoten. 24 Patienten, ein Patient fehlend da T-Stadium unbekannt, 5 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,01$.

7.4.1.2.2. Stadium III

Sechs der 13 regionalen Rezidive entstanden bei Patienten mit Stadium III. Bei drei von diesen sechs Patienten (50%) wurde zuvor eine adjuvante Radiatio im Bereich der regionalen Lymphknoten durchgeführt, bei den drei anderen Patienten wurde nicht bestrahlt. In dieser Studie war bei Patienten mit Stadium III, eine Radiatio der regionalen Lymphknoten kein signifikanter Prognosefaktor für die regionale Rezidivwahrscheinlichkeit ($p = 0,46$). Für Details siehe Tabelle 11 und Abbildung 32.

Tabelle 11: Regionale Rezidive in Bezug zu Stadium III und adjuvanter regionaler Radiotherapie.

		Keine RT im Bereich der regionalen Lymphknoten	RT im Bereich der regionalen Lymphknoten
Stadium III	Kein regionales Rezidiv	7	15
	Regionales Rezidiv	3	3

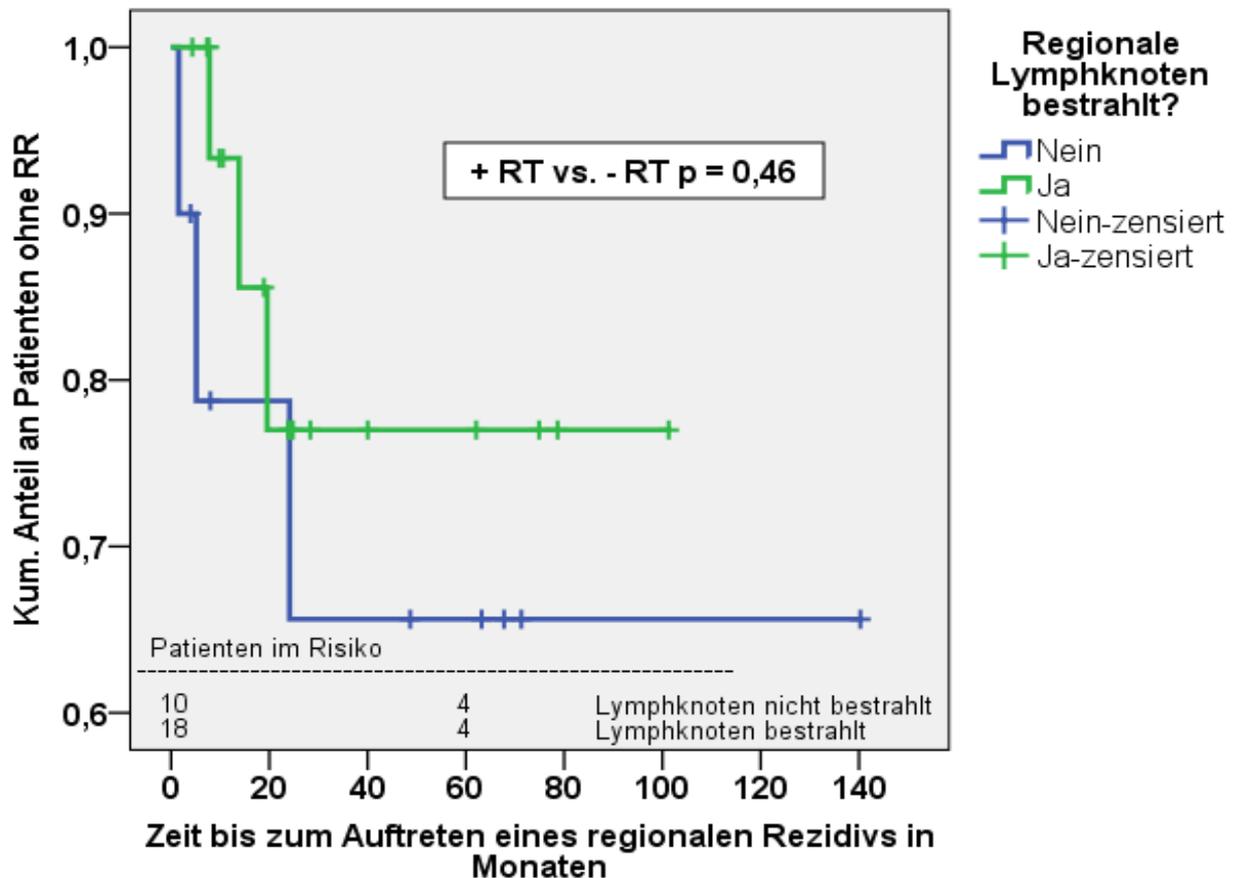


Abbildung 32: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) der regionalen Rezidive bei Patienten mit Stadium III, stratifiziert nach Radiatio der regionalen Lymphknoten. 28 Patienten, 6 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,46$.

7.5. In-Transit Rezidive

Drei Patienten (5%) hatten Rezidive in der in-transit-Region (ausschließlich Männer). Zwei Rezidive befanden sich am Rumpf. Davon eins bei einem primär nicht bestrahlten Patienten, das zweite lag marginal einer inzidentell bestrahlten in-transit-Region (ca. 30 Gy Gesamtdosis). Das dritte in-transit Rezidiv (Ellenbogen) lag außerhalb des Strahlenfeldes des Primärtumors (Hand) und des Strahlenfeldes der zugehörigen regionären Lymphknoten (Axilla).

Keiner (0/10 = 0%) der in der in-transit-Region bestrahlten Patienten, hatte ein Rezidiv in der in-transit-Region. Lediglich einer der inzidentell in der in-transit-Region bestrahlten Patienten (1/6 = 13,3%) entwickelte ein in-transit Rezidiv. Bei zwei von 49 Patienten (4%) die im Bereich der in-transit-Region weder inzidentell noch gezielt bestrahlt wurden, trat ein in-transit Rezidiv auf. Eine Radiotherapie der in-transit-Region (gezielt oder inzidentell) stellte im Vergleich zu keiner Radiatio in diesem Bereich keinen signifikanten Prognosefaktor der in-transit Rezidivwahrscheinlichkeit dar ($p = 0,7$).

Tabelle 12: Übersicht über Patienten mit in-transit Rezidiven im Bezug zu Radiotherapie der in-transit-Region, 65 Patienten, $p = 0,7$.

		In-transit-Region bestrahlt	In-transit-Region inzidentell bestrahlt	In-transit-Region nicht bestrahlt
In-transit Rezidiv aufgetreten?	Ja	0	1	2
	Nein	10	5	47

Tabelle 13: Übersichtsdaten der Patienten mit in-transit Rezidiven, 3 Patienten.

Pat. Nr.	Ort des PT	Stadium bei ED	Therapie des PT			Therapie der in-transit Region			Ort IT-Rezidiv	Rezidivfreiheitsdauer
			R-Status	RT PT	GD	RT IT	Art RT	GD		
12	Rumpf	pTx pN1	R0	Ja	50 Gy	Ja	inzidentell	30 Gy	Rumpf	8 Monate
18	Rumpf	pT2 cN0	Rx	Nein	-	Nein	-	-	Rumpf	28 Monate
19	Ob. Ex.	pTx pN1	R0	Ja	50 Gy	Nein	-	-	Ob. Ex.	7 Monate

7.6. Therapie bei Patienten nach Diagnose eines lokoregionären Rezidivs

7.6.1. Operation

Mit Ausnahme eines Patienten wurden alle lokoregionären Rezidive (21/22 Patienten) reseziert. Bei einem Patienten mit regionalem Lymphknoten-Rezidiv wurde dieses nicht operiert, da gleichzeitig zervikal und mediastinal Fernmetastasen aufgetreten waren.

Bei elf der 21 Patienten (52%) konnte eine vollständige Entfernung des Rezidiv-Tumors erzielt werden. Bei zwei Patienten war mikroskopisch Tumor am Schnittrand nachweisbar (beides regionale Rezidive) und bei fünf Patienten musste makroskopisch sichtbarer Tumor belassen werden (zwei in-transit, drei regional). Bei weiteren drei Patienten blieb der endgültige Resektionsstatus anhand der Aktenlage unbekannt. Gründe für eine unvollständige Entfernung des Rezidivs waren vor allem die anatomische Nähe bzw.

Verwachsung mit Geweben wie großen Arterien, Venen oder auch Nerven. Von einer Nachresektion nach unvollständiger Entfernung des Rezidivs wurde auch aufgrund eines Alters > 80 Jahre, multipler Begleiterkrankungen (resultierend in erhöhtem Operationsrisiko) oder der Ablehnung des Folgeeingriffs durch den Patienten, abgesehen.

7.6.2. Bestrahlung

Bei 45% (10/22) der Patienten mit lokoregionärem Rezidiv wurde eine postoperative Bestrahlung im Rezidiv-Bereich durchgeführt (drei von sechs lokalen Rezidiven, drei von drei in-transit Rezidiven und vier von 13 regionalen Rezidiven). In der Regel wurde diese innerhalb eines Monats nach Abschluss der chirurgischen Behandlung begonnen und mit zwei Gy Fraktionen fünf mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy durchgeführt. Zwei Patienten hatten 2,5 Gy bzw. 2x1,2 Gy Fraktionen am Tag bis zu einer Gesamtdosis von 50 bzw. 72 Gy erhalten. Für den Fall, dass ein lokoregionäres Rezidiv in einem vorbestrahlten Bereich aufgetreten war, wurde die neu applizierte Gesamtdosis entsprechend reduziert, betrug jedoch mindestens 30 Gy. Bei einem Patienten wurde sich wegen der Vorbestrahlung gegen die Durchführung einer weiteren Bestrahlung entschieden. Bei zwei Patienten wurde die Bestrahlung abgebrochen, in einem Fall aufgrund starker Diarrhoe (Patient war nicht vorbestrahlt), bei einem zweiten Patienten bedingt durch ein nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang stehendes immobilisierendes Trauma. Für Details siehe folgende Tabelle:

Tabelle 14: Übersicht zu Therapiemodalitäten nach lokoregionärem Rezidiv, 22 Patienten.

Therapie des Rezidivs					
Patienten Nummer	Art des Rezidivs	OP	R-Status	RT	GD
1	regionales Rezidiv	Ja	R0	Nein	-
8	lokales Rezidiv	Ja	R0	Ja	50 Gy
10	lokales Rezidiv	Ja	R0	Nein	-
11	regionales Rezidiv	Ja	R1	Ja	60 Gy
12	in-transit Rezidiv	Ja	R2	Ja	30 Gy
14	regionales Rezidiv	Ja	R0	Ja	50 Gy
17	regionales Rezidiv	Ja	R2	Nein	-
18	in-transit Rezidiv	Ja	R2	Ja	60 Gy
19	in-transit Rezidiv	Ja	R0	Ja	72 Gy
20	lokales Rezidiv	Ja	RX	Nein	-
21	regionales Rezidiv	Ja	R0	Nein	-
22	lokales Rezidiv	Ja	R0	Ja	39 Gy
23	lokales Rezidiv	Ja	R0	Ja	50 Gy
24	lokales Rezidiv	Ja	RX	Nein	-
27	regionales Rezidiv	Ja	R1	Nein	-
29	regionales Rezidiv	Ja	RX	Nein	-
32	regionales Rezidiv	Ja	R0	Ja	60 Gy
36	regionales Rezidiv	Nein	R2	Nein	-
37	regionales Rezidiv	Ja	R2	Nein	-
40	regionales Rezidiv	Ja	R0	Nein	-
48	regionales Rezidiv	Ja	R0	Nein	-
50	regionales Rezidiv	Ja	R2	Ja	50 Gy

Bei neun der 21 operierten Rezidiv-Patienten kam es im Krankheitsverlauf erneut zu einem Rezidiv. Lediglich drei dieser neun Patienten wurden zuvor adjuvant im Bereich des ersten Rezidivs bestrahlt. Sieben von zehn der Patienten (70%) die im Bereich des Rezidivs bestrahlt wurden, hatten kein weiteres Rezidiv im späteren Krankheitsverlauf.

7.6.3. Chemotherapie

Die Chemotherapie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms ist umstritten und wird nur in wenigen Fällen angewendet (Ely 2008). Sie wird an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erwähnt. In unserem Patientenkollektiv erhielt einer der Patienten mit lokoregionärem Rezidiv eine Chemotherapie, weil er simultan Fernmetastasen mediastinal hatte. Die Therapie setzte sich aus sechs Zyklen CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil) zusammen. Nach Abschluss der Behandlung lebte der Patient weitere

sechs Jahre, bevor er aufgrund eines Verkehrsunfalls verstarb.

7.7. Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens der Patientenkollektivs

In diesem Kapitel werden drei potentielle Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs rein deskriptiv dargestellt.

7.7.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs

Patienten bei denen ein lokoregionäres Rezidiv des Merkelzell Karzinoms festgestellt wurde, sterben früher als Patienten ohne ein solches Rezidiv ($p = 0,05$). So betrug das mediane Gesamtüberleben rezidivfreier Patienten (42 Patienten) 108 Monate (min. 6 – max. 170 Monate), das der Patienten bei denen ein Rezidiv im Krankheitsverlauf auftrat (22 Patienten) 66 Monate (min. 9 – max. 174 Monate).

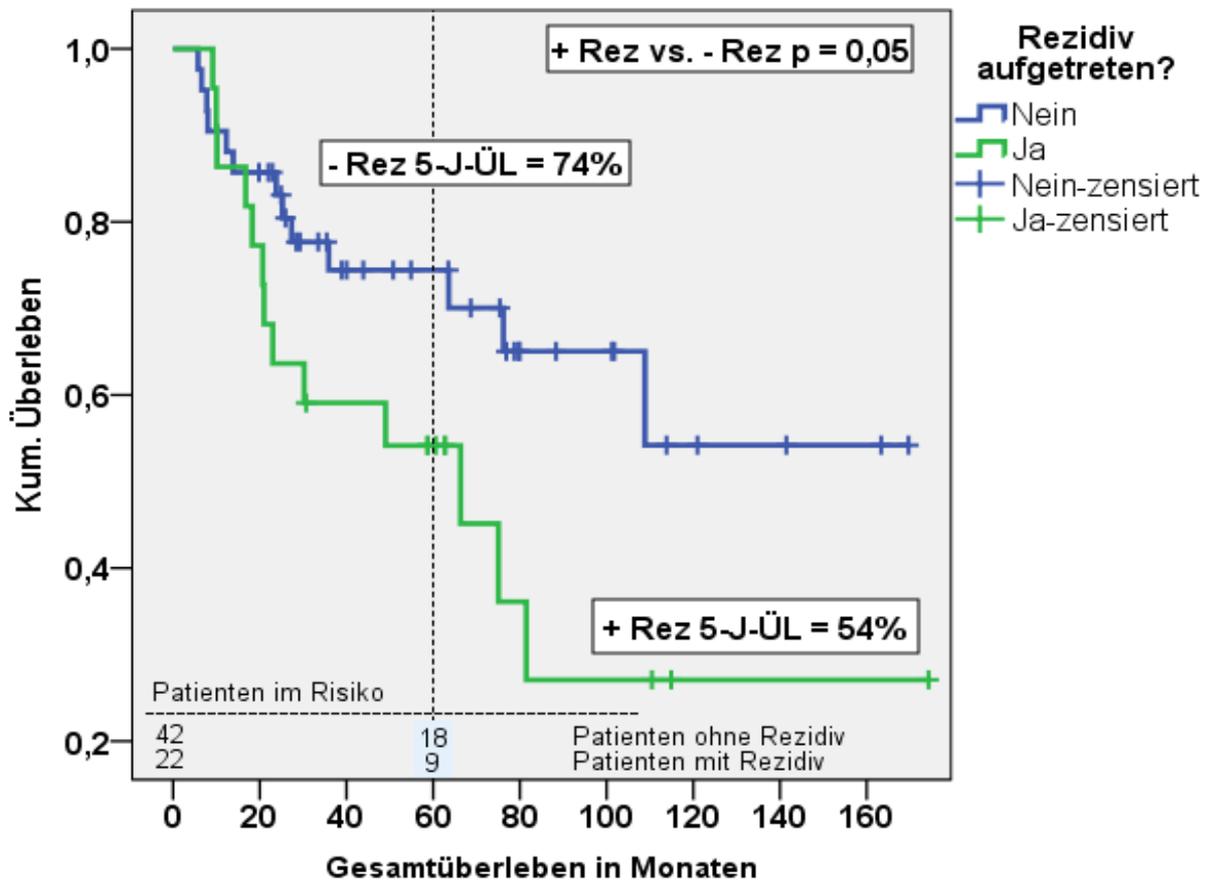


Abbildung 33: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) des Überlebens im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Vorkommen eines lokoregionären Rezidivs. 64 Patienten, ein Patient fehlend da Überleben unbekannt, 26 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,05$.

7.7.2. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Radiotherapie

Patienten die im Rahmen der Primärtherapie adjuvant bestrahlt wurden (unberücksichtigt ob im Bereich des Primärtumors, der in-transit Region oder der regionären Lymphknoten), überlebten nicht länger, als Patienten bei denen ausschließlich eine chirurgische Therapie durchgeführt wurde ($p = 0,9$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei bestrahlten Patienten betrug 63%, bei nicht-bestrahlten Patienten 70%.

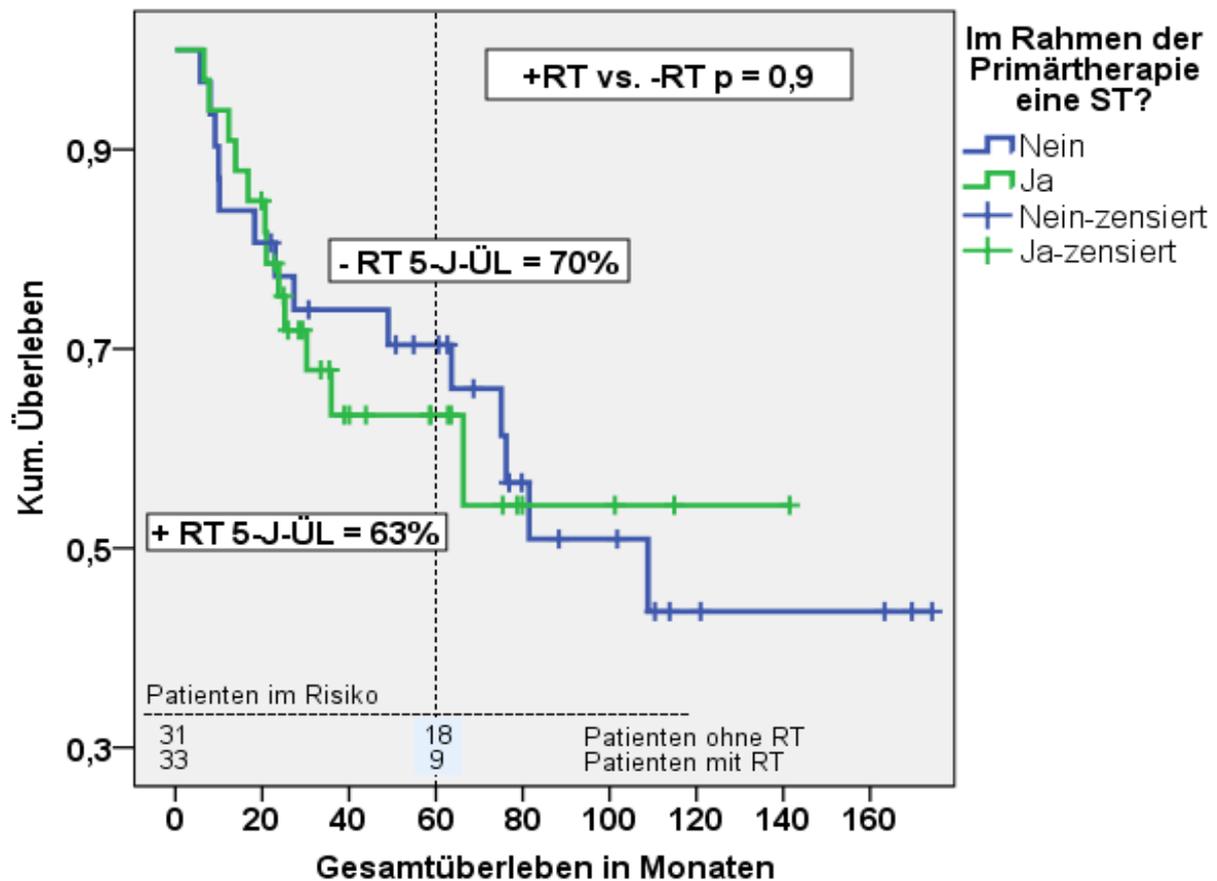


Abbildung 34: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) des Überlebens im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie. 64 Patienten, ein Patient fehlend da Überleben unbekannt, 26 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,9$.

7.7.3. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphadenektomie

Der Unterschied des Gesamtüberlebens der Patienten bei denen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde und den Patienten ohne Lymphadenektomie war nicht signifikant ($p = 0,2$). Die 5-Jahres-Überlebens-Raten waren bei Patienten nach Lymphadenektomie 74%, bei Patienten ohne Lymphadenektomie 61%.

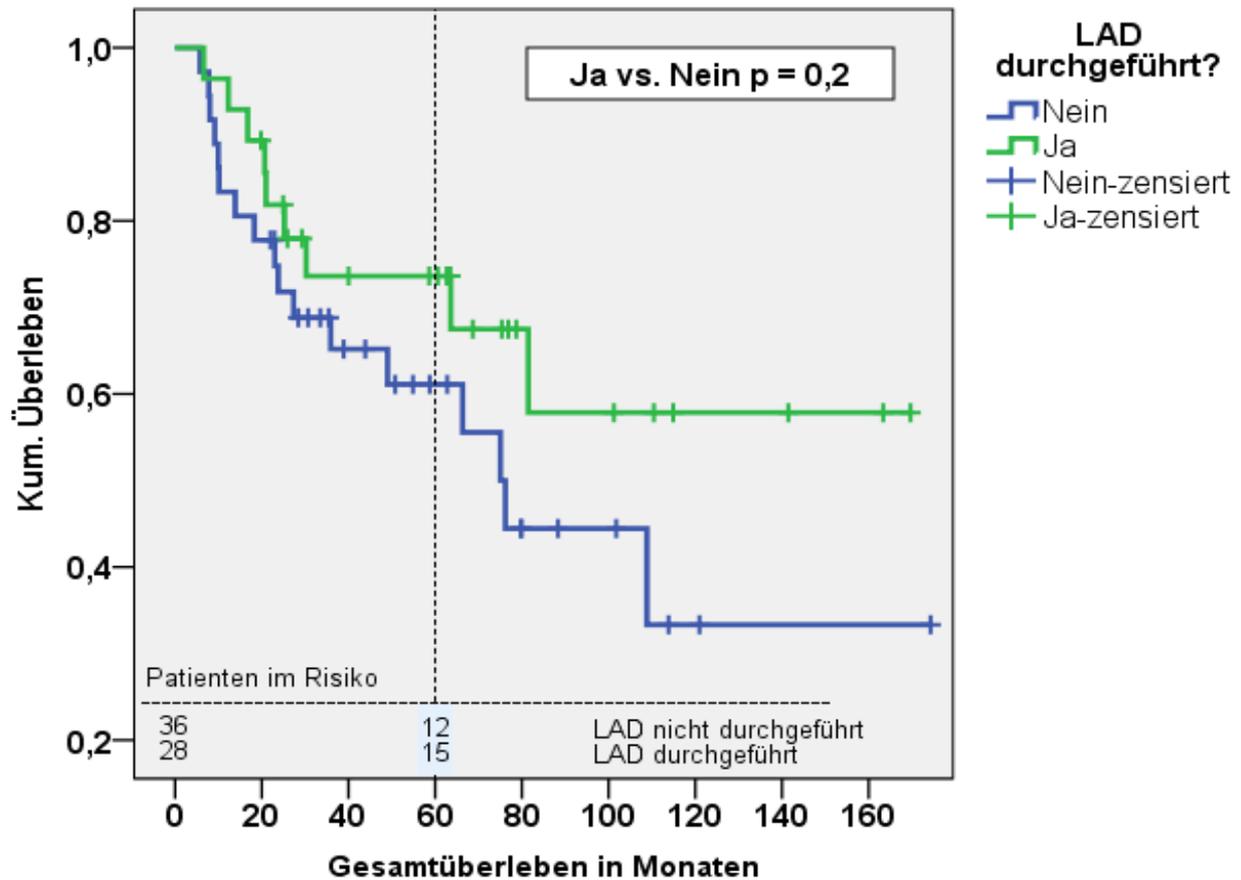


Abbildung 35: Aktuarische Rate (Kaplan Meier) des Überlebens im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Lymphadenektomie im Rahmen der Primärtherapie. 64 Patienten, ein Patient fehlend da Überleben unbekannt, 26 Ereignisse, Signifikanzniveau $p = 0,2$.

8. Diskussion

Das Merkelzell-Karzinom ist ein seltener, hoch aggressiver Tumor der Haut, bei dem häufig Rezidive entstehen. So tritt im Krankheitsverlauf bei 20 – 60% der Patienten ein lokoregionäres Rezidiv auf [13, 61, 62]. Vor 2010 existierten bis zu fünf verschiedenen Staging-Systeme für das Merkelzell-Karzinom nebeneinander. Es gab Systeme in denen drei Stadien und jene in denen vier Stadien unterschieden wurden. Je nach Staging-System, konnte das Stadium III bedeuten, dass entweder regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden waren, es sich um eine rein lokale invasive Form handelte oder Fernmetastasen des Merkelzell-Karzinoms vorhanden waren [12]. Auf Grundlage der momentan größten Studie zum Merkelzell-Karzinom mit 10.020 Fällen von Lemos et al. aus dem Jahr 2010 wurde ein einheitliches Staging System festgelegt, welches auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde [12]. Anerkannte Risikofaktoren für die Ausbildung von lokoregionären Rezidiven sind unter Anderen Verzicht auf Radiatio im Rahmen der Primärtherapie, ein positiver Resektionsstatus nach chirurgischer Therapie des Primärtumors und eine primäre Tumorgöße > 2cm [14, 72, 73]. Der Vorteil einer adjuvanten Radiatio für das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Rezidivwahrscheinlichkeit konnte vielfach gezeigt werden [61, 75, 76, 92-95]. Doch obwohl Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Merkelzell-Karzinom existieren, wurde die Therapie in der Vergangenheit in den verschiedenen Behandlungszentren oftmals nicht einheitlich durchgeführt [104]. Sowohl die operative Therapie als auch die Bestrahlungstechnik und Definition des Zielvolumens haben sich im Laufe der Zeit sehr verändert.

Ziel dieser Arbeit war es, das Rezidivmuster nach Primärtherapie von Merkelzell-Karzinomen Stadium I – III deskriptiv zu analysieren. Dies soll als Grundlage für die Definition des Zielvolumens einer adjuvanten Radiotherapie dienen und so einen Beitrag zur Verringerung der Rezidivwahrscheinlichkeit dieser hoch malignen Erkrankung leisten.

Im folgenden werden die oben beschriebenen Ergebnisse mit denen größerer Studien verglichen, wobei dies aufgrund der jeweiligen Zusammensetzungen des Patientenkollektivs, der Behandlungszeitpunkte und daraus resultierend unterschiedlicher Therapieregimes teilweise nur eingeschränkt möglich ist.

Nicht zuletzt aufgrund verbesserter diagnostischer Methoden, ist die Inzidenz des Merkelzell-Karzinoms in den letzten 20 Jahren stetig gestiegen [30, 43]. Im Jahr 2001

betrug sie circa 0,44/100.000 Einwohner pro Jahr und liegt momentan vermutlich um 0,6/100.000 Einwohner pro Jahr [24, 105]. Bei einer mittleren Einwohnerzahl von 3.418.523 Menschen (Untersuchungszeitraum 1992-2011 min. 3.326.002, max. 3.501.872 Einwohner) [26], entspricht dies in Berlin circa 15 Merkelzell-Karzinom Erstmanifestationen pro Jahr. Im Zeitraum 2000 bis 2011 wurden in unserer Abteilung jährlich im Durchschnitt fünf Patienten mit Erstmanifestation des Merkelzell-Karzinoms behandelt, was demzufolge etwa einem Drittel aller neu erkrankten Patienten pro Jahr in Berlin entspricht.

8.1. Patientenkollektiv

Das Kollektiv aus 65 Patienten mit Merkelzell-Karzinomen in dieser Studie, stellt unseres Wissens nach, momentan in Deutschland eines der größten untersuchten Patientenkollektive eines einzelnen Behandlungszentrums zur Therapie des Merkelzell-Karzinoms dar. Güler-Nizam et al. untersuchten 2009 in Tübingen 59 Patienten mit Merkelzell-Karzinom, Sattler et al. 47 Patienten (München 2013) und Roeder et al. 39 Patienten (Heidelberg 2007) [106-108]. Im untersuchten Kollektiv unterschieden sich Prädilektionsmuster des Merkelzell-Karzinoms vom größten beschriebenen Kollektiv (Lemos, 10.020 Patienten). Im Gegensatz zur Studie von Lemos et al. waren in unserer Studie Frauen häufiger betroffen als Männer. Auch Ott et al. hatten in einem kleineren Patientenkollektiv mehr betroffene Frauen als Männer [28]. Bei unserem Kollektiv traten die Primärtumoren am häufigsten an der oberen Extremität auf. Im Gegensatz dazu, traten in den fünf größten Studien zum Thema Primärtumoren am häufigsten in der Kopf-Hals-Region auf. Lemos berichtet in seiner Studie über ein mittleres Alter von 76 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Merkelzell-Karzinoms [12]. Ein mittleres Patientenalter von 71 Jahren in dieser Studie kann als äquivalent angesehen werden kann. Für Details siehe Tabelle 15. Aufgrund der kleineren Fallzahl dieser Studie im Vergleich zu unten dargestellten retrospektiven Analysen, könnte der Unterschied in der Geschlechtsverteilung und das gehäufte Auftreten des Primärtumors im Bereich der oberen Extremität relativiert werden.

Tabelle 15: Patientencharakteristika der größten Studien zum Merkelzell-Karzinom

Studie	Patienten Anzahl	Medianes Alter bei ED	Geschlechtsverteilung (w : m)	Lokalisation des Primärtumors				
				Kopf-Hals-Region	Obere Extremität	Untere Extremität	Rumpf	CUP
Lemos, BD (2010) [12]	10.020	76	1 : 1,6	46,5%	21%	15,3%	11,7%	-
Iyer, J.G. (2014) [87]	8.044	76	1 : 1,6	-	-	-	-	-
Albores-Saavedra, J. (2010) [105]	3.870	73,6-76,2 (♂ - ♀)	1 : 1,6	43,9%	22%	14,4%	10,6%	1%
Mojica, P. (2007) [109]	1.665	76	1 : 1,5	-	-	-	-	-
Medina-Franco, H. (2001) [94]	1.024	69	1 : 1,4	40,6%	Insgesamt 33%		23%	-
Eigene Daten	65	71	1,2 : 1	20%	43,1%	18,5%	10,8%	7,7%

8.2. Klinisches versus chirurgisches Lymphknoten-Staging

Vielfach konnte gezeigt werden, dass ein chirurgisches Staging eine verlässlichere Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs liefert, als ein rein klinisches Staging, da so klinisch falsch zu niedrig eingestufte Karzinome bei z.B. Mikrometastasen entdeckt werden können [12, 22, 81, 85]. Fields et al. evaluierten 2011, unter Verwendung der aktuell gültigen Stadieneinteilung des AJCC (7. Version), in einer unizentrischen Studie 412 Fälle von Merkelzell-Karzinomen aus den Jahren 1968 – 2010. 271 Patienten hatten klinisch einen negativen Lymphknotenstatus (204 Patienten Stadium I, 67 Patienten Stadium II). 165 von 271 Patienten (61%) mit einem klinisch negativen Lymphknotenstatus (Stadium I oder II) hatten ein chirurgisches Staging der regionären Lymphknoten. Dadurch wurden bei 49 dieser 165 Patienten (29,7%) Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten diagnostiziert, wodurch es bei diesen Patienten zu einem Up-Staging kam [67]. Knapp 30% der klinisch Lymphknoten negativen Patienten wären ohne ein chirurgisches Staging in ein falsch zu niedriges Stadium eingeteilt worden. Der Anteil an Patienten mit chirurgischem Staging in der vorliegenden Studie an der Charité betrug 81,5% (53 von 65 Patienten). Die daraus resultierende Stadieneinteilung stellte sich wie folgt dar: 22 Patienten mit Stadium I (35,5%), zwölf Patienten mit Stadium II (19,3%) und 28 Patienten

mit Stadium III (45,2%). Im Vergleich zur Literatur ist der Anteil an Patientin mit chirurgischem Staging in unserem Kollektiv mit 81,5% sehr hoch. Siehe dazu auch die folgende Tabelle.

Tabelle 16: Anteil des chirurgischen Stagings und Stadienverteilung unizentrischer Studien

Studie	Patienten Anzahl	Anteil an Patienten mit chirurgischem Staging am Kollektiv in %	Stadieneinteilung nach chirurgischem Staging n Patienten (%)			
			I	II	III	IV
Foote, M. (2010) [15] Australien	112	16,1%	63 (56%)	12 (11%)	37 (33%)	-
Kang, S.H. (2012) [96] Australien	62	29%	38 (61,3%)	4 (6,5%)	20 (32,2%)	-
Allen, P.J. (2005) [14] USA	251	51%	100 (39,8%)	61 (24,3%)	76 (30,3%)	14 (5,6%)
Fields, R.C. (2011) [67] USA	412	61,7%	173 (42%)	49 (11,9%)	164 (39,8%)	26 (6,3%)
Eigene Daten Deutschland	62	81,5%	22 (35,5%)	12 (19,3%)	28 (45,2%)	-

Der unter Anderen im Vergleich zur Studie von Fields et al. höhere Anteil an Patienten mit Stadium III, kann durch die höhere Rate von chirurgischem Staging in unserer Studie begründet sein (39,8% vs. 45,2%). Dieser Zusammenhang wird in Tabelle 16 dargestellt. Hier zeigt sich bei größer werdendem Anteil an Patienten mit chirurgischem Staging, ein tendenziell steigender Anteil an Patienten mit Stadium III am Gesamtkollektiv. Ein Kollektiv mit 65 Patienten, wie es in unserer Studie analysiert wurde, ist aufgrund seiner Größe weniger repräsentativ, als ein Kollektiv mit über 400 Patienten. Des Weiteren sind auch geographische Unterschiede hinsichtlich der Klimaaggressivität zu berücksichtigen. So ist das Überwiegen früher Stadien möglicherweise auf das Hautkrebsscreening, welches in Australien und Neuseeland vermehrt durchgeführt wird, zurückzuführen.

Ähnlich wie auch Allen et al. in ihrer Studie einen zunehmenden Anteil an Patienten mit chirurgischem Staging über die Dekaden feststellten, zeigte sich auch bei uns ein leichter prozentualer Anstieg (1992 – 2006 = 74,7% vs. 2007 – 2011 = 83%). Mehr als die Hälfte der Patienten mit Stadium III (15 von 28 Patienten) aus unserem Patientenkollektiv, wurde innerhalb der letzten fünf Jahre des Untersuchungszeitraums der Studie diagnostiziert.

8.3. Durchgeführte Therapien

Gemäß der aktuell geltenden deutschen Leitlinie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms von Becker et al. aus dem Jahr 2012, ist bei Primärtumoren ohne einen Hinweis auf das Vorliegen von Organmetastasen eine vollständige Entfernung des Primärtumors als Basistherapie durchzuführen [17]. In 85% der Fälle (51 von 60 Patienten) konnte dies für den Primärtumor in diesem Patientenkollektiv erzielt werden. Weiter wird in der Leitlinie bei der Resektion falls anatomisch möglich ein Sicherheitsabstand von mindestens 2cm um das Tumorgewebe herum gefordert (nicht in Kopf-Hals-Region) [17]. Dies wurde in dieser Studie bei 95% der in Frage kommenden Patienten erzielt (38/40), bei dem größten Teil (~80%) betrug der Sicherheitsabstand sogar 3cm. Obwohl in der Leitlinie gefordert, erfolgte eine adjuvante Radiotherapie der Primärtumor-Region häufig nicht. Nur 28 der 60 Patienten mit bekanntem Primärtumor (46,7%) erhielten eine adjuvante Radiotherapie in der Region des Primärtumors. Ursachen für den niedrigen Anteil an Patienten mit adjuvanter Radiotherapie waren ein sehr hohes Alter der Patienten, multiple Begleiterkrankungen und Schwäche, eine deutlich verzögerte Wundheilung nach Primäroperation (> 80 Tage) und Ablehnung der Strahlentherapie durch die Patienten selbst. Dies spiegelt die Schwierigkeiten in der klinischen Umsetzung von Leitlinien wider, teilweise muss aber auch von einer mangelnden Konsequenz in der Durchführung dort empfohlener Therapieoptionen ausgegangen werden. Es konnte jedoch in dieser Studie beobachtet werden, dass der relative Anteil der Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, über die Jahre anstieg. Hatte er in den Jahren 1992 – 2002 nur 14,3% betragen, stieg er zwischen 2003 – 2008 auf 47% und betrug im Zeitraum 2009 – 2011 bereits 88%.

Der Nutzen der Wächterlymphknoten-Biopsie in der Diagnostik und Therapie des Merkelzell-Karzinoms konnte in der Vergangenheit belegt werden. So zeigten Sattler et al., dass die Durchführung von Wächterlymphknoten-Biopsien positiv mit dem krankheitsspezifischen Überleben und Gesamtüberleben korreliert [108]. Fields et al. hingegen konnten dies nicht feststellen und fanden auch keine signifikante Korrelation zwischen der Wächterlymphknoten-Biopsie und dem Auftreten von Rezidiven [100]. Die bei den 46 in unserer Studie durchgeführten Wächterlymphknoten-Biopsien erzielte Detektionsrate von 100%, spricht für eine hohe Qualität der Behandlung an einem erfahrenen Hauttumorzentrum. Strittig bleibt jedoch der Aspekt, ob eine Wächterlymphknoten-Biopsie als diagnostisches Verfahren (Fields) oder als

therapeutischer Eingriff (Sattler) verstanden wird.

Möglicherweise begründet durch die systematische Weiterentwicklung in der chirurgischen Technik und Verbesserung der perioperativen Versorgung vor allem der „älteren“ Patienten (Durchschnittsalter in dieser Studie 71 Jahre), konnte über die Dekaden hinweg zunehmend die Durchführung systematischer und radikaler Lymphadenektomien an der Charité beobachtet werden. Waren zwischen 1992 und 2002 nur 50% (3/6 Patienten) der Lymphadenektomien radikal, betrug ihr Anteil an Lymphadenektomien zwischen 2003 und 2011 bereits 78,3% (18/23 Patienten). Iyer et al. empfehlen in ihrer Analyse von 8044 Patienten mit Merkelzell-Karzinom eine Lymphadenektomie schon bei kleinen Primärtumoren, da so die Anzahl von Lymphknotenmetastasen festgestellt werden kann. Diese sei hoch prädiktiv für das Überleben der Patienten [87].

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms empfiehlt eine adjuvante Radiotherapie nicht nur für die Region des Primärtumors, sondern auch für die regionären Lymphknotenstationen [17]. Die bisher einzige randomisierte Studie zur adjuvanten Bestrahlung regionärer Lymphabflusswege beim Merkelzell-Karzinom von Jouary et al. aus dem Jahr 2012 empfiehlt auch schon bei Primärtumoren < 2cm Durchmesser eine adjuvante Radiatio der regionären Lymphabflusswege durchzuführen, da so die Rate an regionalen Rezidiven signifikant gesenkt werden kann [77]. In ihrer Studie, die auf eine Wächterlymphknoten-Biopsie und Lymphadenektomie verzichtete und eine Strahlentherapie der Lymphabflusswege mit Beobachtung verglich, traten regionale Rezidive bei 16,7% der Patienten ohne eine adjuvante regionäre Radiatio auf, hingegen keine bei den Patienten nach adjuvanter regionärer Radiatio ($p = 0,007$) [77]. In der vorliegenden Studie wurden 28 von 65 Patienten (43%) im Bereich der regionären Lymphknoten adjuvant bestrahlt. Die Entscheidung zur adjuvanten Radiatio wurde individuell durch den behandelnden Radioonkologen getroffen.

Erwartungsgemäß traten bei Patienten, bei denen mikroskopisch schnittrandbildende Tumorreste nach abschließender Entfernung des Primärtumors (R1) nachgewiesen wurden, signifikant häufiger lokale Rezidive auf, als bei Patienten nach vollständiger Entfernung des Primärtumors (R0) (R0 vs. R1: $p = 0,01$). Zwar zeigte die Rezidivanalyse von A) Patienten mit R0-Resektion des Primärtumors und adjuvanter Radiatio der Primärtumor Region und B) Patienten mit R1-Resektion des Primärtumors ohne eine adjuvante Radiatio der Primärtumor Region, eine signifikant höhere lokale Rezidivwahrscheinlichkeit für Patienten der Gruppe B (R0 + RT vs. R1 – RT: $p = 0,02$),

eine Radiatio der Primärtumor Region an sich betrachtet, stellte jedoch keinen signifikanten Prognosefaktor für die lokale Rezidivwahrscheinlichkeit dar (+ RT vs. - RT: $p = 0,14$). Auch Fields et al. konnten 2012 in einer Studie mit 364 Patienten keinen Unterschied in der lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit adjuvanter lokaler Radiatio versus Patienten ohne adjuvante Radiatio feststellen (1,7% vs. 3,8%, $p = 0,77$) [69]. Im Gegensatz dazu berichtet Ghadjahr 2011 in einer Registerstudie, dass die postoperative Radiatio der Primärtumor Region mit einer signifikanten Reduktion der lokalen Rezidivhäufigkeit und einem längeren tumorspezifischen Überleben, im Vergleich zu Patienten mit einer rein chirurgischen Therapie des Primärtumors ohne anschließende Radiatio, assoziiert ist (180 Patienten, LRFS 93% vs. 64%, $p < 0,001$; CSS 65% vs. 49%, $p = 0,03$) [93]. Auch Kang et al. und Meuwissen et al. berichten über eine signifikant geringere Rate an lokalen Rezidiven bei Patienten mit adjuvanter lokaler Radiatio im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Radiatio (11% vs. 64%, $p < 0,001$; 0% vs. 21% $p < 0,05$) [70, 96]. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie zur Minderung der lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit durch adjuvante Radiotherapie im Bereich des Primärtumors ist aufgrund der kleinen Patientenzahl limitiert.

8.3.1. Klinisch Lymphknoten-negative Patienten ohne Wächterlymphknoten-Biopsie

In der deutschen Leitlinie zur Therapie des Merkelzell-Karzinoms wird für alle Patienten die Durchführung einer Wächterlymphknoten-Biopsie empfohlen [17]. Demzufolge existieren hier keine Empfehlungen zur Therapie bei cN0-Patienten ohne WLKB. Lediglich in der Kopf-Hals-Region wird bei Verzicht auf eine WLKB eine funktionelle neck dissection empfohlen [17]. Es ist zudem bekannt, dass durch die Wächterlymphknoten-Biopsie bei 20 – 30% der Patienten mit klinisch negativen Lymphknoten okkulte Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden können [73, 100]. In dieser Studie traten bei zwei von elf Patientin (18%), bei denen das Lymphknoten-Staging nur klinisch war, im späteren Verlauf Metastasen im Bereich der Lymphknoten auf. Bei diesen beiden Patienten wurde zuvor keine Radiatio im Bereich der Lymphknoten durchgeführt. Bei acht weiteren Patienten mit lediglich klinischem Lymphknoten-Staging, bei denen ebenfalls keine Radiatio durchgeführt wurde, traten jedoch keine Metastasen im Bereich der Lymphknoten auf.

8.3.2. Wächterlymphknoten negative Patienten (snN0)

In der aktuellen deutschen Leitlinie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms wird keine abschließende Beurteilung bezüglich einer Mitbestrahlung regionärer Lymphknoten nach

negativer Wächterlymphknoten-Biopsie getroffen. Daher agieren einige Kliniken im Bereich der Axilla oder Leiste abwartend, hingegen in der Kopf-Hals-Region durch aktives Vorgehen [17]. Die Entscheidung zur adjuvanten regionalen Radiatio wurde in unserer Klinik individuell durch den behandelnden Radioonkologen getroffen. In dieser Studie traten bei 20% der snN0 Patienten regionale Rezidive auf (fünf von 25 Patienten). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in den Studien von Gupta et al. mit Rezidiven bei 15% (drei von 20 Patienten) und Sexton et al. mit Rezidiven bei 11,5% der snN0 Patienten [110, 111]. Im Gegensatz dazu traten in Studien von Allen et al., Hill et al. und Messina et al. nur bei 0 – 5% der snN0 Patienten Rezidive auf [112-114]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich mit 29,4% eine unerwartet hohe Rate an regionalen Rezidiven bei snN0 Patienten die zuvor im Bereich der regionären Lymphknoten nicht bestrahlt wurden (fünf von 17 Patienten). Im Gegensatz dazu traten keine regionalen Rezidive bei regional bestrahlten snN0 Patienten auf (null von acht Patienten). Die entsprechenden 5 Jahres-regionales-Rezidiv-Raten waren 24% (ohne Radiatio) bzw. 0% (mit Radiatio), $p = 0,17$ [1]. Entgegen der Tendenz der erniedrigten regionalen Rezidivwahrscheinlichkeit durch adjuvante regionale Radiatio in unserer Studie, war bei Fields et al. die Rate an regionalen Rezidiven in der Untergruppe der snN0 Patienten die nicht bestrahlt wurden 8% (8/99), bei den bestrahlten Patienten jedoch 33% (3/9) [67].

Das regionale Rezidivrisiko bei snN0 Patienten scheint mit der Größe des Primärtumors in Zusammenhang zu stehen [1]. So traten bei T1 Tumoren (Stadium I) in 11,7% der Fälle (2/17 Patienten), bei T2 Tumoren (Stadium II) in 42,9% der Fälle regionale Rezidive auf ($p = 0,03$). Betrachtet man zusätzlich zur Tumorgöße bei snN0 Patienten auch die adjuvante Radiatio im Bereich der regionalen Lymphknoten, traten deutlich weniger Rezidive bei bestrahlten snN0 T1 Patienten (0/5) als bei nicht-bestrahlten snN0 T2 Patienten (3/4) auf. Zur Berechnung von Signifikanzen war die Anzahl an Patienten im Risiko jedoch zu gering.

Die hohe Rate an regionalen Rezidiven bei snN0 Patienten bleibt trotz allem unklar. Die Wächterlymphknoten-Biopsie beim Merkelzell-Karzinom wird in unserer Klinik seit 1998 angewendet. Die verantwortliche Abteilung zeichnet sich durch eine hohe Expertise bei der Durchführung der Biopsie aus und sowohl apparative als auch immunhistochemische Probleme konnten ausgeschlossen werden. Die falsch negative Rate der Wächterlymphknoten-Biopsie betrug in unserer Studie 19% [1]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen die Fields et al. in ihrer Studie erzielten (15%) [67].

8.3.3. Lymphknoten-positive Patienten (Stadium III)

In diesem Patientenkollektiv wurden bei 46% der Patienten (21/46 Patienten), welche eine Wächterlymphknoten-Biopsie erhielten, okkulte Lymphknotenmetastasen festgestellt. Warum der Anteil an Patienten mit positiver Wächterlymphknoten-Biopsie im Vergleich zu anderen Studien so hoch ist bleibt unklar. Bei dem Großteil der Patienten mit positiver Wächterlymphknoten-Biopsie (snN+) oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen nach Lymphadenektomie bei zuvor klinisch positivem Lymphknotenstatus, wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt (64,3%, 18/28 Patienten). Bei sechs der 28 Patienten mit Stadium III trat ein regionales Rezidiv auf. Die crude regionale Rezidiv-Rate war 21,4% und die 5-Jahres-Regionäre-Rezidiv-Rate (5-J-RRR) 27%. Drei der sechs regionalen Rezidive traten bei Patienten auf, die zuvor im Bereich der regionären Lymphknoten adjuvant bestrahlt wurden, drei regionale Rezidive traten bei regionär-nicht-bestrahlten Patienten auf. Die Rate an regionalen Rezidiven bei bestrahlten Patienten war 17% (3/18 Patienten), bei nicht-bestrahlten Patienten 30% (3/10 Patienten). Die sich ergebenden 5-J-RRR waren 23% bzw. 34% ($p = 0,46$). Eine signifikant niedrigere regionale Rezidiv-Rate nach adjuvanter Radiatio der regionären Lymphknoten konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Auch Fang et al. (2010) fanden in ihrer Studie von 50 Patienten mit Stadium III Merkelzell-Karzinom keinen signifikanten Unterschied bei der regionalen Rezidiv-Rate nach regionärer Radiotherapie als Primärtherapie im Vergleich zu Patienten nach komplettierender Lymphadenektomie mit oder ohne adjuvanter Radiatio. Die crude Rate an regionalen Rezidiven war 7% (2/28 Patienten) bei regional bestrahlten Patienten versus 14% (3/22 Patienten) bei initial nicht bestrahlten Patienten. Bei 26 Patienten wurden Mikrometastasen durch eine Wächterlymphknoten-Biopsie nachgewiesen, bei 24 Patienten war das Staging nur klinisch. Bei 19 der 26 der Wächterlymphknoten positiven Patienten, wurde eine regionäre Radiatio als Primärtherapie durchgeführt, bei sieben Patienten wurde eine komplettierende Lymphadenektomie mit oder ohne eine adjuvante Radiatio durchgeführt. In beiden Fällen war die regionale Rezidiv-Rate 0%. Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung betrug 18 Monate. Bei neun der 24 Patienten mit klinischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen, wurde eine primäre Radiotherapie durchgeführt, bei 15 erfolgte eine Lymphadenektomie mit oder ohne eine adjuvante Radiatio. Die 2-Jahres-regionale-Rezidiv-Raten betragen 22% und 27% ($p = 0,8$). Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung betrug 16 Monate. Fang et al. schlussfolgerten, eine alleinige

Radiotherapie liefere hinsichtlich der regionalen Kontrolle ähnlich effiziente Ergebnisse, wie eine Lymphadenektomie mit oder ohne adjuvante Radiatio [97].

Bichakjian et al. kritisierten an Fang's Studie die sehr kleine Fallzahl und das Fehlen einer Langzeitbeobachtung (die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate). Weiter seien die Ergebnisse dadurch beeinflusst, dass mehr als die Hälfte der Patienten, bei denen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, anschließend auch adjuvant bestrahlt wurden. 14 Patienten hätten während der Dauer der Nachbeobachtung eine Chemotherapie erhalten (sechs snN+ Pat. , acht cN1 Pat.), ohne das dies in Fang's Schlussfolgerungen berücksichtigt worden wäre [115].

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms empfiehlt bei makroskopisch vorhandenen Metastasen nach Lymphadenektomie eine adjuvante Radiotherapie mit $\geq 55\text{Gy}$, jedoch gäbe es derzeit keine Daten, die einen signifikanten Vorteil durch eine Radiatio der regionären Lymphknoten nach erfolgter radikaler Lymphadenektomie zeigen [17]. Hui et al. vermuteten dennoch, dass aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse aus dem Jahr 2011, bezüglich der lokoregionären Rezidivfreiheit, eine kombinierte Therapie aus Lymphadenektomie und Radiatio einer alleinigen radikalen Operation überlegen sei [116].

Im Stadium III können die Tumoren inoperabel sein. Die Strahlentherapie ist in dieser Situation eine Behandlungsoption. So berichteten Veness et al. (2014) in einer Studie von 21 Patienten mit inoperablem Stadium III Merkelzell-Karzinom und regionärer Radiatio als Primärtherapie über eine geringe regionale Im-Feld-Rezidiv-Rate von 10%. Es traten jedoch bei 57% der Patienten (12/21 Patienten) Fernmetastasen oder Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf. Eine Minderheit wird somit durch eine primäre regionäre Radiotherapie geheilt, während der größere Teil der Patienten schließlich an systemischen Metastasen verstirbt [117].

Sowohl die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, als auch die Resultate unserer Studie zusammenfassend, erachten wir die adjuvante Radiatio der regionären Lymphknotenregion nach Lymphadenektomie als Therapie der Wahl für Patienten mit positiven Lymphknotenstatus, auch wenn sich der Einfluss der adjuvanten Radiatio auf die regionale Rezidivfreiheit in unserer Studie nicht signifikant darstellte [1].

8.3.4. In-Transit-Region

Das Auftreten von in-transit Metastasen ist ein bekanntes Problem, welches bisher nur selten systematisch dargestellt wurde [69, 116, 118]. Es handelt sich hierbei um Metastasen in den abführenden intracutanen Lymphbahnen. Zudem berichten Fields et al., dass eine Tumorinfiltration in die Lymphgefäße (LVI) die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht und mit einem verminderten krankheitsspezifischen Überleben vergesellschaftet ist. So wurden innerhalb der Nachbeobachtung über zwei Jahre bei Patienten mit positiver LVI in 30% der Fälle regionale oder distante Rezidive, bei Patienten ohne LVI hingegen keine Rezidive festgestellt ($p < 0,01$). Aufgetretene lokale (zwei) oder in-transit (sechs) Rezidive wurden in ihrer Studie jedoch nicht in der Auswertung berücksichtigt. Keiner der Patienten ohne LVI verstarb im Beobachtungszeitraum an den Folgen des Merkelzell-Karzinoms, während 15% der Patienten mit LVI an den Folgen des Karzinoms verstarben ($p < 0,01$) [100].

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 5% der Patienten (drei von 65 Patienten) ein in-transit Rezidiv als Erstrezidiv festgestellt. Der Anteil der in-transit Rezidive an allen lokoregionären Rezidiven betrug 13,6% (drei von 22 Patienten). Eine im Bereich der in-transit-Region gezielt oder inzidentell durchgeführte Radiotherapie (16 von 65 Patienten) bewirkte keine signifikante Minderung der Rate an in-transit Rezidiven ($p = 0,7$). Die Aussagekraft ist auf Grund der kleinen Fallzahl und der relativ niedrigen inzidentellen Dosis (ca. 30 Gy) stark eingeschränkt

Die in der deutsche Leitlinie zur Behandlung des Merkelzell-Karzinoms, im Rahmen der abschließenden Resektion des Primärtumors, empfohlenen 2 – 3cm Sicherheitsabstand um die Ausdehnung des Primärtumors herum, zielen auf die Vermeidung von in-transit Rezidiven ab. Die Ergebnisse unserer Studie lassen vermuten, dass dieser Sicherheitsabstand aber zu klein gewählt sein könnte. Eine Aussage zum Nutzen der Radiotherapie im Bereich der in-transit-Region wird in der deutschen Leitlinie bisher nicht getroffen.

8.4. Klinische Relevanz der Ergebnisse und Schlussfolgerung für die Praxis

Limitationen der vorliegenden Studie sind das kleine Patientenkollektiv, ein über die Jahre variables Therapieregime, die rein deskriptive Statistik und fehlende Bonferroni Korrektur für multiple Testung. Des Weiteren bilden die Kaplan Meier Kurven in dieser Arbeit, bedingt durch einzelne sehr lange Nachbeobachtungszeiträume, eine Zeitspanne von bis

zu 180 Monaten ab, obwohl die mittlere Dauer der Nachbeobachtung unseres Kollektivs ca. 70 Monate betrug.

Die adjuvante Radiotherapie ist bei der Behandlung des Merkelzell-Karzinoms sehr effizient [61, 92-96]. Ungeachtet der fehlenden Signifikanz in unserer Studie, ist die adjuvante Radiatio für den Bereich des Primärtumors (der deutschen Leitlinie folgend) grundsätzlich anzustreben. Aufgrund der eigenen Ergebnisse schlagen wir eine adjuvante regionale Radiotherapie bei Wächterlymphknoten-Biopsie negativen Patienten mit Stadium II und grundsätzlich nach Lymphadenektomie bei Patienten mit Stadium III vor [1]. In der amerikanischen Leitlinie von Miller et al. wird die Radiotherapie als sinnvolle Option zur Therapie bei allen Stadien der Erkrankung eingeschlossen, aber eine gezielte Bestrahlung der in-transit Region sei bei Primärtumoren der Extremitäten und des Rumpfs nicht durchführbar, es sei denn, der Primärtumor befindet sich sehr nah an der ersten ihn drainierenden Lymphknotenstation. Weiter heißt es, dass bei Primärtumoren der Kopf-Hals-Region meist sowohl die in-transit-Region, als auch die regionalen Lymphknotenstationen durch das Bestrahlungsvolumen des Primärtumors mit erfasst werden [119]. Die Umsetzbarkeit einer systematischen Radiatio der in-transit-Region wird derzeit im Rahmen einer klinischen Studie an unserer Klinik geprüft. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Lymphszintigraphie in die Planung des jeweiligen Bestrahlungsvolumens des Patienten integriert. Die Validität der Ergebnisse der vorliegenden Rezidivanalyse muss im Rahmen von Studien mit größeren Patientenzahlen möglichst prospektiv überprüft werden, um so einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser hoch malignen Erkrankung leisten zu können.

9. Zusammenfassung

Das Merkelzell-Karzinom ist ein hoch maligner, häufig metastasierender Tumor der Haut. Es zeichnet sich durch eine ausgeprägte Strahlensensibilität aus. Vielfach konnte gezeigt werden, dass durch eine adjuvante Radiotherapie die Häufigkeit des Auftretens von lokoregionären Rezidiven verringert werden kann. Mehr als 90% der lokoregionären Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ende der Primärtherapie auf. In der Literatur anerkannte negative Prognosefaktoren sind ein hohes Stadium der Erkrankung, keine adjuvante Radiotherapie, ein positiver Resektionsstatus nach abgeschlossener chirurgischer Therapie und eine primäre Tumorgroße > 2cm. Positive Prognosefaktoren sind eine primäre Tumorgroße < 2cm und die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie.

In dieser retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von 65 Patienten mit histologisch gesichertem Merkelzell-Karzinom, welche zwischen 1992 – 2011 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, analysiert. Die Tumor-Klassifikation erfolgte anhand der aktuell gültigen UICC TNM-Klassifikation und des AJCC Staging-Systems. Durch eine Wächterlymphknoten-Biopsie kann eine verlässlichere Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs getroffen werden. An unserer Klinik werden diese bei Patienten mit Merkelzell-Karzinomen seit 1998 durchgeführt. Das Rezidivmuster wurde im Bezug zu vorausgegangener Therapie und jeweiligem Bestrahlungsvolumen analysiert und potentielle Risikofaktoren dargestellt.

Alle bekannten Primärtumore wurden chirurgisch therapiert. Bei 79% der Patienten wurde eine Wächterlymphknoten-Biopsie durchgeführt. Die Detektionsrate betrug 100%. 29 Patienten erhielten eine Lymphadenektomie. Bei insgesamt 81,5% der Patient war das endgültige Lymphknoten-Staging chirurgisch. Lediglich 51% der Patienten wurden adjuvant bestrahlt, wobei die mittlere Gesamtdosis im Bereich des Primärtumors 51,5 Gy und im Bereich der regionären Lymphknoten 50,7 Gy betrug.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 67%. Bei 22 Patienten entwickelte sich ein lokoregionäres Rezidiv im weiteren Krankheitsverlauf. Die 5-Jahres-Lokoregionäre-Rezidiv-Rate betrug 36%. Lokale Rezidive traten signifikant häufiger bei Patienten nach unvollständiger Resektion des Primärtumors auf. Anhand der Ergebnisse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit negativem Wächterlymphknoten regionale Rezidive ohne adjuvante Radiotherapie häufiger bei Primärtumoren > 2cm (Stadium II)

als < 2cm (Stadium I) auftreten.

Zusammenfassend empfehlen wir neben der adjuvanten Bestrahlung der Primärtumor Region die Durchführung einer adjuvanten regionalen Radiotherapie ab dem Krankheitsstadium IIa, nach erfolgter Lymphadenektomie bei Patienten mit Stadium III, sowie auch bei Wächterlymphknoten-negativen Patienten [1].

Aufgrund des kleinen nicht randomisierten Patientenkollektivs, einem über die Jahre variablen Therapieregime und der rein deskriptiven Statistik, ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie limitiert. Die geäußerten Behandlungsempfehlungen dieser Studie müssen in einem größeren Patientenkollektiv prospektiv validiert werden.

10. Literaturverzeichnis

1. Hoeller, U., et al., Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(1): p. 51-58.
2. Merkel, F., Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik*, 1875. Bd. 11: p. 636-652.
3. Winkelmann, R.K. and A.S. Breathnach, The Merkel cell. *J Invest Dermatol*, 1973. 60(1): p. 2-15.
4. Halata, Z., M. Grim, and K.I. Baumann, [The Merkel cell: morphology, developmental origin, function]. *Cas Lek Cesk*, 2003. 142(1): p. 4-9.
5. Frigerio, B., et al., Merkel cell carcinoma of the skin: the structure and origin of normal Merkel cells. *Histopathology*, 1983. 7(2): p. 229-49.
6. Maksimovic, S., Y. Baba, and E.A. Lumpkin, Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. 1279: p. 13-21.
7. Tachibana, T. and T. Nawa, Recent progress in studies on Merkel cell biology. *Anat Sci Int*, 2002. 77(1): p. 26-33.
8. Uchigasaki, S., H. Suzuki, and K. Inoue, Merkel cells in the vellus hair follicles of human facial skin: a study using confocal laser microscopy. *J Dermatol*, 2004. 31(3): p. 218-22.
9. Maricich, S.M., et al., Rodents rely on Merkel cells for texture discrimination tasks. *J Neurosci*, 2012. 32(10): p. 3296-300.
10. Toker, C., Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*, 1972. 105(1): p. 107-10.
11. NCBI-PubMed. 2014 [cited 2014 26.11.2014]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=merkel+cell+carcinoma>.
12. Lemos, B.D., et al., Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 63(5): p. 751-61.
13. Shaw, J.H. and E. Rumball, Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg*, 1991. 78(2): p. 138-42.
14. Allen, P.J., et al., Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*, 2005. 23(10): p. 2300-9.
15. Foote, M., et al., Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell

- cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(3): p. 677-84.
16. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(6): p. 1471-4.
 17. Becker, J.C., et al., Brief S2k guidelines--Merkel cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013. 11 Suppl 3: p. 29-36, 31-8.
 18. Tang, C.K. and C. Toker, Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*, 1978. 42(5): p. 2311-21.
 19. Tilling, T. and I. Moll, Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*, 2012. 2012: p. 680410.
 20. Haag, M.L., L.F. Glass, and N.A. Fenske, Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*, 1995. 21(8): p. 669-83.
 21. De Wolff-Peeters, C., et al., A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*, 1980. 46(8): p. 1810-6.
 22. Pectasides, D., M. Pectasides, and T. Economopoulos, Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol*, 2006. 17(10): p. 1489-95.
 23. Garneski, K.M. and P. Nghiem, Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 57(1): p. 166-9.
 24. Hodgson, N.C., Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*, 2005. 89(1): p. 1-4.
 25. Miller, R.W. and C.S. Rabkin, Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999. 8(2): p. 153-8.
 26. Berlin-Brandenburg, A.f.S. Bevölkerungsstand. 2011; Available from: <https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/BasisZeitreiheGrafik/Zeit-Bevoelkerungsstand.asp?Ptyp=400&Sageb=12015&creg=BBB&anzwer=6>.
 27. Hitchcock, C.L., et al., Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg*, 1988. 207(2): p. 201-7.
 28. Ott, M.J., et al., Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg*, 1999. 134(4): p. 388-92; discussion 392-3.
 29. Schmid, C., et al., Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology*, 1992. 20(5): p. 437-9.
 30. Ramahi, E., et al., Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2013. 36(3): p. 299-309.

31. Agelli, M. and L.X. Clegg, Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 49(5): p. 832-41.
32. Goessling, W., P.H. McKee, and R.J. Mayer, Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20(2): p. 588-98.
33. Penn, I. and M.R. First, Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*, 1999. 68(11): p. 1717-21.
34. Engels, E.A., et al., Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*, 2002. 359(9305): p. 497-8.
35. Gianfreda, M., et al., [Merkel cell carcinoma of the skin in a patient with myasthenia gravis]. *Minerva Med*, 2002. 93(3): p. 219-22.
36. Lanoy, E. and E.A. Engels, Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *Br J Cancer*, 2010. 103(1): p. 112-4.
37. McLoone, N.M., et al., Merkel cell carcinoma in a patient with chronic sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*, 2005. 30(5): p. 580-2.
38. Nemoto, I., et al., Leukaemic dissemination of Merkel cell carcinoma in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*, 2008. 33(3): p. 270-2.
39. Leonard, J.H., P. Leonard, and J.H. Kearsley, Chromosomes 1, 11, and 13 are frequently involved in karyotypic abnormalities in metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993. 67(1): p. 65-70.
40. Amo-Takyi, B.K., et al., Diagnostic relevance of chromosomal in-situ hybridization in Merkel cell carcinoma: targeted interphase cytogenetic tumour analyses. *Histopathology*, 1999. 34(2): p. 163-9.
41. Larsimont, D. and A. Verhest, Chromosome 6 trisomy as sole anomaly in a primary Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch*, 1996. 428(4-5): p. 305-9.
42. Feng, H., et al., Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008. 319(5866): p. 1096-100.
43. Agelli, M., et al., The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer*, 2010. 34(1): p. 14-37.
44. Amber, K., M.P. McLeod, and K. Nouri, The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*, 2013. 39(2): p. 232-8.
45. Demetriou, S.K., et al., Defective DNA repair and cell cycle arrest in cells expressing Merkel cell polyomavirus T antigen. *Int J Cancer*, 2012. 131(8): p. 1818-27.
46. Chang, Y. and P.S. Moore, Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer.

Annu Rev Pathol, 2012. 7: p. 123-44.

47. Shuda, M., et al., T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(42): p. 16272-7.
48. Houben, R., et al., 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*, 2012. 130(4): p. 847-56.
49. Thakuria, M., N.R. LeBoeuf, and G. Rabinowits, Update on the biology and clinical management of merkel cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014. 34: p. e405-10.
50. Hughes, M.P., et al., Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Target, and Therapy. *Curr Dermatol Rep*, 2014. 3: p. 46-53.
51. Shuda, M., et al., Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *J Clin Invest*, 2011. 121(9): p. 3623-34.
52. Asgari, M.M., et al., Effect of Host, Tumor, Diagnostic, and Treatment Variables on Outcomes in a Large Cohort With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2014.
53. Heath, M., et al., Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(3): p. 375-81.
54. Poulsen, M., Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging*, 2005. 22(3): p. 219-29.
55. Lim, C.S., et al., Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(11): p. 3325-34.
56. Trombetta, M., et al., Merkel cell tumor of the skin treated with localized radiotherapy: are widely negative margins required? *Rare Tumors*, 2011. 3(1): p. e12.
57. Gould, V.E., I. Lee, and S.P. Hammar, Neuroendocrine skin carcinoma coexpressing cytokeratin and neurofilament proteins. *Ultrastruct Pathol*, 1985. 9(1-2): p. 83-90.
58. Ball, N.J. and G. Tanhuanco-Kho, Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: a study of 30 cases. *J Cutan Pathol*, 2007. 34(8): p. 612-9.
59. Ely, H. and A. Pascucci, Merkel cell carcinoma: treatment with bleomycin. *Dermatol Online J*, 2008. 14(9): p. 3.
60. Nguyen, B.D. and A.E. McCullough, Imaging of Merkel cell carcinoma.

- Radiographics, 2002. 22(2): p. 367-76.
61. Hasan, S., et al., The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Front Oncol*, 2013. 3: p. 276.
 62. Sandel, H.D., et al., Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope*, 2006. 116(5): p. 791-5.
 63. Zager, J.S., D.E. Rollison, and J. Messina, Prognostication in Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(5): p. 665-7.
 64. Gillenwater, A.M., et al., Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. 127(2): p. 149-54.
 65. McAfee, W.J., et al., Merkel cell carcinoma: treatment and outcomes. *Cancer*, 2005. 104(8): p. 1761-4.
 66. Veness, M.J., C.E. Palme, and G.J. Morgan, Merkel cell carcinoma: a review of management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. 16(2): p. 170-4.
 67. Fields, R.C., et al., Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg*, 2011. 254(3): p. 465-73; discussion 473-5.
 68. Poulsen, M. and D. Rischin, Merkel cell carcinoma--current therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*, 2003. 4(12): p. 2187-92.
 69. Fields, R.C., et al., Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 2012. 118(13): p. 3311-20.
 70. Meeuwissen, J.A., R.G. Bourne, and J.H. Kearsley, The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(2): p. 325-31.
 71. Boyle, F., S. Pendlebury, and D. Bell, Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(2): p. 315-23.
 72. Eich, H.T., et al., Role of postoperative radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2002. 25(1): p. 50-6.
 73. Bichakjian, C.K., et al., Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*, 2007. 110(1): p. 1-12.
 74. Touzé, A., et al., High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin*

- Oncol, 2011. 29(12): p. 1612-9.
75. Veness, M.J., G.J. Morgan, and V. GebSKI, Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2005. 27(3): p. 208-16.
 76. Veness, M.J., et al., Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg*, 2005. 75(5): p. 275-81.
 77. Jouary, T., et al., Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol*, 2012. 23(4): p. 1074-80.
 78. IOM, Directions for a New Program. *Clinical Practice Guidelines*, ed. M.J. Field and K.N. Lohr. 1990, Washington DC: National Academy Press. 99.
 79. AWMF. Klassifikation S2-Leitlinien. 2004 [cited 2014 26.11.2014]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s2e-und-s2k.html>.
 80. Morand, G., et al., Merkel cell carcinoma of the head and neck: a single institutional experience. *J Skin Cancer*, 2013. 2013: p. 325086.
 81. Assouline, A., et al., Merkel cell carcinoma of skin-current controversies and recommendations. *Rare Tumors*, 2011. 3(2): p. e23.
 82. O'Connor, W.J. and D.G. Brodland, Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*, 1996. 22(3): p. 262-7.
 83. Levy, R.M. and C.W. Hanke, Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2010. 28(3): p. 269-74.
 84. Skaria, A., *Dermatologie und Venerologie: Im Fokus: mikrographische Chirurgie nach Mohs*. *Schweiz Med Forum*, 2013. 13(0102): p. 13-15.
 85. Howle, J.R., et al., Merkel cell carcinoma: an Australian perspective and the importance of addressing the regional lymph nodes in clinically node-negative patients. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 67(1): p. 33-40.
 86. Stokes, J.B., et al., Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol*, 2009. 27(23): p. 3772-7.
 87. Iyer, J.G., et al., Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 70(4): p. 637-43.
 88. Ratner, D., et al., Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1993. 29(2 Pt 1): p.

143-56.

89. Hennes, S. and P. Vereecken, Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol*, 2008. 20(3): p. 280-6.
90. Ashby, M.A., et al., Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: a radioresponsive tumour. *Clin Radiol*, 1989. 40(1): p. 85-7.
91. Decker, R.H. and L.D. Wilson, Role of radiotherapy in the management of merkel cell carcinoma of the skin. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006. 4(7): p. 713-8.
92. Clark, J.R., et al., Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck*, 2007. 29(3): p. 249-57.
93. Ghadjar, P., et al., The Essential Role of Radiotherapy in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma: A Study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011.
94. Medina-Franco, H., et al., Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*, 2001. 8(3): p. 204-8.
95. Poulsen, M., et al., Factors influencing relapse-free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb--a review of 60 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(2): p. 393-7.
96. Kang, S.H., et al., Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiat Oncol*, 2012. 7: p. 171.
97. Fang, L.C., et al., Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116(7): p. 1783-90.
98. Mortier, L., et al., Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2003. 139(12): p. 1587-90.
99. Lee, J., et al., A review of radiotherapy for merkel cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*, 2012. 2012: p. 563829.
100. Fields, R.C., et al., Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(9): p. 2529-37.
101. Voog, E., et al., Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 1999. 85(12): p. 2589-95.
102. Pectasides, D., et al., Cisplatin-based chemotherapy for merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest*, 2006. 24(8): p. 780-5.
103. Poulsen, M.G., et al., Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and

- II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(1): p. 114-9.
104. Weller, K., et al., Guideline Implementation in Merkel Cell Carcinoma: An Example of a Rare Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2006. 103(42): p. 2791–6.
 105. Albores-Saavedra, J., et al., Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*, 2010. 37(1): p. 20-7.
 106. Güler-Nizam, E., et al., Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*, 2009. 161(1): p. 90-4.
 107. Roeder, F., et al., Radiotherapy for localised and advanced Merkel cell carcinoma of the skin: a single institution case series. *Eur J Dermatol*, 2007. 17(3): p. 229-33.
 108. Sattler, E., et al., Sentinel lymph node in Merkel cell carcinoma: to biopsy or not to biopsy? *J Dermatol*, 2013. 40(5): p. 374-9.
 109. Mojica, P., D. Smith, and J.D. Ellenhorn, Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*, 2007. 25(9): p. 1043-7.
 110. Gupta, S.G., et al., Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, 2006. 142(6): p. 685-90.
 111. Sexton, K.W., et al., Adjuvant radiation therapy increases disease-free survival in stage IB Merkel cell carcinoma. *Ann Plast Surg*, 2014. 73(5): p. 531-4.
 112. Allen, P.J., Z.F. Zhang, and D.G. Coit, Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*, 1999. 229(1): p. 97-105.
 113. Hill, A.D., M.S. Brady, and D.G. Coit, Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg*, 1999. 86(4): p. 518-21.
 114. Messina, J.L., et al., Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1997. 4(5): p. 389-95.
 115. Bichakjian, C.K., D.G. Coit, and S.L. Wong, Radiation versus resection for Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116(7): p. 1620-2.
 116. Hui, A.C., et al., Merkel cell carcinoma: 27-year experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80(5): p. 1430-5.
 117. Veness, M. and J. Howle, Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australas J Dermatol*, 2014.

118. Tarantola, T.I., et al., Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 68(3): p. 425-32.
119. Miller, S.J., et al., Merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009. 7(3): p. 322-32.

11. Abkürzungsverzeichnis

5-J-LRR =	5-Jahres-Lokoregionäres-Rezidiv-Rate
5-J-RRR =	5-Jahres-Regionäres-Rezidiv-Rate
5-J-ÜL =	5-Jahres-Gesamtüberleben
AEIOU =	asymptomatic, expanding rapidly, immunosuppressed, older than 50, UV-exposed
AJCC =	American Joint Committee on Cancer
CMF =	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil
cN0 =	klinisch unauffälliger Lymphknoten
cN1 =	klinisch auffälliger Lymphknoten
cNx =	klinisch unbekannter Lymphknoten Status
CT =	Computertomographie
CUP =	Cancer of unknown primary
DNA =	Desoxyribonukleinsäure
ED =	Erstdiagnose
GD =	Gesamtdosis
Gy =	Gray
HNO =	Hals-Nasen-Ohren
ICD =	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10-CM =	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10.Revision, Clinical Modification
ICD-10-GM =	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10.Revision, German Modification
IMRT =	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
HIV =	Humanes Immundefizienz-Virus
LAD =	Lymphadenektomie

LAW =	Lymphabflusswege mit erster und zweiter Lymphknoten-Station
LCA =	leukocyte common antigen
LK =	Lymphknoten
LR =	Lokales Rezidiv
LRR =	Lokoregionäres Rezidiv
MCC =	Merkelzell-Karzinom
MCPyV =	Merkelzell-Karzinom Polyomavirus
MV =	Mega Volt
OP =	Operation
pN0 =	chirurgisch kein Hinweis für Metastasen im Lymphknoten
pN1 =	chirurgisch nachgewiesene Metastasen im Lymphknoten
PT =	Primärtumor
RR =	regionales Rezidiv
R-Status =	R0 = Tumor vollständig entfernt, R1 = mikroskopischer Nachweis von Resttumorgewebe, R2 = makroskopischer Nachweis von Resttumorgewebe, RX = Resektionsstatus unbekannt
RT =	Radiotherapie
S-100 =	S-100 Protein (Tumormarker)
snN+ =	durch Wächterlymphknoten-Biopsie nachgewiesene Lymphknotenmetastase
snN0 =	durch Wächterlymphknoten-Biopsie nachgewiesen, keine Lymphknotenmetastase
SPSS =	Statistical Package for Social Sciences
TNM =	Tumorstadieneinteilung der UICC
TTF1 =	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
UICC =	Union internationale contre le cancer

USA =	United States of America
UV =	Ultraviolettstrahlung
WLKB =	Wächterlymphknoten-Biopsie

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Merkelzell-Karzinoms nach UICC.....	11
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Merkelzell-Karzinoms nach AJCC.....	11
Tabelle 3: Übersicht der Geschlechts- und Altersverteilung.....	23
Tabelle 4: Merkelzell-Karzinom (Stadium I – III) nach Zeitraum der Erstdiagnose.....	24
Tabelle 5: Übersicht der Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs.....	46
Tabelle 6: Übersichtsdaten der Patienten mit Lokalrezidiv.....	47
Tabelle 7: Übersicht der Risikofaktoren des lokalen Rezidivs.....	52
Tabelle 8: Lokale Rezidive nach Resektionsstatus in Verbindung mit durchgeführter Radiatio.....	53
Tabelle 9: Übersichtsdaten der Patientin mit regionalem Rezidiv.....	55
Tabelle 10: Regionale Rezidive in Bezug zu Größe des Primärtumors und adjuvanter regionaler Radiotherapie bei snN0 Patienten.....	59
Tabelle 11: Regionale Rezidive in Bezug zu Stadium III und adjuvanter regionaler Radiotherapie.....	61
Tabelle 12: Übersicht über Patienten mit in-transit Rezidiven im Bezug zu Radiotherapie	62
Tabelle 13: Übersichtsdaten der Patienten mit in-transit Rezidiven.....	62
Tabelle 14: Übersicht zu Therapiemodalitäten nach lokoregionärem Rezidiv.....	64
Tabelle 15: Patientencharakteristika der größten Studien zum Merkelzell-Karzinom.....	70
Tabelle 16: Anteil chirurgisches Staging und Stadienverteilung unizentrischer Studien.....	71

13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorkommen maligner Hauttumoren außer dem Merkelzell-Karzinom.....	25
Abbildung 2: Lokalisation des Primärtumors.....	26
Abbildung 3: Patienten mit oder ohne Wächterlymphknoten-Biopsie geordnet nach den jeweiligen Zeiträumen der chirurgischen Intervention.....	27
Abbildung 4: Tumorstadien des Patientenkollektivs.....	29
Abbildung 5: Resektionsstatus des PT nach abgeschlossener chirurgischer Therapie.....	30
Abbildung 6: Operationsverfahren im Bereich der Lymphknoten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	32
Abbildung 7: Radikalität der Lymphadenektomien.....	33
Abbildung 8: Anteil an bestrahlten und nicht-bestrahlten Patienten.....	34
Abbildung 9: Operationsverfahren im Bereich der Lymphknoten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus und regionaler Radiotherapie.....	36
Abbildung 10: Lokoregionäre Rezidive im Gesamtkollektiv nach Stadium.....	38
Abbildung 11: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs in Monaten.....	39
Abbildung 12: Lokoregionäre-Rezidiv-Rate des Gesamtkollektivs.....	39
Abbildung 13: Dauer der lokoregionären Rezidivfreiheit.....	40
Abbildung 14: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose.....	41
Abbildung 15: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors...	42
Abbildung 16: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des PT.....	43
Abbildung 17: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach durchgeführter Radiatio.....	44
Abbildung 18: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach Alter bei Erstdiagnose.....	45
Abbildung 19: Lokoregionäre Rezidive, stratifiziert nach Geschlecht.....	45
Abbildung 20: Übersicht über die Häufigkeit vom lokalen Rezidiven.....	48
Abbildung 21: Lokale Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose.....	49
Abbildung 22: Lokale Rezidive, stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors.....	50
Abbildung 23: Lokale Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des PT.....	51
Abbildung 24: Lokale Rezidive, stratifiziert nach durchgeführter Radiatio.....	52
Abbildung 25: Lokale Rezidive, stratifiziert nach Resektionsstatus des PT in Kombination mit durchgeführter Radiatio.....	53
Abbildung 26: Häufigkeit vom regionalen Rezidiven.....	54
Abbildung 27: Regionale Rezidive, stratifiziert nach Stadium bei Erstdiagnose.....	56
Abbildung 28: Regionale Rezidive, stratifiziert nach Radiatio.....	57
Abbildung 29: Regionale Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Radiatio.....	58

Abbildung 30: Regionale Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Tumorgröße.....	59
Abbildung 31: Regionale Rezidive bei snN0 Patienten, stratifiziert nach Tumorgröße und Radiatio der regionalen Lymphknoten.....	60
Abbildung 32: Regionale Rezidive bei Patienten mit Stadium III.....	61
Abbildung 33: Überleben im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Vorkommen eines lokoregionären Rezidivs.....	65
Abbildung 34: Überleben im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie.....	66
Abbildung 35: Überleben im gesamten Patientenkollektiv, stratifiziert nach Lymphadenektomie im Rahmen der Primärtherapie.....	67

14. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Unterschrift (Thomas Müller)

15. Publikationen

1. Präsentation von Teilergebnissen der vorliegenden Studie im Rahmen eines Vortrags auf dem 55. Jahreskongress der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) am 24.09.2013 im Georgia World Congress Center, Atlanta, GA, USA „Treatment planing for Merkel Cell Carcinoma based on the relapse pattern“.
2. Artikelveröffentlichung von Teilergebnissen dieser Studie im Journal Strahlentherapie und Onkologie, Ausgabe 191 (1), 2015: *Regional nodal relapse in surgically staged merkel cell carcinoma*. Strahlenther Onkol, 2015. 191(1): p. 51-58.

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Thomas Müller hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hoeller, U. Mueller, T. Schubert, T. Budach, V. Ghadjar, P. Brenner, W. Kiecker, F. Schicke, B. Haase, O., Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma, Strahlentherapie und Onkologie, 2015.

Beitrag im Einzelnen:

Selbständige Erhebung der klinischen Daten, Nachuntersuchung der Patienten unter Anleitung, Führung der Datenbank, statistische Auswertung der Daten in Kooperation mit Betreuerin und Statistiker, Beteiligung an der Manuskripterstellung.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

16. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. U. Höller, der Ärztlichen Leiterin des Medizinischen Versorgungszentrums Strahlentherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, die mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in ihrer Abteilung zu erstellen, bedanken. Ohne ihre hervorragende Betreuung in sowohl fachlichen als auch persönlichen Aspekten, die schnellen Rückmeldungen bei Fragen meinerseits und unzähligen persönlichen Gespräche, hätte ich diese Arbeit wohl nie geschafft. Ihrer Geduld und dem unermüdlichen Engagement gilt mein größter Respekt.

Bedanken möchte ich mich auch beim gesamten restlichen Team des Medizinischen Versorgungszentrums für die Hilfe beim Organisieren der nötigen Patientenunterlagen und so manches aufmunternde Gespräch nach Stunden intensiver Aktenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während der gesamten Dauer dieser Dissertation unterstützt und immer wieder ermuntert haben, dieses Vorhaben erfolgreich abzuschließen. Mein Leben lang werden mir beide als Vorbilder dienen.

Mein größter Dank jedoch gilt meiner Verlobten Christine Schmidt. Sie hat mir über die Jahre der Dissertation immer hilfreich zur Seite gestanden, mich aufgemuntert und dazu bewegt weiter zu machen. Hat mich in schlechten Zeiten getröstet und Misserfolge in wichtige Erfahrungen umgewandelt, aus denen ich gestärkt hervorgegangen bin. Nie hat Sie mir die unzähligen Stunden Arbeit, die ich aufbringen musste um diese Arbeit beenden zu können, übel genommen und ließ mir wann immer ich es brauchte den nötigen Freiraum. Ihrer Kraft und Lebensfreude gilt meine unabdingbare Liebe.

17. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Merkelzell-Karzinom: Eine Rezidivanalyse“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der obenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift