

Aus der Klinik für
Dermatologie und Venerologie
des Kopf- und Hautzentrums
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. I. Moll

Das Merkelzell-Karzinom – eine retrospektive klinische Studie

(Analyse von 52 Fällen im Großraum Hamburg)

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von

Kerstin Brannath
aus Hamburg

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 13.08.2008

Mündliche Prüfung am: 07.10.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Ingrid Moll

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. Johanna Brandner

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Udo Schumacher

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Merkelzelle	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Lokalisation	1
1.1.3 Morphologie (licht- und elektronenmikroskopisch)	2
1.1.4 Funktionen	2
1.1.5 Entwicklungsgeschichtliche Herkunft	3
1.1.6 Immunhistochemische Darstellung	3
1.2 Das Merkelzell-Karzinom - ein sehr seltenes Karzinom der Haut	4
1.2.1 Historie und Definition	4
1.2.2 Epidemiologie	5
1.2.3 Ätiologie	5
1.2.4 Klinik	8
1.2.5 Lokalisation	8
1.2.6 Metastasierung	8
1.2.7 Histopathologie	9
1.2.8 Stadieneinteilung	12
1.2.9 Diagnostik	12
1.2.10 Differentialdiagnosen	14
1.2.11 Koinzidenz mit anderen Tumoren	14
1.2.12 Therapie	15
1.2.12.1 Neue Therapieansätze	17
1.2.13 Nachsorge	17
1.2.14 Prognose	19
1.3 Arbeitshypothese und Fragestellung	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Material	21
2.2 Methoden	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Inzidenz	23
3.2. Geschlecht	24
3.3. Geburtsort	25
3.4. Hauttyp	26
3.5. Familienanamnese	27
3.6. Lokalisation des Primärtumors	28
3.7. UV-Exposition	29
3.8. Erkrankungsalter	32
3.9. Begleitkrankheiten	33
3.10. Medikamentenexposition	36
3.11. Histopathologie	37
3.12. Durchmesser des Primärtumors	38
3.13. Metastasenhistorie	39
3.14. Rezidivfreies Überleben	42
3.15. Radiatio	43
3.16. Nachsorge	44
3.17. Zusammenhang zwischen Nachsorgeuntersuchungen und Radiatio	46
3.18. Überlebenszeit	47

4.	Diskussion	51
4.1	Epidemiologie	52
4.2	Ätiologie	53
4.3	Klinik	54
4.4	Metastasierung	55
4.5	Diagnostik	56
4.6	Therapie	57
4.6.1	Operative Therapie	57
4.6.2	Radiatio	57
4.6.3	Chemotherapie	58
4.7	Nachsorge	59
4.8	Prognose	60
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	64
7.	Abbildungsverzeichnis	72
8.	Abkürzungen	76
9.	Danksagung	77
10.	Curriculum Vitae	78
11.	Erklärungen	79

1. Einleitung

1.1 Die Merkelzelle

1.1.1 Definition

Merkelzellen sind große, helle, runde bis ovale, epitheliale Zellen in der Haut, die erstmals 1875 von Friedrich Sigmund Merkel beschrieben und als Tastzellen interpretiert wurden (Merkel, 1875). Es handelt sich um neuroendokrine Zellen, denn sie enthalten neurosekretorische Granula im Zytoplasma (Hashimoto, 1972a). Sie ähneln den Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems, des Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System (APUD-System) (Pearse, 1968, 1980; Winklemann, 1977; Dunker et al., 1988), dem auch gastrointestinale und bronchopulmonale neuroendokrine Zellen zugehörig sind.

1.1.2 Lokalisation

Die Merkelzellen sind in der Basalschicht der Epidermis, äußeren Haarwurzelscheide und Mundschleimhaut gelegen (Hashimoto, 1972b; Winklemann et al., 1973; Santa Cruz et al., 1982; Moll I, 1994). In besonders hoher Zahl sind Merkelzellen an Zehenballen und Fingerbeeren (103 Zellen/mm²), in den Lippen, am harten Gaumen (Moll I, 1994) und an der Nasenspitze zu finden (Gu et al., 1981). Das sind Areale der Haut, die verstärkt in die sensorische Empfindung involviert sind (Gu et al., 1981). Die Merkelzellen finden sich in Gruppen angehäuft an den Spitzen der epithelialen Leisten der Haarscheiben (Iggo et al., 1969; Merkel, 1975; English, 1977).

1.1.3 Morphologie (licht- und elektronenmikroskopisch)

Die Merkelzellen haben Zytoplasmafortsätze, sind teils mit Nervenfasern assoziiert und stehen über echte Desmosomen in Verbindung mit den Keratinozyten (Moll I, 1994). Das Zytoplasma der Merkelzellen unterscheidet sich jedoch biochemisch völlig von dem der Keratinozyten. Das 1. Charakteristikum sind nur lose gebündelte Intermediärfilamente, die mit angrenzenden Zellen über gut definierte Desmosomen verbunden sind (Hashimoto, 1972a; Gould et al, 1985). Die Intermediärfilamente setzen sich aus anderen Zytokeratinpolypeptiden zusammen als die der Keratinozyten, was einen immunhistochemischen Nachweis der Merkelzellen auf lichtmikroskopischer Ebene ermöglicht (Moll I, 1994). Das 2. Charakteristikum der Merkelzellen wird elektronenmikroskopisch sichtbar: sie enthalten neurosekretorische Granula im Zytoplasma (Hashimoto, 1972a; Gould et al, 1985).

1.1.4 Funktionen

Die Funktionen der Merkelzellen beim Erwachsenen und beim Fetus sind noch nicht vollständig geklärt. Sie gelten als langsam adaptierende Mechanorezeptoren der Haut (Merkel, 1875), die die Tastempfindung weiterleiten, wobei sowohl klassische chemische Synapsen, als auch Ca^{2+} -Kanäle eine Rolle zu spielen scheinen (Piskorowski et al., 2008). Diese Rezeptoren antworten auf dynamische und statische Bewegungen und auf vibratorische Stimuli (Iggo et al., 1969; Breathnach, 1979; Hartschuh et al., 1986). Teils sind sie lokalisiert in den Pinkus-Haarscheiben, deren mechanische Bewegung zur Erregung von afferenten myelinisierten Typ-1-Nervenfasern führt (Iggo et al., 1969; Winkleman et al., 1973; English, 1977).

Hingegen scheint beim Embryo ihre Hauptaufgabe die Synthese von Wachstumsfaktoren z. B. NGF, bei der Ausbildung eines subepidermalen Nervenplexus zu sein (Hashimoto et al., 1972a; Narisawa et al., 1992; English et al., 1994; Leonard et al., 1997). Auch wird den Merkelzellen ein Einfluss auf die Zellteilungsrate und Differenzierung bei der Adnexentwicklung zugeschrieben (Moll R et al., 1984).

1.1.5 Entwicklungsgeschichtliche Herkunft

Die genaue Herkunft der Merkelzellen des Menschen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Merkelzellen scheinen entweder aus pluripotenten Keratinozyten zu entstehen, die aus undifferenzierten Stammzellen der Epidermis und der Adnexen hervorgehen, da sie schon in der 8. SSW in der Epidermis nachgewiesen werden können, bevor sich Nerven in der Dermis entwickeln (English, 1977). Andererseits wird eine direkte Abstammung aus der Neuralleiste postuliert (Breathnach, 1971).

1.1.6 Immunhistochemische Darstellung

Aufgrund ihrer Ausbildung der Zytokeratinpolypeptide 8, 18, 19 (Moll R et al., 1982, 1984; Saurat et al., 1984; Gould et al., 1985; Ortonne et al., 1988), 20 (Moll R, et al., 1986, 1992) und teilweise 7, sowie der Neuronspezifischen Enolase (NSE) (Gu et al., 1981; Gould et al., 1985; Leong et al., 1986), Chromogranin A (Wilson et al., 1984; Battifora et al., 1986; Haneke et al., 1993) und Synaptophysin (Gould et al., 1987; Ortonne et al., 1988), können Merkelzellen mittels immunhistochemischer Methoden lichtmikroskopisch dargestellt werden. Diese Marker fehlen in Keratinozyten. Die immunhistochemischen Verfahren erhalten besondere Bedeutung bei der Diagnostik maligner Tumoren, den Merkelzell-Karzinomen. Diese besitzen dieselbe Zusammensetzung der Zytokeratinpolypeptide und sind zusätzlich durch Neurofilamente gekennzeichnet, welche immunhistochemisch darzustellen sind (Moll I, 1994).

1.2 Das Merkelzell-Karzinom - ein sehr seltenes Karzinom der Haut



Abbildung: 1

70-jährige Patientin mit Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) vom trabekulären Typ an der rechten Oberschenkelaußenseite. Aspekt: 2cm x 2cm große, 1cm dicke Hautveränderung.

Symptome: mückenstichtartige Hautläsion, die im Verlauf größer und härter wurde.

1.2.1 Historie und Definition

Toker beschrieb bei 5 Patienten dermal gelegene, trabekuläre Karzinome, die keine Verbindung zur Epidermis aufwiesen (Toker, 1972). Obwohl sich weder karzinomatöse Entartungen in den Schweißdrüsen, noch in den Haarfollikeln der Tumorregion befanden, vermutete Toker aufgrund der Tumorlokalisation in der Dermis oder in der Subkutis die Abstammung des Tumors von den ekkrinen Schweißdrüsen (Toker, 1972).

Nachdem Tang und Toker 1978 in den Tumoren ultrastrukturell neurosekretorische Granula entdeckten, nahmen sie an, dass es sich um primär kutane neuroendokrine Karzinome (Synonym) der Haut handelt (Tang und Toker, 1978).

1.2.2 Epidemiologie

Das Merkelzellkarzinom ist mit einer Inzidenz von 0,2-0,3/100.000/Jahr für die weiße Bevölkerung selten (Miller et al., 1999), jedoch nimmt die Inzidenz mit derzeit 0,4/100.000/Jahr zu (Hodgson et al., 2005; Becker et al., 2008a). Das bedeutet in Deutschland das Neuauftreten von 200-300 Erkrankungen pro Jahr (Helmbold et al., 2001). Seltener ist die Inzidenz mit 0,01/100.000/Jahr für die schwarze Bevölkerung in den Vereinigten Staaten (Weisser et al., 2007). Es wird eine erhöhte Inzidenz in der Nähe des Äquators beschrieben (Miller et al., 1999). Bei organtransplantierten oder HIV-infizierten Patienten liegt die Inzidenz mit 12/100.000/Jahr deutlich höher als bei nicht immunsupprimierten Patienten (Veness et al., 2007). Außerdem erkranken immunsupprimierte Patienten in deutlich jüngerem Alter (im Mittel 10 Jahre früher) (Penn et al., 1999; Veness et al., 2007). In der Literatur wird ein Überwiegen des männlichen Geschlechts diskutiert (Goepfert et al., 1984; Yiengpruksawan et al., 1991), dies ist aber umstritten (Silva et al., 1984a; Meyer-Pannwitt et al., 1997; Miller et al., 1999; Ott et al., 1999). Es wird auch eine gleich häufige Verteilung bei beiden Geschlechtern beschrieben (Silva et al., 1984a; Agelli et al., 2003; Becker et al., 2008a). Das Merkelzell-Karzinom tritt gehäuft ab dem 65.Lebensjahr auf (Goepfert et al., 1984; Hitchcock et al., 1988; Feun et al., 1988), allerdings wurde auch schon vereinzelt über Merkelzell-Karzinome im Kindesalter berichtet (Dunker et al., 1988; Schmid et al., 1992).

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Merkelzell-Karzinoms ist bis heute ungeklärt.

Als Ursprungszelle wird die Merkelzelle in der Basalschicht der Epidermis der Haut vermutet, oder die Entwicklung aus pluripotenten Stammzellen in der Dermis (Tang und Toker, 1978; Sidhu et al., 1980; Pollack et al., 1982).

Gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Merkelzell-Karzinoms sind Störungen des Immunsystems z.B. durch HIV-Infektion oder Therapie mit Azathioprin und Cyclosporin A (Krasagakis et al., 2003; Hackethal et al., 2006; Veness et al., 2007). Diese Faktoren werden auch mit einem rascheren Progress der Erkrankung in Verbindung gebracht.

Ein weiterer Risikofaktor ist eine hohe kumulative UV-Lichtbelastung der Haut, so treten die meisten Merkelzell-Karzinome an besonders UV-exponierten Arealen des Körpers auf (zum Beispiel an Kopf oder Extremitäten) (Silva et al., 1984a; Goepfert et al., 1984; Eftekhari et al., 1996). Dabei wird eine immunsupprimierende Wirkung von UV-Strahlung diskutiert (Krasagakis et al., 2003). Des Weiteren wurde eine stark erhöhte Inzidenz von Merkelzell-Karzinomen bei Patienten beschrieben, die eine PUVA-Therapie bei Psoriasis erhielten (Lunder et al., 1998).

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass in besonders UV-exponierten Bereichen der Haut das Auftreten doppelt so vieler Merkelzellen beschrieben wird, als in UV-geschützten Hautbereichen (Moll I et al., 1990).

Pathogenetisch spielt möglicherweise auch die Frequenz von Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 eine Rolle, in dem UVB-spezifische Mutationen gefunden wurden (Van Gele, 2000; Krasagakis et al., 2003). Durch die Mutation sind die Tumorsuppressorgene scheinbar nicht mehr in der Lage, die Apoptose der entarteten Zellen einzuleiten. Auch Up-Regulationen der Telomerase werden beschrieben, was sich auf den Abbau der Telomere auswirkt und deren Lebensdauer verlängert (Van Gele et al., 2002). Eine erhöhte Telomeraseaktivität wurde bereits in vielen anderen bösartigen Tumoren entdeckt (Kim et al., 1994).

Ein häufiges Vorkommen von mehreren X-Chromosomen in Merkelzell-Karzinom-Zellen könnte pathogenetische Relevanz besitzen, auch das Vorkommen einer Trisomie 1, 11 und 18 in Merkelzell-Karzinom-Zellen wird beschrieben (Amo-Takyi et al., 1999).

Neuesten Studien zufolge könnte ein humanes Polyomavirus bei der Pathogenese des Merkelzell-Karzinoms eine entscheidende Rolle spielen. Feng, et al. entdeckten kürzlich die DNA eines humanen Polyomavirus in 8 von 10 Merkelzell-Karzinomen, wobei sich die Virus-DNA in 6 Fällen in einer geklonten Form ins Genom der Tumorzellen integrierte. Sie wiesen die Virus-DNA auch in einer Lymphknotenmetastase des Merkelzell-Karzinoms nach (Feng et al., 2008). Das nun speziell in Merkelzell-Karzinomen aufgetauchte Virus trägt den Namen Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) oder Merkelzell-Virus (MCV) (Feng et al., 2008). Polyomaviren gehören zur Familie der DNA-Tumurviren (zur Hausen, 2008), von denen bisher 4 Subtypen bekannt waren: BK-Virus, JC-Virus, KI-Virus und WU-Virus (Allander et al., 2007; Gaynor et al., 2007). Andere Untersuchungen bestätigten dies. Es fanden sich bei 77% (bei 30 von 39 Proben) (Kassem et al., 2008), bzw. bei 84,9% (bei 45 von 53 Proben) der untersuchten Merkelzell-Karzinome das Polyomavirus (Becker et al., 2008c). Hingegen war das Virus

nur bei 12,5% der Basalzell-Karzinome nachweisbar (Becker et al., 2008c). Trotz dieser viel versprechenden neuen Erkenntnisse scheint das Vorhandensein des Polyomavirus nur einen Teilschritt in der Pathogenese zu reflektieren. Das gehäufte Auftreten des Tumors bei immunsupprimierten Patienten unterstützt die Vermutung einer viralen Ätiologie (zur Hausen, 2008).



Abbildung: 2

65-jährige Patientin mit Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) an der Nase links. Aspekt: kugelförmiges, stecknadelkopfgroßes, intradermales Knötchen, 0,24 cm Tiefe, 0,18 cm Kugelradius (<2 cm Durchmesser). Nicht ulzeriert. Symptome: Juckreiz, sekundär blutend.

1.2.4 Klinik

Merkelzellkarzinome werden als solide, derbe, rötlich-violette, livide, halbkugelige bis kugelige Tumoren beschrieben, die meist weniger als 2 cm durchmessen (Goepfert et al., 1984; Gillenwater et al., 2001). Typischerweise wachsen sie sehr rasch und schmerzlos, selten ulzerieren sie sekundär (Goepfert et al., 1984; Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991), oft mit eisbergartiger Verbreiterung in der tiefen Cutis und Subcutis (Weisser et al., 2007). Selten treten auch plaqueartige Formen am Körperstamm auf (Becker et al., 2008b).

1.2.5 Lokalisation

Merkelzellkarzinome treten bei 60-70% der Patienten im Bereich lichtexponierter Hautareale auf, meist am Kopf und Hals, nur etwa 10% treten am Rumpf auf (Silva et al., 1984a; Hitchcock et al., 1988; Eftekhari et al., 1996). Extrem selten wurden Merkelzell-Karzinome ausgehend vom Larynx (Rocamora et al., 1987), den Lippen (Vigneswaran et al., 1992) und dem Vulvabereich (Joseph et al., 1992) beschrieben.

1.2.6 Metastasierung

Der Primärtumor wächst in der Dermis und metastasiert regional in die Lymphknoten. Lokalrezidive entwickeln sich nach der Exzision des Primärtumors im Verlauf bei 26-40%, regionale Lymphknotenmetastasen bei 50-55% der Patienten (Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991). In ca. 36% der Fälle bilden sich Fernmetastasen, bevorzugt in Haut, Lungen, Leber, Knochen und ZNS (Hitchcock et al. 1988; Akhtar et al., 2000; Medina-Franco, 2001), der Verlauf ist dann meist letal. Regionale Metastasen bilden sich meist 7 bis 8 Monate nach Erstdiagnostik aus (Goepfert et al., 1984; Yiengpruksawan et al., 1991), Fernmetastasen nach 18 Monaten (Pitale et al., 1992).

1.2.7 Histopathologie

Es werden drei histologische Typen des Merkelzell-Karzinoms unterschieden:

(Gould et al., 1985):

Typen	Differenzierung	Prognose
Trabekulärer Typ	Gut	Günstig
Intermediärer Typ	Mäßig	Mittel
Kleinzelliger Typ	Gering	Schlecht

Tabelle: 1

Histologische Subtypen des Merkelzell-Karzinoms, Differenzierung und Prognose (Gould et al., 1985)

Am häufigsten ist mit 80% der intermediäre Typ. Kleinzellige und trabekuläre Typen kommen jeweils nur bei 10% der Merkelzell-Karzinome vor (Gould et al., 1985).

Der **trabekuläre** Typ des Merkelzell-Karzinoms ist wahrscheinlich der Tumor, der ursprünglich beschrieben wurde (Toker, 1972). Er wächst in der Dermis und geht keine Verbindung zur darüber liegenden Epidermis ein (Gould et al., 1985, Moll I et al, 2006). Histologisch ist er durch basophile Zellen mit reichlich Zytoplasma gekennzeichnet (Gould et al., 1985; Goessling et al, 2002). Die Zellen sind rund bis polygonal und kompakt gelagert (Gould et al., 1985). Sie sind in Trabekel angeordnet, dazwischen ist faseriges Stroma gelegen (Gould et al., 1985; Ratner et al., 1993; Goessling et al., 2002). Die Mitoserate ist mäßig erhöht (Gould et al., 1985).

Die Zellen des **intermediären** Typs sind basophil mit runden oder ovalen Kernen und von mittlerer Größe. Sie besitzen weniger Zytoplasma und sind oft nicht kompakt gelagert (Gould et al., 1985; Goessling et al., 2002). Die Mitoserate ist erhöht (Gould et al., 1985).

Die Zellen des **kleinzelligen** Typs sind rund bis spindelförmig, klein, haben wenig Zytoplasma und werden durch ein erhebliches Stroma getrennt (Gould et al., 1985). Auch große nekrotisierende Areale kommen vor (Gould et al., 1985). Das Wachstum ist diffus infiltrierend und die Mitoserate ist stark erhöht (Gould et al., 1985; Benessahraoui et al., 2003). Der kleinzellige Typ kommt entweder als reine Form oder häufiger als Mischform mit intermediären Zellen vor (Gould et al., 1985).

Die hohe Mitoserate beim intermediären und kleinzelligen Typ reflektiert das aggressivere Wachstumsverhalten.

In der Umgebung des Tumors ist manchmal eine geringe reaktive Entzündungsreaktion vorhanden. Die Epidermis bleibt frei (Gloor et al., 1982).

Elektronenmikroskopisch ist für das Merkelzell-Karzinom eine paranukleäre Anhäufung von Zytokeratinfilamenten charakteristisch (Hoeftler et al., 1984). Man findet beim **trabekulären** Typ unregelmäßig geformte Zellkerne, reichlich neurosekretorische Granula, typische Desmosomen und locker angeordnete intermediäre Filamente, die nicht kompakt gebündelt sind (Gould VE, et al., 1985). Beim **intermediären** Typ zeigen sich ebenfalls paranukleäre intermediäre Filamente, im Vergleich zum trabekulären Typ aber deutlich weniger neurosekretorische Granula und regelmäßig geformte Zellkerne (Gould et al., 1985). Der **kleinzellige** Typ unterscheidet sich elektronenmikroskopisch deutlich von dem trabekulären und dem intermediären Typ. Die neurosekretorische Granula (80-120 nm) sind insgesamt nur sehr spärlich vorhanden, auch finden sich weniger intermediäre Filamente (Gould et al., 1985). Entscheidend zur Differenzierung gegenüber anderen kleinzelligen Tumoren ist die immunhistologische Diagnostik. Epitheliale, neuroendokrine und neuronale Antigene, die sowohl von Merkelzell-Karzinomen, als auch von Merkelzellen exprimiert werden, sind die Zytokeratine 8, 18, 19 (Moll R et al., 1982, 1984; Saurat et al., 1984; Ortonne et al., 1985; Gould et al., 1985) und 20 (Moll R et al., 1986, 1992), die Neuronspezifische Enolase (praktisch immer positiv, relativ unspezifisch) (Gu et al., 1981; Gould et al., 1985; Leong et al., 1986), sowie variabel Synaptophysin (Gould et al., 1987; Ortonne et al., 1988) und Chromogranin A (Wilson et al., 1984; Battifora et al., 1986; Haneke et al., 1993). Merkelzell-Karzinome sind negativ für Vimentin (Helmbold et al., 2001) und das Leukocyte-Common-Antigen (Sibley et al., 1985; Battifora et al., 1986; Goessling et al., 2002). Der Thyroideale Transkriptionsfaktor-1 (TTF-1) wird ebenfalls nicht exprimiert (Byrd-Gloster et al., 2000; Goessling et al., 2002; Bobos et al., 2006). Die Expression von Tenascin-C scheint mit Tumorgröße und Metastasierungsneigung in Zusammenhang zu stehen und ermöglicht in Lymphknotenmetastasen eine bessere Abgrenzung zum gesunden Gewebe (Koljonen et al., 2006).

Berichtet wird in der Literatur noch über Neuropeptide, die beim Merkelzell-Karzinom nachgewiesen werden konnten, so z. B. Calcitonin, Gastrin, Bombesin, ACTH, Leu- und Met-Enkephalin (Gould et al., 1980, 1981, 1985), VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) (Gould et al., 1985; Leong et al., 1986), Somatostatin und Substanz P (Silva et al., 1984b). Da die Expression dieser Neuropeptide sehr inkonstant ist und die Ausprägung stark variiert (Gould et al., 1985), finden sie in der Differentialdiagnostik keine

Anwendung. Außerdem findet man in der immunhistochemischen Analyse beim Merkelzell-Karzinom eine plaquartige intrazelluläre Ansammlung von Zytokeratinfilamenten (vor allem CK 20 zu 90% positiv, relativ spezifisch) und Neurofilamenten (zu 70% positiv, relativ spezifisch), während in Merkelzellen die Zytokeratinfilamente als Zytoskelett verteilt sind (Hoefer et al., 1984).



Abbildung: 3

79-jähriger Patient mit Merkelzell-Karzinom (Primärtumor), 3cm x 4cm groß, ulzeriert, am rechten Unterschenkel, lateral unterhalb des Knies. Aspekt: kindsfaustgroßer Tumor (exophytischer Knoten) mit apikal schwarzen Nekrosen, in der Umgebung multiple erythematöse Knoten bis zu 1 cm Durchmesser. Symptome: tumoröse Hautveränderung, die sich progredient vergrößerte und spontan blutete.

1 ½ Monate nach der Exzision Satellitenmetastasen am rechten Unterschenkel.

1.2.8 Stadieneinteilung

- Stadieneinteilung: Ia. Primärtumor ohne Metastasen in
regionären Lymphknoten, Tumordurchmesser < 2 cm
Ib. Primärtumor ohne Metastasen in
regionären Lymphknoten, Tumordurchmesser > 2 cm
II. Primärtumor mit lokoregionären Metastasen
III. Fernmetastasen (meist viszeral, selten kutan oder
lymphonodulär)

(Yiengpruksawan et al., 1991; Becker et al., 2008a)

1.2.9 Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen Klinik und der Probleme in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Tumoren wird die Diagnose immer histologisch und immunhistologisch bestätigt. Bei Verdacht auf Vorliegen eines Merkelzell-Karzinoms sollte primär immer eine Exzisionsbiopsie zur histopathologischen Diagnosesicherung erfolgen, Inzisionsbiopsien oder Feinnadelpunktionen sollten nur bei spezieller Indikation durchgeführt werden (Weisser et al., 2007).

Die pathologische Diagnose wird mittels Routinehistopathologie und Immunhistochemie gestellt. Zur Sicherung der Diagnose eines Merkelzell-Karzinoms sind sinnvoll: CK 20, Neurofilament, CgA, TTF-1 (negativ) (Heath et al., 2008). Das Staging (Stadieneinteilung siehe 1.2.7.) umfasst: Palpation und Sonographie der drainierenden Lymphknoten, Metastasensuche mit Röntgenuntersuchung des Thorax und Abdomen-Sonographie, bei Verdacht auf Fernmetastasen bildgebende Verfahren zur Untersuchung der jeweiligen Organe z.B. CT des Thorax / Abdomens, MRT des Gehirns, 18FDG-PET (Becker et al., 2008a). Als Verlaufsparemeter im Serum kommt die Bestimmung von CgA und NSE in Betracht (Giannone et al., 1985; Plowman 1989; Helmbold et al., 2001; Weisser et al., 2007). Wegen des häufigen Auftretens von Lymphknotenmetastasen wird eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Staging empfohlen, um Mikrometastasen frühzeitig zu erkennen (Becker et al., 2008b). Es liegen bisher nur Studien mit kleinen Fallzahlen vor, in denen bei ca. 25% der Patienten Mikrometastasen bei der SN-Biopsy gesichert wurden

(Schmalbach et al., 2005; Civantos et al., 2006). Das Vorkommen scheint die Prognose zu verschlechtern (Becker et al., 2008b).



Abbildung: 4

68-jährige Patientin mit Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) an der rechten Wange.

1.2.10 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen des Merkelzell-Karzinoms umfassen Hauttumoren wie z.B. Basalzell-Karzinom und Malignes Melanom, Hautmetastasen von Tumoren innerer Organe und Lymphome (Goepfert et al., 1984; Moll I et al., 2006). Zur Differenzierung des Merkelzell-Karzinoms vom kleinzelligen Bronchialkarzinom werden CK 20 und Neurofilament, die nur vom Merkelzell-Karzinom exprimiert werden (Battifora et al., 1986) und der Thyroideale Transkriptionsfaktor-1 (TTF-1) verwendet, der ausschließlich vom kleinzelligen Bronchialkarzinom gebildet wird (Bobos et al., 2006). Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber dem kleinzelligen malignen Lymphom besitzt das LCA entscheidende Bedeutung: im Gegensatz zum Merkelzell-Karzinom wird LCA beim Lymphom exprimiert (Battifora et al., 1986), wohingegen die Merkelzell-Marker (CK20, NSE, Neurofilament, CgA) beim malignen Lymphom negativ sind (Battifora et al., 1986). Die Unterscheidung vom kleinzelligen Malignen Melanom erfolgt durch Negativität für CK20, NSE, Neurofilament und CgA und Positivität für Vimentin und HMB 45.

1.2.11 Koinzidenz mit anderen Tumoren

Das Auftreten eines Merkelzellkarzinoms wurde zusammen mit verschiedenen anderen Tumoren beobachtet, unter anderem mit Plattenepithel-Karzinomen des Kopfes und Halses, mit Basalzell-Karzinomen, mit malignen hämatologischen Erkrankungen wie Leukämien, mit Mamma- und Ovarial-Karzinomen (Kurul et al., 2000; Brenner et al., 2001). Dabei spielt die Immunsuppression als pathogenetischer Faktor des Merkelzell-Karzinoms wohl die entscheidende Rolle bei der Entstehung der Zweitneoplasien (Becker et al., 2008b). Im Vergleich treten bei Patienten mit anderen Hauttumoren, z.B. dem Malignen Melanom wesentlich seltener Zweitneoplasien auf (Brenner et al., 2001). Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Signalkaskade des Zellzyklus durch verschiedene Faktoren inaktiviert wird, wobei u.a. auch Tumorsuppressorgene wie p53 betroffen wären (Becker et al., 2008b). So könnte auch das kürzlich im Merkelzell-Karzinom nachgewiesene Polyomavirus, das seine DNA ins Wirtsgenom integrieren kann, darauf Einfluss haben (Feng et al., 2008). Es ist denkbar, dass durch virale Stimulation des Zellzyklus das onkogene Potential des Polyomavirus entsteht, das bei

immunsupprimierten Patienten die Tumorentstehung induzieren kann (Becker et al., 2008b). Das gehäufte Auftreten des Merkelzell-Karzinoms bei immunsupprimierten Patienten unterstützt die Vermutung der viralen Ätiologie (zur Hausen, 2008) im Gegensatz zu anderen Tumoren (Becker et al., 2008c).

1.2.12 Therapie

Die Therapie des Merkelzell-Karzinoms richtet sich in erster Linie nach dem Stadium der Erkrankung (Haag et al., 1995) (Stadieneinteilung siehe 1.2.7., Staging siehe 1.2.8.).

In **Stadium I (a und b)** sollten eine lokale Tumorexzision mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm und eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erfolgen (Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991; Shaw et al., 1991; Weisser et al., 2007; Becker et al., 2008a) (Becker et al., 2008b). Bei der Lokalexzision des Tumors sollten die Schnittränder wegen der hohen Lokalrezidivrate auf Tumorfreiheit kontrolliert werden. Falls eine ausgedehnte Exzision nicht möglich ist, sollte die mikrographische Chirurgie zum Einsatz kommen und eine postoperative Radiatio erfolgen (Helmbold et al., 2001; Becker et al., 2008a). Eine routinemäßige Lymphadenektomie wird heute aufgrund der postoperativen Komplikationen nicht mehr generell empfohlen (Ratner et al., 1993). Sinnvoll erscheint es, eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchzuführen und erst bei Nachweis einer Mikrometastasierung eine therapeutische Lymphadenektomie vorzunehmen (Hill et al., 1999).

Eine postoperative Radiatio der Tumorregion und des Lymphabflussgebietes wird generell empfohlen (Yiengpruksawan et al., 1991; Gillenwater et al., 2001; Krasagakis et al., 2003). Der Stellenwert einer Strahlentherapie ergibt sich aus der hohen Radiosensitivität des Merkelzell-Karzinoms (Ashby et al., 1989; Morrison et al., 1990; Meeuwissen et al., 1995). In verschiedenen Studien wird eine erhöhte Rezidivrate bei Patienten beschrieben, die keine adjuvante postoperative Radiatio erhielten (Morrison et al., 1990; Meeuwissen et al., 1995; Suntharalingam et al., 1995; Smith et al., 1995; Gillenwater et al., 2001). Die adjuvante Strahlentherapie sollte mit einem großzügigen Sicherheitsabstand (3 cm) um die ehemalige Tumorregion erfolgen und die regionären Lymphknotenstationen miteinbeziehen (Meeuwissen et al., 1995; Eich et al., 2002; Becker et al., 2008a). Die lokale Kontrolle des Merkelzell-Karzinoms in Stadium 2 a und b wird durch adjuvante Strahlentherapie von 50-60 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy

fünf Mal wöchentlich verbessert und die Rezidivrate gesenkt (Becker et al., 2008a), allerdings sprechen nicht alle Patienten auf die Strahlentherapie an (Brown et al., 1995; Meeuwissen et al., 1995). Auch bei Patienten, bei denen der chirurgische Sicherheitsabstand unsicher war oder die Tumorränder nicht entfernt werden konnten, wird die Lokalrezidivrate gesenkt (Morrison et al., 1990; Yiengprukswan et al., 1991; Shaw et al., 1991; Wilder et al., 1991; Fenig et al., 1997; Ott et al., 1997; Gillenwater et al., 2001; Eich et al., 2002; Boyer et al., 2002). Bei inoperablen Tumoren des Stadium 2 b wird eine Dosiserhöhung auf 70 Gy empfohlen (Ott et al., 1999).

In **Stadium 2** sollte zusätzlich eine radikale Lymphadenektomie erfolgen. Auch für Lokalrezidive gilt die chirurgische Exzision als die erste Therapie (Goepfert et al., 1984; Hitchcock et al., 1988). Eine postoperative Radiatio des Lymphabflussgebietes der ehemaligen Tumorregion wird oft im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte empfohlen (Bichakjian et al., 2007; Becker et al., 2008a).

In **Stadium 3** wird zur Therapie von Fernmetastasen meistens eine Chemotherapie angewandt, die auch noch durch eine Radiatio ergänzt werden kann (Becker et al., 2008a).

In der Regel werden im Rahmen der Chemotherapie beim Merkelzell-Karzinom ähnliche Kombinationen wie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom verwendet, z.B. Etoposid, Cisplatin oder Cyclophosphamid (Medina-Franco et al., 2001; Fenig et al., 2000; Gollard et al., 2000; Krasagakis et al., 2003; Poulsen et al., 2003; Lehrer et al., 2004). Die Bedeutung einer systemischen Chemotherapie im Behandlungskonzept ergibt sich aus der Tatsache, dass das Merkelzell-Karzinom als neuroendokriner Tumor eine hohe Chemosensitivität aufweist (Goessling et al., 2002; Hohaus et al., 2003). Dennoch konnten unter adjuvanter Chemotherapie keine Verlängerung der Rezidivfreiheit oder der Überlebenszeit belegt werden (Smith et al., 2000; Lehrer et al., 2004), eine Heilung durch Chemotherapie ist bisher nicht bewiesen (Hohaus et al., 2003). Die palliative Chemotherapie stellt vor allem bei großflächigen, inoperablen Tumoren und Fernmetastasen eine Option dar (Raaf et al., 1986; Fenig et al., 1993). Dabei werden in einem hohen Prozentsatz (bei über 60%) Remissionen beobachtet, die aber in der Regel nur von kurzer Dauer sind und keine Heilungsaussicht bieten (Wynne et al., 1998; Feun et al., 1988). Eingesetzt werden unter anderem Chemotherapeutika wie Carboplatin, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Ifosfamid, Epirubicin, Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid und Vincaalkaloide (Kearsley et al., 1993; Lawenda et al., 2001). Wegen der nur kurzen Remissionsdauer, keiner gesicherten Verlängerung der

Überlebenszeit und einer Häufung chemotherapiebedingter letaler Nebenwirkungen aufgrund von Lebensalter und Allgemeinzustand der Patienten, hat sich die Chemotherapie nicht als Bestandteil der adjuvanten Therapie des Merkelzell-Karzinoms etabliert (Goessling et al., 2002). Eine Chemotherapie sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung als palliative Therapie angewandt werden (Feun et al., 1988). Eine mögliche Alternative könnte dabei eine niedrig dosierte orale Therapie mit Etoposid darstellen (Fenig et al., 2000).

1.2.12.1 Neue Therapieansätze

Immuntherapeutische Ansätze mit TNF-alpha zur Perfusion von Extremitäten, INF-alpha s.c. und INF-gamma sind in Einzelfallpublikationen beschrieben (Durand et al., 1991; Ito et al., 1989). Eine erfolgreiche Tumorrückbildung metastasierter Merkelzell-Karzinome unter Behandlung mit dem Somatostatinanalogon Octreotid, welches durch eine Stimulation der Somatostatinrezeptoren im Merkelzell-Karzinom das Tumorwachstum hemmt, wurde beschrieben (Kau et al., 1994; Cirillo et al., 1997).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass primäre Merkelzell-Karzinome oder Lokalrezidive immer mittels chirurgischer Therapie und adjuvanter Radiotherapie der Tumorregion und regionären Lymphabflussregion behandelt werden sollten (Lehrer et al., 2004).

1.2.13 Nachsorge

Gesicherte Empfehlungen zur Nachsorge des Merkelzell-Karzinoms sind bisher nicht durch Studienergebnisse belegt.

Im ersten postoperativen Jahr sollte die Wiedervorstellung zur klinischen Kontrolluntersuchung in der Regel engmaschig alle 4 bis 6 Wochen erfolgen, da eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Lokalrezidiven oder Lymphknotenmetastasen besteht (Meland et al., 1986; Becker et al., 2008a). Anschließend kann die Wiedervorstellung im Abstand von 3 Monaten für die nächsten 2 Jahre, später halbjährlich erfolgen (Meland et al., 1986; Becker et al., 2008a). Die Nachsorge sollte den Leitlinien zufolge mindestens einen Zeitraum von 5 Jahren

umfassen (Becker et al., 2008a). Meist bilden sich regionale Metastasen 7 bis 8 Monate (Goepfert et al., 1984; Yiengpruksawan et al., 1991), Fernmetastasen 18 Monaten nach Erstdiagnostik aus (Pitale et al., 1992). Die klinische Untersuchung sollte durch apparative Untersuchungen zur Metastasensuche ergänzt werden, bestehend aus einer Lymphknotenultraschalluntersuchung (insbesondere regionäre Lymphknotenstationen), sowie einmal im Jahr einer Abdomenultraschalluntersuchung und einer Röntgenaufnahme des Thorax (Becker et al., 2008a).

Bei Patienten mit Metastasen eignet sich die Bestimmung von NSE im Serum zur Verlaufskontrolle (Giannone et al., 1985; Plowman, 1989).



Abbildung: 5

68-jähriger Patient mit Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) vom kleinzelligen Typ am oberen Rücken rechts. Aspekt: derbe, infiltrierende Veränderung mit zentraler tumoröser Verdickung, 8,5cm Durchmesser. Eine Lymphknotenmetastase in der rechten Axilla und NNR-Filiale.

Symptome: seit 1 Jahr knotige, schmerzlose Hautveränderung auf dem Rücken, Konzentrationsstörungen.

Nach 4 Monaten multiple Fernmetastasen in Leber, Skelett, Haut, Lunge und intraspinal. Der Patient verstarb 14 Monate nach Therapiebeginn.

1.2.14 Prognose

Prognostisch relevante Parameter nach Shaw und Rumball sind: Tumorstadium bei Erstmanifestation (lokoregionale oder Fernmetastasen, Tumorgroße), Lokalisation des Primärtumors (Extremitäten oder Kopf/Hals/Rumpf), Geschlecht, Lebensalter bei Manifestation (unter oder über 60 Jahre), histologischer Subtyp und Mitoserate (Shaw und Rumball, 1991). Eine besonders schlechte Prognose haben: bei Erstdiagnose bereits metastasierte oder in lymphatisches Gewebe infiltrierte Tumoren, Tumoren > 2 cm Durchmesser, Tumoren mit Lokalisation im Kopf-, Hals- und insbesondere Stammbereich, Tumoren mit hoher Mitoserate, Tumoren vom kleinzelligen histologischen Typ, außerdem Patienten mit Lokalrezidiv, männlichem Geschlecht, jüngerem Lebensalter (unter 60 Jahre) (Shaw und Rumball, 1991; Skelton et al., 1997; Fenig et al., 1997). Entsprechende Primärtumoren werden auch als „High-Risk-Tumor“ bezeichnet (Helmbold et al., 2001). Klinisch hat der trabekuläre Subtyp die beste und der kleinzellige Subtyp die schlechteste Prognose (Moll I et al., 2006). Insgesamt wird eine Entwicklung von Metastasen bei

53-82% aller Patienten mit Merkelzell-Karzinomen beschrieben (Wong et al., 1998). Ungefähr 26-40% entwickeln Lokalrezidive, 50-55% Lymphknotenmetastasen und 28-36% Fernmetastasen (Raaf, 1986; Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991), wobei Patienten mit Fernmetastasen eine verminderte Überlebenszeit haben (Skelton et al., 1997). 25-35% versterben infolge des Merkelzell-Karzinoms (Hitchcock et al., 1988), dies gilt auch bei multimodaler Therapie. Allerdings existieren diskrepante Angaben bezüglich der Überlebensraten. So werden 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 31 und 57% angegeben (O'Connor et al., 1996; Bischof et al., 1999; Medina-Franco et al., 2001). Yiengpruksawan et al. beschreiben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% (Yiengpruksawan, et al., 1991), Becker et al. in einer Übersichtsarbeit eine von 75% (Becker et al., 2008b).

1.3 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Merkelzellkarzinom ist ein sehr seltenes, neuroendokrines, primär dermal gelegenes, hochmalignes Karzinom. Nach Schätzungen treten in Deutschland ca. 200-300 Neuerkrankungen pro Jahr auf, bei einer zunehmenden Inzidenz von 0,4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr (Hodgson et al., 2005; Becker et al., 2008a). Aufgrund der geringen Inzidenz des Merkelzell-Karzinoms enthalten die meisten veröffentlichten Datenreihen nur eine geringe Anzahl von Patienten.

Da Studien mit großen Fallzahlen weitgehend fehlen und auch die Tumorregister aufgrund der unspezifischen Verschlüsselung als "C44.9 – Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet" keine exakten Angaben liefern, besitzt eine Erfassung von Inzidenz und Prävalenz aus den Fallzahlen regionaler dermatologischer Zentren große Bedeutung. Aufgrund des seltenen Auftretens des Merkelzell-Karzinoms, seiner uncharakteristischen klinischen Merkmale und der schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber häufigeren Hauttumoren und Metastasen, sind späte Diagnosestellung im Krankheitsverlauf und Fehldiagnosen möglich.

In der hier vorgelegten Studie wird ein Kollektiv von insgesamt 52 Patienten analysiert, die in einem Zeitraum zwischen 1993 bis Februar 2006 im Großraum Hamburg am Merkelzell-Karzinom erkrankt sind. Dabei befanden sich 27 Patienten in den dermatologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, 12 Patienten im AK St. Georg und 13 der 52 Patienten im Elbe Klinikum Buxtehude in dermatologischer Behandlung.

Die Patientenakten aus diesen drei regionalen Zentren wurden retrospektiv aufgearbeitet zur Erfassung von Daten über Symptomatik, klinisches Erscheinungsbild, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Verlauf der Erkrankung. Es erfolgte eine Abschätzung der Inzidenz im Großraum Hamburg in den Jahren 1993-2005 und ein Vergleich der Daten mit der aktuellen Literatur.

2. Material und Methoden

2.1 Material

- Die Patientenakten der dokumentierten Fälle von Merkelzell-Karzinomen der dermatologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, des AK St. Georgs und des Elbe Klinikums Buxtehude wurden retrospektiv begutachtet
- Zur Erstellung einer Liste der zusammengetragenen relevanten Parameter wurde das Programm Microsoft Excel verwendet
- Microsoft Excel wurde zur Erstellung von Diagrammen und Tabellen verwendet
- Mittels Microsoft Excel wurden Datenauswertungen und Berechnungen durchgeführt
- Das Programm SPSS wurde zur Erstellung einer Tabelle des rezidivfreien Überlebens und einer Überlebenskurve bezüglich des rezidivfreien Überlebens verwendet

2.2 Methoden

- Ausführliche Literaturrecherche der englisch- und deutschsprachigen Literatur
- Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Erstellung und Auswertung der Überlebenskurve bezüglich des rezidivfreien Überlebens verwendet
- Der Exakte Test nach Fisher und das Risikomaß für retrospektive Studien Odds Ratio wurde zum Vergleich der Parameter und der Ergebnisse angewandt
- Die Signifikanz wurde durch die Errechnung von χ^2 und p bestimmt. p ist signifikant, wenn $p < 0,05$. Wenn p signifikant ist, spricht dies gegen die H_0 -Hypothese, die eine Zufälligkeit der Ergebnisse beschreibt und für die aufgestellte H_1 -Hypothese. Auf eine Adjustierung wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet, da bei der geringen Fallzahl ansonsten die Teststärke zu gering wäre. Es handelt sich bei dieser Arbeit somit um einen explorativen Ansatz.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle relevanten Daten der am Merkelzell-Karzinom erkrankten Patienten, die durch die jeweiligen Krankenhäuser dokumentiert

worden waren, in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst, verglichen und statistisch ausgewertet. Fehlende Informationen wurden bei Patienten des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf im persönlichen Gespräch erfragt. Protokolliert wurden folgende Parameter:

Geburtsdatum
Geschlecht
Rasse
Herkunft
Hauttyp (1-4)
Familienanamnese
Lichtanamnese (UV-Exposition / Sonnenbrände in der Kindheit)
Begleitmedikation
Begleitkrankheiten
HIV
Erkrankungsalter
Lokalisation des Primarius (Kopf, Hals / Rumpf / Gesäß / Obere Extremität / Untere Extremität)
Ulzeriert / Nicht ulzeriert
Aussehen des Primarius
Größe des Primarius (x cm / < 2 cm / > 2 cm)
Metastasenhistorie
Erstsymptome
Klinik im Verlauf
Histologie
Labor (CRP / LDH)
Therapie (OP / Sentinel-OP / Radiatio)
OP-Sicherheitsabstand (PEX, NEX)
Nachsorgeschema
Rezidivfreies Überleben
Lokalrezidiv
Rezidiv nach x Jahren
Überlebenszeit in Jahren
Überleben nach Auftreten von Fernmetastasen
Follow-up-Zeit

Tabelle: 2

Relevante Parameter, zu denen die Daten der am Merkelzell-Karzinom erkrankten Patienten retrospektiv erhoben, in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst, verglichen und statistisch ausgewertet wurden

Insgesamt konnten 52 Patienten mit Merkelzell-Karzinom statistisch erfasst werden.

Die Studie umfasst den Zeitraum von Februar 1993 bis Februar 2006.

3. Ergebnisse

3.1. Inzidenz

In der retrospektiven Studie wurden alle Patienten in der Zeit von Februar 1993 bis Februar 2006 erfasst, die im Raum Hamburg in den drei größten Hautkliniken mit einem Merkelzell-Karzinom therapiert wurden. Es handelte sich dabei um insgesamt 52 Patienten in diesen 14 Jahren. Die folgende Tabelle gibt die Anzahl der erkrankten Patienten in den einzelnen Jahren wieder:

Jahre	Anzahl der erkrankten Patienten	Prozentuale Verteilung
1993	1	1,96%
1994	0	0%
1995	1	1,96%
1996	1	1,96%
1997	0	0%
1998	1	1,96%
1999	0	0%
2000	7	13,73%
2001	8	15,69%
2002	9	17,65%
2003	7	13,73%
2004	8	15,69%
2005	7	13,73%
2006	1	1,96%
Total	51	100%
Nicht bekannt	1	

Tabelle: 3

Anzahl und prozentuale Verteilung der erkrankten Patienten von 1993 bis 2006 im Großraum Hamburg

Das entspricht einer Inzidenz von 0,06/100.000 in den Jahren 1993, 1995, 1996 und 1998 in Hamburg (die Einwohnerzahl betrug damals ca. 1,7 Mio. Einwohner). Im Jahr 2000 errechnet sich eine Inzidenz von 0,4/100.000 Einwohner in Hamburg. Im Jahr 2001, 2002 und 2004 liegt die Inzidenz bei 0,5/100.000, in den Jahren 2003 und 2005 wieder bei 0,4/100.000 Einwohner. Das Jahr 2006 ist nicht repräsentativ, weil in diesem nur ein Patient erfasst wurde.

3.2. Geschlecht

24 der 52 Patienten (46,2%) sind männlichen, 28 der 52 Patienten (53,9%) weiblichen Geschlechts.

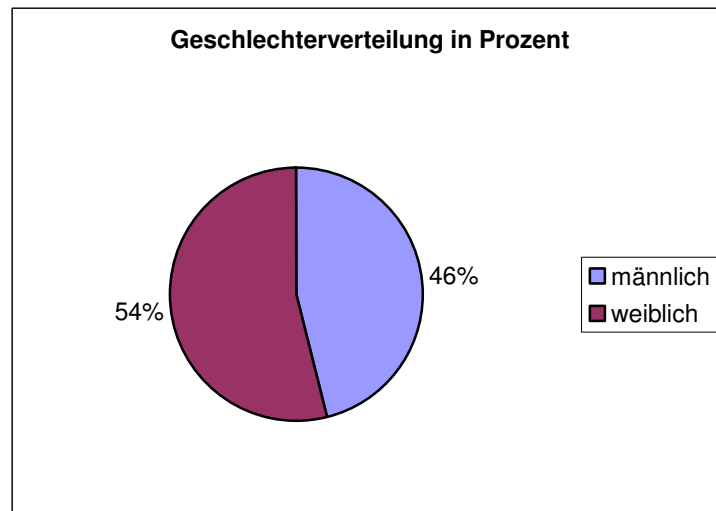


Abbildung: 6

n=52

3.3. Geburtsort

Von 26 der 52 Patienten ist der Geburtsort nicht bekannt, sie wohnen aber alle seit vielen Jahren im Raum Hamburg.

Von den 26 Patienten, die ihren Geburtsort angaben, sind 23 Patienten (88,5%) in Deutschland geboren, 10 davon (43,5%) in Hamburg. 3 Patienten (11,5%) wurden in Russland geboren.

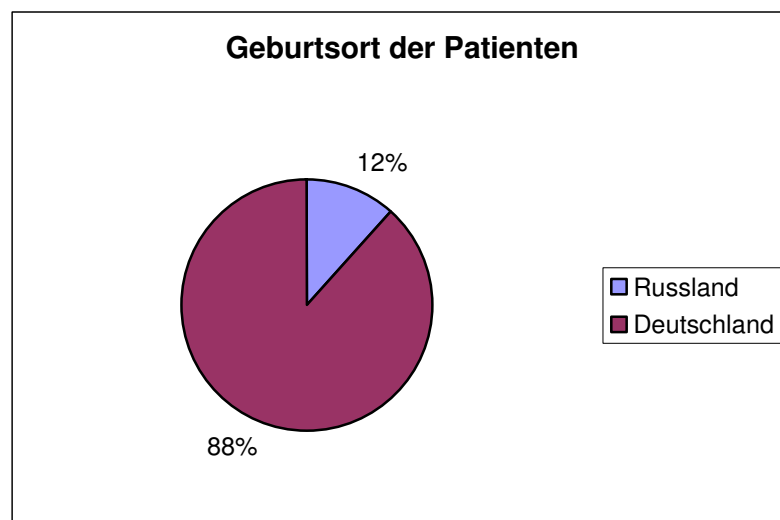


Abbildung: 7

n=26

3.4. Hauttyp

Bei 28 der 52 Patienten war der Hauttyp angegeben.

Hauttyp	Patienten	Prozent
1	3	10,7%
2	18	64,3%
3	7	25%
4	0	0%
Total	28	100%

Tabelle: 4

Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten je Hauttyp

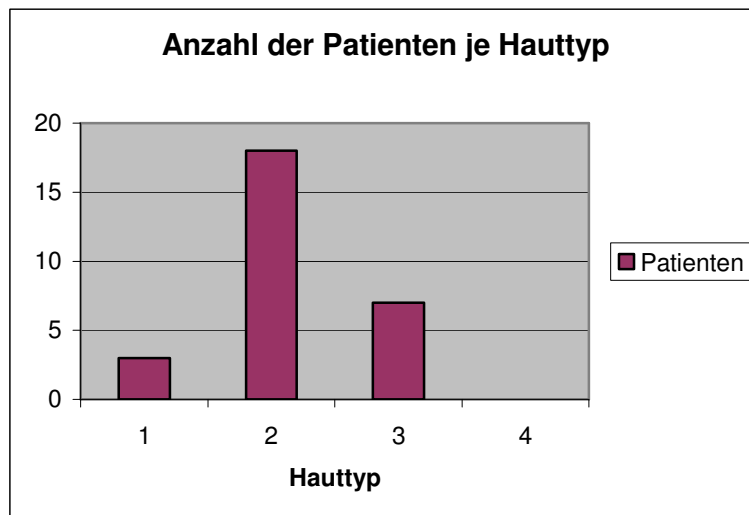


Abbildung: 8

n=28

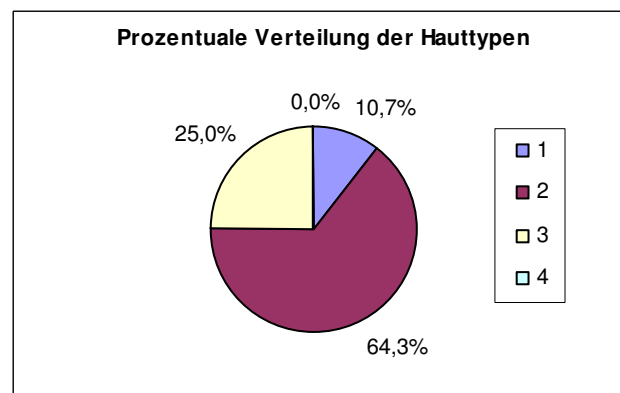


Abbildung: 9

n=28

Es zeigt sich deutlich, dass die meisten Patienten (75%) einen hellen Hauttyp besitzen.

3.5. Familienanamnese

Die Familienanamnese ist bei 28 der 52 Patienten bekannt.

Bei 15 dieser Patienten (53,6%) war die Karzinomanamnese positiv, bei 14 davon handelte es sich um Verwandte ersten Grades, zwei von diesen (7,1%) mit malignen Erkrankungen der Haut.

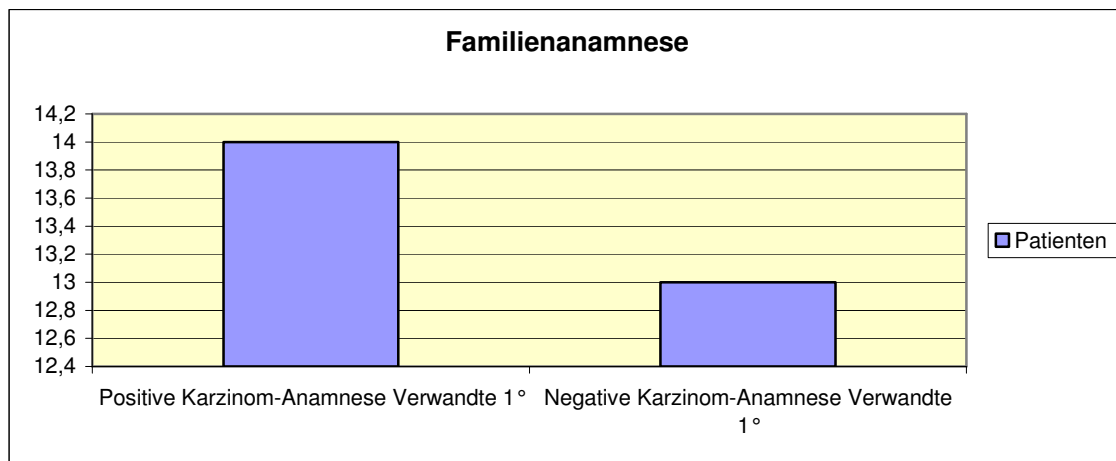


Abbildung: 10

Anamnese der Verwandten ersten Grades in Bezug auf maligne Erkrankungen.

n=28

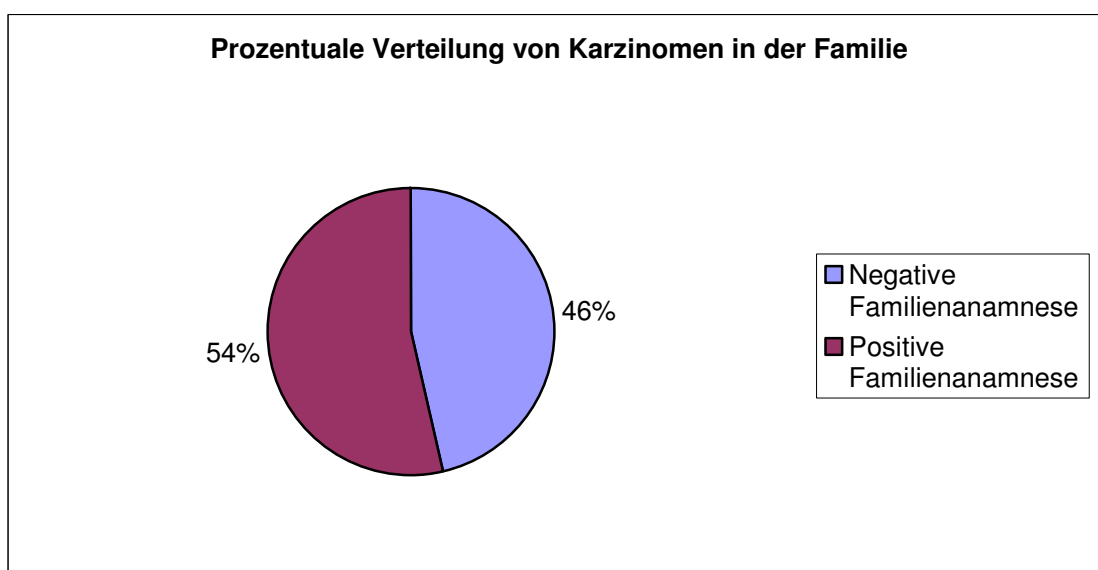


Abbildung: 11

Prozentuales Vorkommen maligner Erkrankungen in der Familie

n=28

3.6. Lokalisation des Primärtumors

Bei einem der insgesamt 52 Patienten ist die Lokalisation des Primarius nicht bekannt, es wird also im Folgenden von 51 Patienten ausgegangen.

Die primäre Tumormanifestation fand sich am häufigsten im Kopfbereich: 22 der 51 Patienten (43,1%) entwickelten dort ihr erstes Merkelzell-Karzinom. Bei 18 dieser 22 Patienten bildete sich das Karzinom im Gesichtsbereich aus (bei 6 an der Wange, bei 4 an der Nase, bei 4 auf der Stirn, bei 2 an der Schläfe und bei 2 am Oberlid). Ein Karzinom im Bereich des Capillitiums bildete sich bei 4 der 22 Patienten aus. Bei 14 der 51 Patienten (27,5%) entwickelten sich Merkelzell-Karzinome im Bereich der oberen Extremität (bei 5 am Ellenbogen, bei 4 am Unterarm, bei 3 am Oberarm, bei einem an der Schulter und bei einem am Zeigefinger). Primärtumoren an der unteren Extremität zeigten sich bei 12 der 51 Patienten (23,5%) (bei 5 am Oberschenkel, bei 4 am Unterschenkel und bei 3 am Knie). Bei 2 Patienten (3,9%) war das Gesäß und bei einem Patienten (1,9%) der Rumpf (Rücken) betroffen.

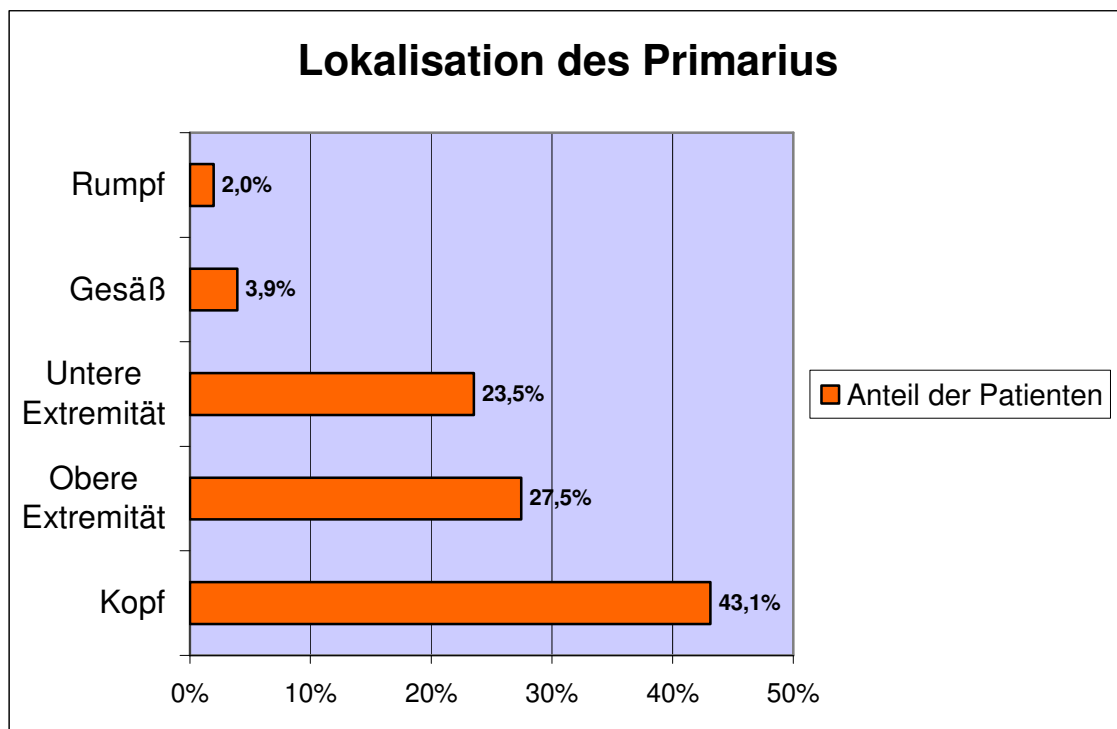


Abbildung: 12

n=51

3.7 UV-Exposition

Keine Angabe zur UV-Exposition machten 30 der 52 Patienten.

Von den übrigen 22 Patienten gaben 17 Patienten (77,3%) an, stark UV-exponiert gewesen zu sein, 2 davon wuchsen auf dem Land auf, 3 der Patienten waren von Beruf Bauer/Bäuerin, vier Patienten reisten viel, z.B. nach Afrika oder Fernost, davon einer aus beruflichen Gründen. Aufgrund dieser Umstände waren sie vermehrt der Sonne ausgesetzt. 2 Patienten besuchten regelmäßig ein Sonnenstudio, 7 (41,2%) gaben an, nie oder nur sehr selten eine Sonnenschutzcreme verwendet zu haben.

5 Patienten (22,7%) gaben an, im Laufe ihres Lebens wenig UV-exponiert gewesen zu sein.

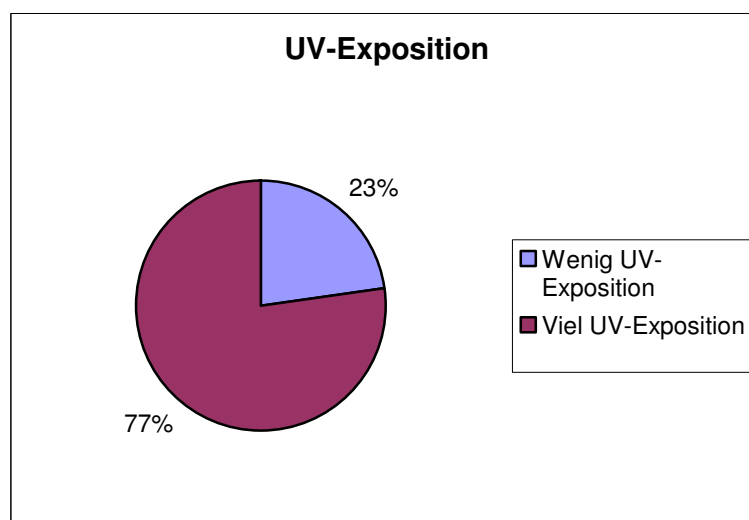


Abbildung: 13

Häufigkeit der UV-Exposition

n=22

Von den 17 stark UV-exponierten Patienten (77,3%), bildeten 15 (88,2%) das Merkelzell-Karzinom in Arealen der Haut aus, die typischerweise der Sonne ausgesetzt sind. So entwickelten 6 Patienten (35,3%) ein Merkelzell-Karzinom im Gesicht, ein Patient (5,9%) am Capillitium occipitale, 6 Patienten (35,3%) an der oberen Extremität, dabei mit einer Ausnahme am Unterarm- oder Ellenbogenbereich.

Die 2 Patienten mit dem Primärtumor an Rücken und an Oberschenkel besuchten regelmäßig 1-2 Mal pro Woche ein Sonnenstudio.

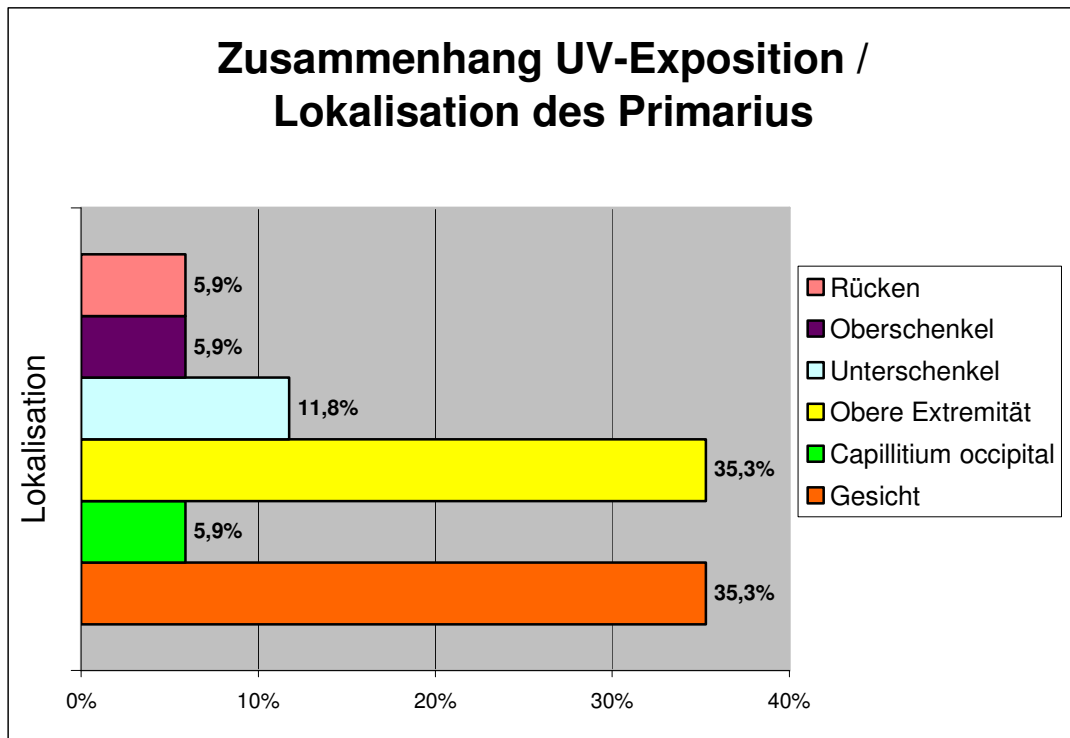


Abbildung: 14

n=17

Die Berechnungen des Zusammenhangs zwischen UV-Exposition und Entstehungsort des Primarius ergaben, dass das Risikomaß Odds Ratio (OR) ein Merkelzell-Karzinom an UV-exponierten Hautarealen zu entwickeln, unter hoher UV-Exposition erheblich steigt. Das Verhältnis der stark UV-exponierten Patienten unter den Erkrankten ist 30 Mal höher (OR=30 bei n=22) als das der Patienten mit nur geringer UV-Exposition. Die H1-Hypothese, starke Sonnenbestrahlung begünstigt das Auftreten von Merkelzell-Karzinomen an besonders UV-exponierten Stellen der Haut, wurde bestätigt (p=0,002).

Die Hypothese, dass Sonnenbrände in der Kindheit die Entstehung eines Merkelzell-Karzinoms fördern könnten, ist sehr verbreitet. Leider lagen nur von 22 der insgesamt 52 Patienten Informationen über die Sonnenexposition in der Kindheit vor. Allerdings berichteten 17 dieser 22 Patienten (77,3%), dass sie sich an viele Sonnenbrände in ihrer Kindheit erinnern könnten und damit vermutlich eine hohe UV-Exposition stattgefunden hat.

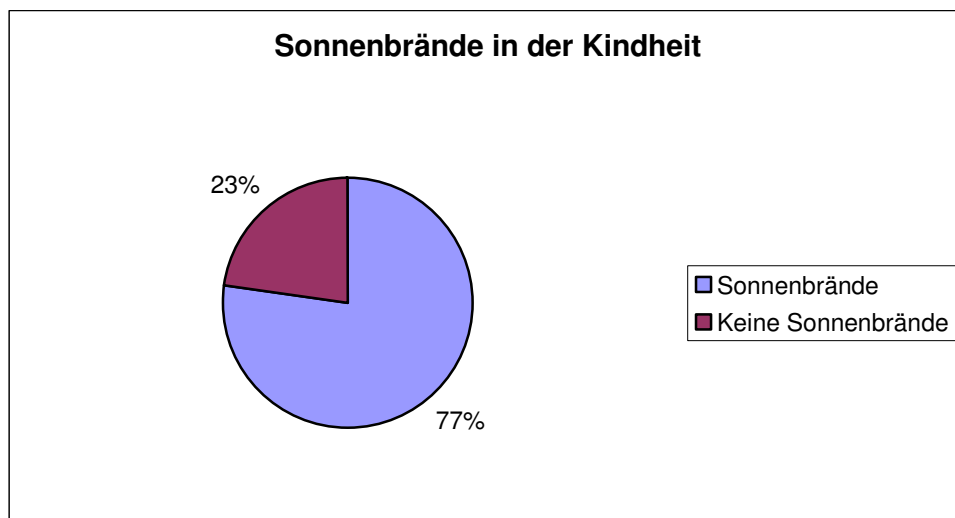


Abbildung: 15

Häufigkeit von Sonnenbränden in der Kindheit

n=22

3.8 Erkrankungsalter

Von den insgesamt 52 Patienten erkrankten 2 Frauen im vierten Lebensjahrzehnt, kein Patient im fünften Lebensjahrzehnt, 6 (5 Männer, 1 Frau) im sechsten Lebensjahrzehnt, 20 (11 Frauen, 9 Männer) im siebten Lebensjahrzehnt, 17 (11 Frauen, 6 Männer) im achten Lebensjahrzehnt und 7 (4 Männer, 3 Frauen) im neunten Lebensjahrzehnt.

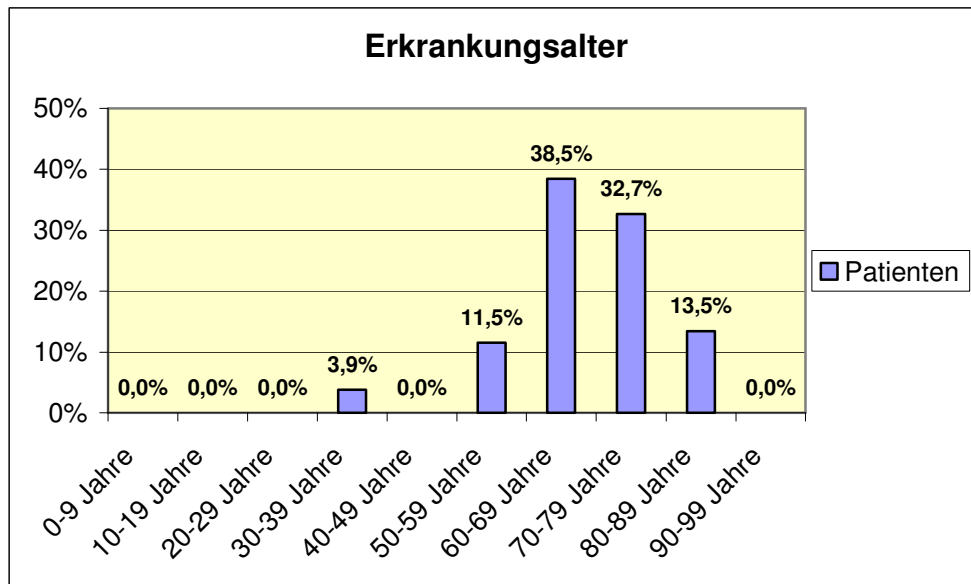


Abbildung: 16

Erkrankungsalter der Patienten geschlechtsunspezifisch, gestaffelt in Dekaden
n=52

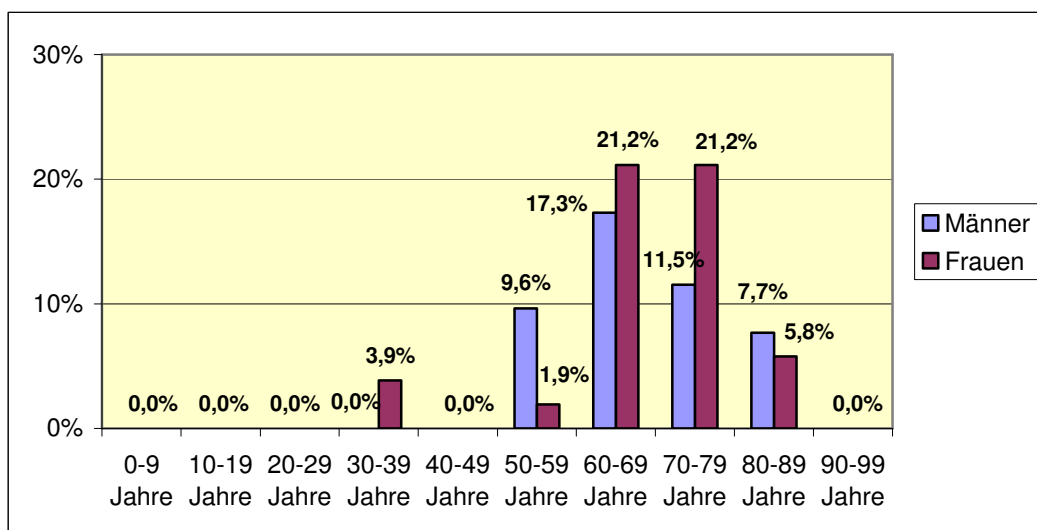


Abbildung: 17

Erkrankungsalter der Patienten, geschlechtsspezifisch, gestaffelt in Dekaden
n=52

Während bei den Frauen ein eindeutiger Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr erkennbar ist, verteilt sich die Erkrankungshäufigkeit bei den Männern auf eine breitere Lebensphase zwischen dem 50. und dem 89. Lebensjahr, wobei aber auch hier ein Gipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt sichtbar ist.

3.9 Begleitkrankheiten

Bei einem der 52 Patienten sind die Begleitkrankheiten nicht bekannt.

39 der 51 Patienten (76,5%) wiesen begleitende Hautkrankheiten neben dem Merkelzell-Karzinom auf.

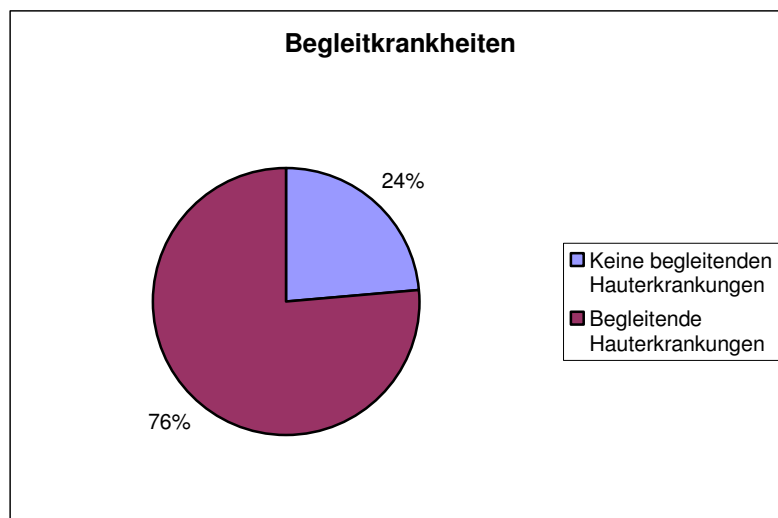


Abbildung: 18

Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne begleitende Hauterkrankungen
n=51

Bei 11 der 39 Patienten mit begleitenden Hauterkrankungen waren diese maligner (28,2%), bei den übrigen 28 benigner (71,8%) Natur.

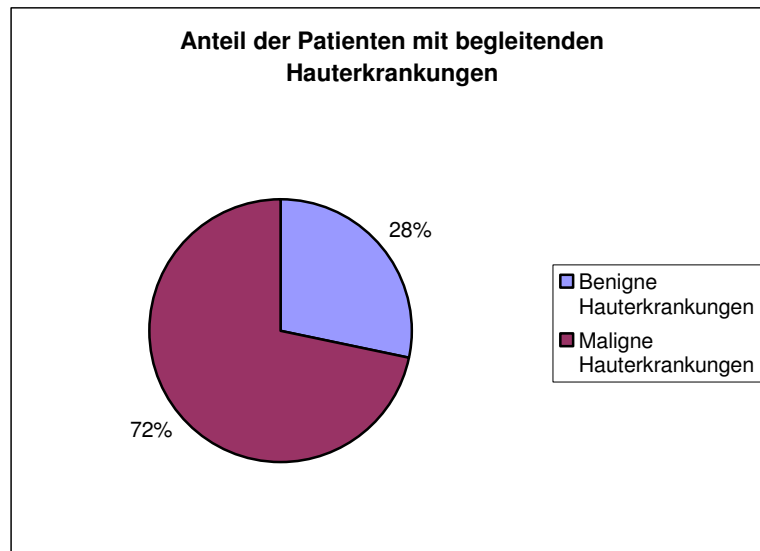


Abbildung: 19

Prozentualer Anteil der Patienten mit malignen oder benignen Hauterkrankungen

n=39

Als maligne Hauterkrankungen traten am häufigsten das Basalzell-Karzinom (bei 6 Patienten), das maligne Melanom (bei 5 Patienten) und das spinozelluläre Karzinom (bei 3 Patienten) auf. Einige Patienten wiesen eine Koinzidenz mehrerer maligner und benigner Hautprozesse auf. Unter den benignen Hauterkrankungen waren am häufigsten aktinische und seborrhoische Keratosen (bei 16 Patienten), diverse atypische Hautveränderung (bei 7 Patienten), Nävus-Zell-Nävi (bei 6 Patienten) und Ekzeme (bei 4 Patienten).

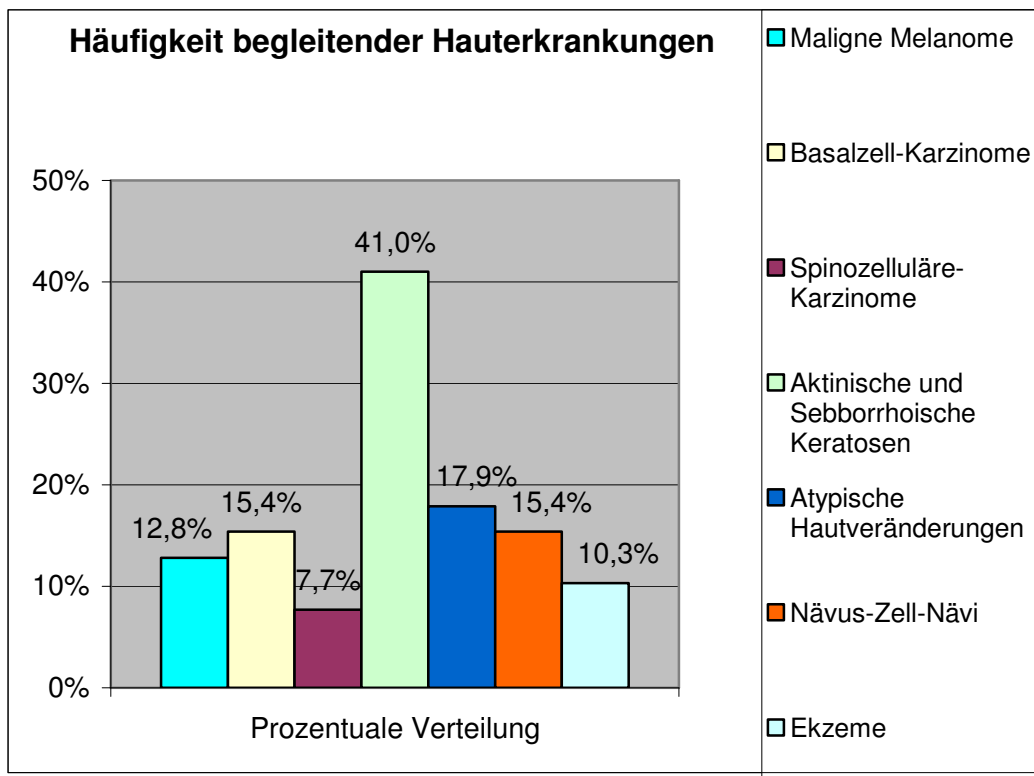


Abbildung: 20

Häufigkeit des Auftretens der einzelnen begleitenden Hauterkrankungen in Prozent

n=39

In der männlichen Patientengruppe fällt auf, dass 6 der 24 Patienten (25%) an einem Prostata-Karzinom erkrankt waren.

3.10 Medikamentenexposition

Von 48 der 52 Patienten liegen Informationen über die Medikation vor.

37 Patienten (77,1%) erklärten, regelmäßig Medikamente einzunehmen, wobei 6 von ihnen (16,2%) mit Immunsuppressiva behandelt wurden, bei 5 Patienten (13,5%) handelte es sich um eine systemische, bei einem (2,7%) um eine lokale immunsuppressive Therapie.

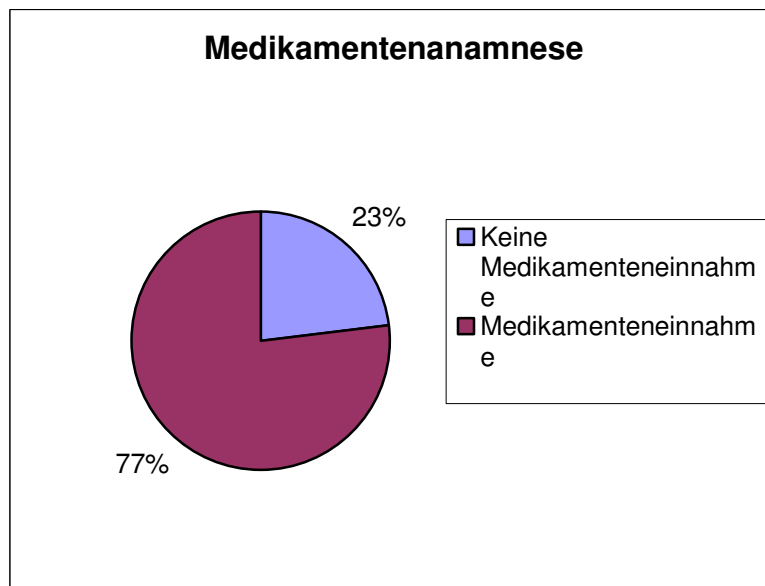


Abbildung: 21

Medikamentenexposition in Prozent

n=48

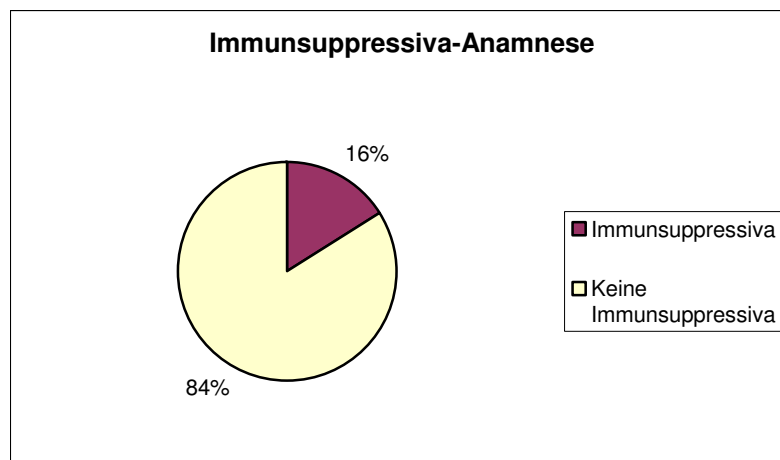


Abbildung: 22

Häufigkeit der immunsuppressiven Therapie in Prozent

n=37

3.11 Histopathologie

Es wurden folgende Wuchsformen des Merkelzell-Karzinoms dokumentiert:

- 1) Makroskopische Wuchsform des Tumors
Ulzerös/nicht-ulzerös wachsend
- 2) Mikroskopischer Typ
 - a) trabekulärer Typ
 - b) intermediärer Typ
 - c) kleinzelliger Typ

Die makroskopische Wuchsform des Merkelzell-Karzinoms war bei 48 der 52 Patienten angegeben. Nicht ulzerös wachsend war der Tumor bei 40 der 48 Patienten (83,3%). Bei den restlichen 8 der 48 Patienten (16,7%) wuchs der Tumor ulzerös.

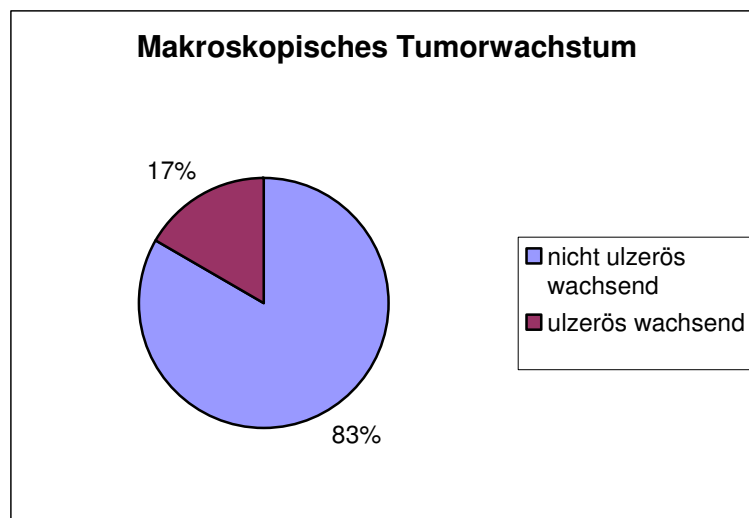


Abbildung: 23

n=48

Bei 24 der 52 Patienten enthielt der Befund lediglich die Diagnose „Merkelzell-Karzinom - hochmaligner kleinzelliger Tumor“, ohne eine weitere Klassifikation in histologische Subtypen.

Histopathologisch bestimmt wurde der mikroskopische Typ bei 28 Patienten, bei 12 davon (42,9%) lautete die Diagnose “Merkelzell-Karzinom vom kleinzelligen Typ“, bei 8 (28,6%) “Merkelzell-Karzinom vom trabekulären Typ“, bei 3 (10,7%) “Merkelzell-Karzinom vom intermediären Typ“ und bei 5 (17,9%) wurde das Vorliegen von mehreren Typen des Merkelzell-Karzinoms gleichzeitig beschrieben.

3.12 Durchmesser des Primärtumors

Der Durchmesser des Merkelzell-Karzinoms ist bei 10 der 52 Patienten nicht angegeben, bei 26 (61,9%) Patienten maß der Primärtumor < 2 cm, bei 16 (38,1%) > 2 cm.

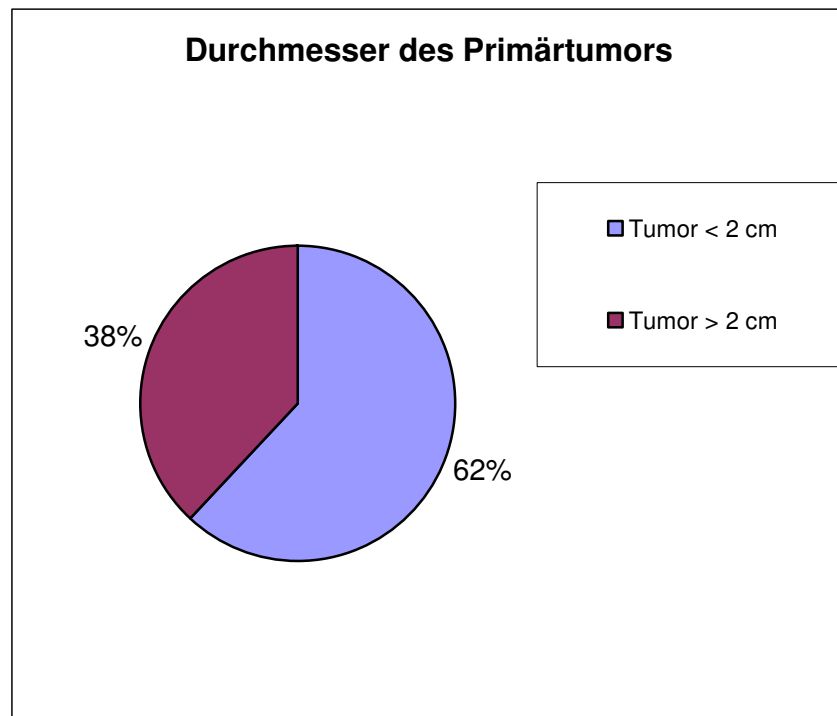


Abbildung: 24

n=28

3.13 Metastasenhistorie

Von 51 der 52 Patienten ist die Metastasenhistorie bekannt.

Keine Metastasen des Merkelzell-Karzinoms wurden bei 31 der 51 Patienten (60,8%) verzeichnet, weder bei Erstdiagnose, noch im Verlauf. Einer dieser Patienten erlitt im Verlauf jedoch ein Lokalrezidiv. Bei den übrigen 20 Patienten (39,2%) metastasierte das Merkelzell-Karzinom.

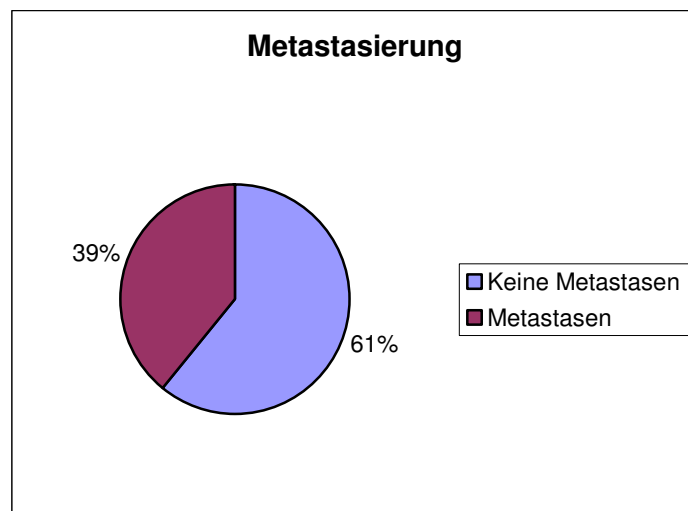


Abbildung: 25

n=51

Von 2 der 20 Patienten (10%) ist der Zeitpunkt der Metastasenbildung nicht bekannt. Bereits bei Erstdiagnose konnten bei 7 Patienten (35%) Metastasen festgestellt werden. Davon lagen bei 4 Patienten positive Sentinel-Lymphknoten vor, alle entwickelten im Verlauf Fernmetastasen. 3 Patienten (42,9%) hatten schon bei Erstdiagnose Fernmetastasen ausgebildet. 8 der Patienten (40%) mit Metastasen bildeten ebenfalls ein Lokalrezidiv des Tumors aus, lediglich ein Patient entwickelte ein isoliertes Lokalrezidiv ohne Metastasen. Bei 11 der 20 Patienten (55%) bildeten sich die Metastasen im Verlauf der Erkrankung. Die Zeiträume des Auftretens der Metastasenbildung werden in der Abbildung 25 dargestellt.

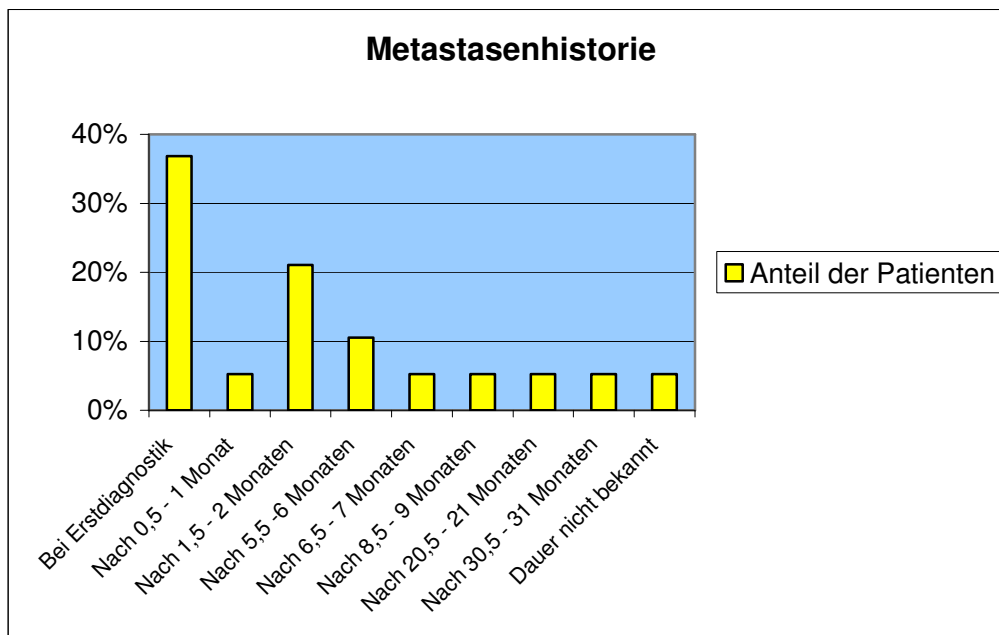


Abbildung: 26

Zeitraum der Metastasenbildung

n=20

Fernmetastasen traten in Milz, Nieren, Nebennierenrinde, Leber, Skelett, Wirbelsäule und Myelon, Schädelkalotte, Lungen, cervikal, mediastinal, intrathorakal, sowie in Darm und Ovarien auf.

Lokalrezidive:

Von 48 Patienten konnten Daten bezüglich der Lokalrezidive erhoben werden. 9 Patienten (18,8%) entwickelten im Krankheitsverlauf Lokalrezidive, 39 Patienten (81,3%) blieben lokalrezidivfrei, 10 von ihnen entwickelten jedoch im Verlauf Metastasen.

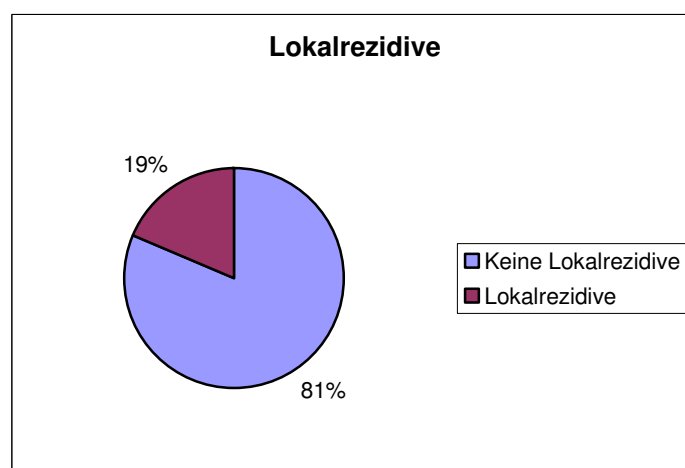


Abbildung: 27

n=48

Zusammenfassung:

Bei 47 der 52 Patienten lagen ausreichend Informationen über die gesamte Erkrankungszeit inklusive Erstdiagnostik vor. Weder Lokalrezidive noch Metastasen traten bei 28 Patienten (59,6%) auf, bei den übrigen 19 Patienten (40,4%) waren Metastasen oder Lokalrezidive dokumentiert. Bei 5 (10,6%) trat das Lokalrezidiv des Merkelzell-Karzinoms zeitgleich oder noch im gleichen Jahr wie die Metastasen auf, bei 2 (4,3%) bis zu einem Jahr nach den Metastasen, bei einem (2,1%) erst nach eineinhalb Jahren.

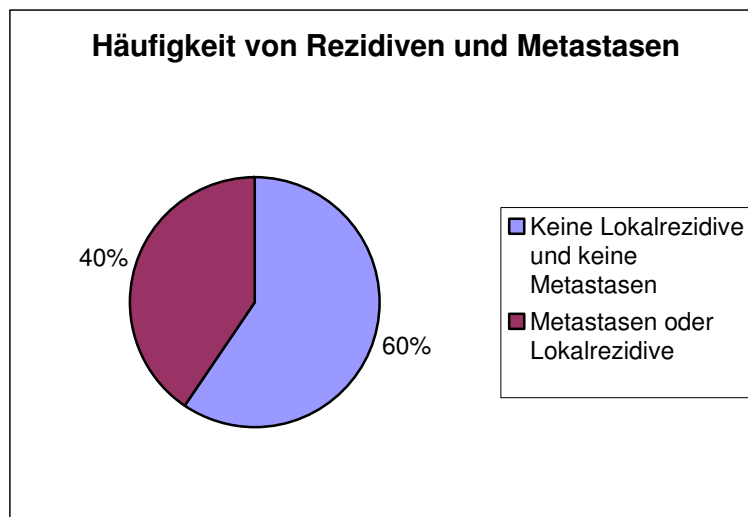


Abbildung: 28

Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen insgesamt,
bei Erstdiagnose und im Verlauf
n=47

3.14 Rezidivfreies Überleben

Als Rezidiv wird jedes Lokalrezidiv, eine regionale Metastase oder eine Fernmetastase bezeichnet.

Da 2 Patienten bei Erstdiagnose ein metastasiertes Merkelzell-Karzinom hatten, im weiteren Krankheitsverlauf aber weder ein Rezidiv noch neue Metastasen ausbildeten, überlebten von der Gesamtgruppe von 47 Patienten 30 (63,8%) rezidivfrei.

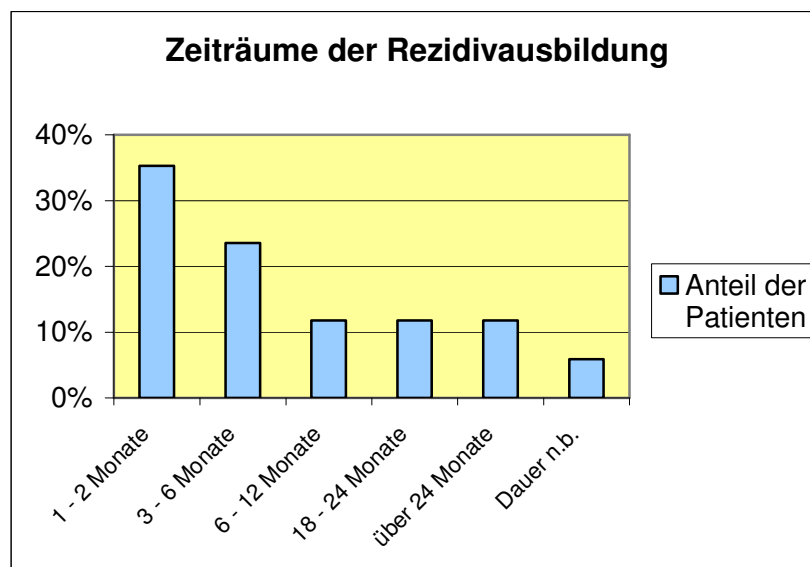


Abbildung: 29

Zeiträume der Rezidivbildung

n=17

Von den 17 Patienten (36,2%) mit Rezidiv trat dieses bei 6 (35,3%) nach 1 bis 2 Monaten, bei 4 (23,5%) nach 3 bis 6 Monaten, bei 2 (11,8%) nach 6 bis 12 Monaten, bei 2 (11,8%) nach 18 bis 24 Monaten und bei 2 (11,8%) nach über 24 Monaten auf.

Die H1-Hypothese, dass es bei einem Merkelzell-Primarius von einer Größe über 2 cm häufiger zu Metastasen als bei einem Primarius unter 2 cm Größe kommt, konnte nicht statistisch signifikant belegt werden ($p=0,2$). Als Risikomaß wurde eine 2,25-Mal höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit bei Primärtumoren von über 2 cm Größe berechnet.

Die H1-Hypothese, dass ein Sicherheitsabstand über 1 cm bei der Exzision des Primarius die Rezidivrate verringert, konnte nicht statistisch signifikant belegt werden ($p=0,3$).

Das rezidivfreie Überleben betrug bei 12 Patienten (70,6%) weniger als 1 Jahr, 2 (11,8%) erkrankten nach weniger als 2 Jahren und 2 (11,8%) nach weniger als 3 Jahren an einem Rezidiv.

3.15 Radiatio

Von 47 Patienten liegen Daten diesbezüglich vor.

32 Patienten (68,1%) erhielten eine regionale Strahlentherapie (2 der Patienten (4,3%) zusätzlich eine Chemotherapie). Ausschließlich die ehemalige Tumorregion wurde bei 13 (27,7%) bestrahlt, zusätzlich das Lymphabflussgebiet bei 17 Patienten (36,2%), bei 11 Patienten war vermerkt, dass mit Sicherheitsabstand bestrahlt wurde. Von den nachbestrahlten Patienten erkrankten 10 Patienten (31,25%) an einem Rezidiv, 5 (15,6%) innerhalb von 6 Monaten. Von den 15 Patienten (31,9%), die keine Radiatio erhielten, erkrankten 7 (46,5%) an einem Rezidiv, 5 (33,3%) innerhalb von 6 Monaten, 8 Patienten (53,3%) entwickelten kein Rezidiv.

Nach Berechnung der Odds Ratio haben Patienten, die keine postoperative Radiatio erhalten, eine 1,75-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken als Patienten, die nachbestrahlt werden. Es ergab sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,31$).

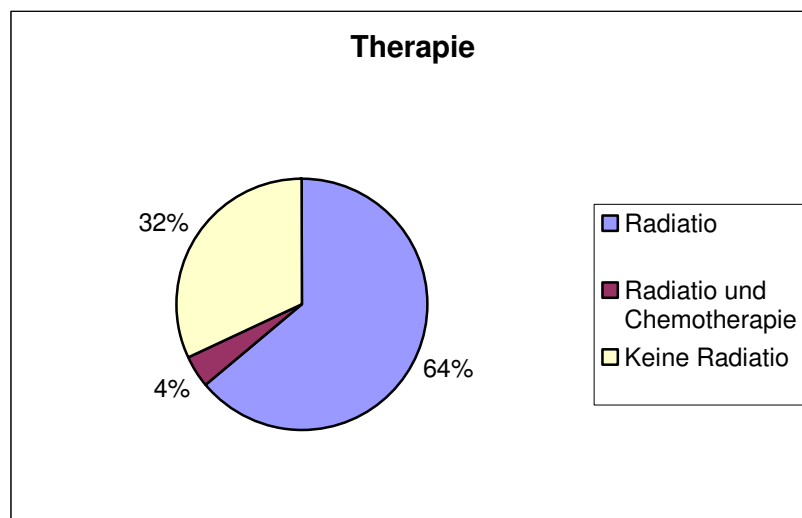


Abbildung: 30

Art der Therapie

n=47

3.16 Nachsorge

Bei 50 Patienten ist die Nachsorge lückenlos dokumentiert. Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen beinhalten in den ersten 2 Jahren eine Vorstellung alle 6 bis 8 Wochen, in den folgenden 2 Jahren alle 3 bis 4 Monate, danach alle 6 Monate. Diese Untersuchungen waren vierteljährlich klinisch und halbjährlich apparativ, später jährlich apparativ. 80% der Patienten kamen regelmäßig zu den Nachsorgeuntersuchungen.

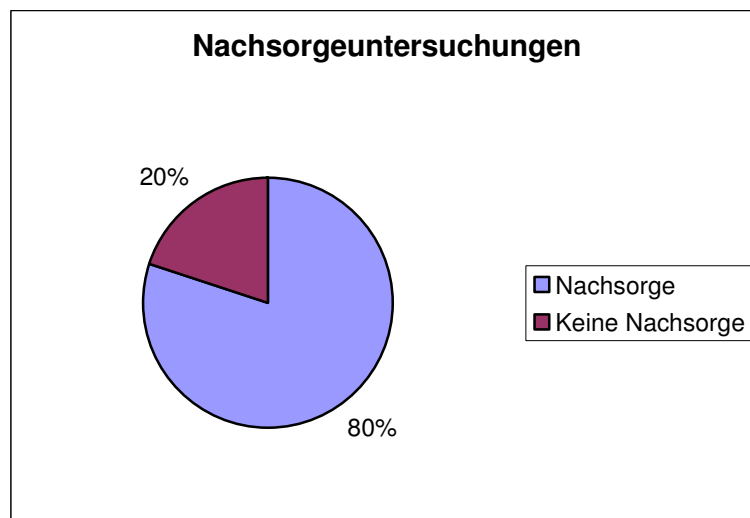


Abbildung: 31

Regelmäßigkeit der Nachsorge

n=50

Von den 10 Patienten, die nicht zur Nachsorge erschienen, erkrankten 6 (60%) an einem Rezidiv, 4 innerhalb eines halben Jahres. Von 3 Patienten ist der weitere Verlauf nicht bekannt. Ein Patient bekam bisher kein Rezidiv.

Von den 40 Patienten, die regelmäßig zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen, entwickelten 30 Patienten (75%) kein Rezidiv. 10 Patienten bildeten ein Rezidiv aus, 5 von ihnen innerhalb eines halben Jahres.

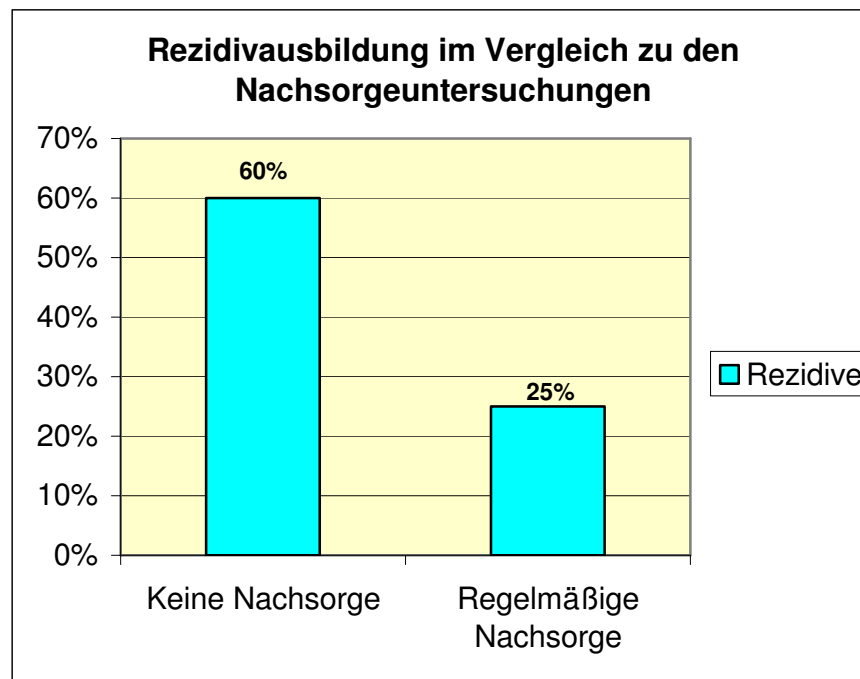


Abbildung: 32

n=46

Die Berechnung der Odds Ratio ergab, dass die Patienten, die nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen, eine um das 18-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, ein Rezidiv zu entwickeln. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen fehlender Nachsorge und Rezidiventwicklung ($p=0,00043$).

3.17 Zusammenhang zwischen Nachsorgeuntersuchungen und Radiatio

Da eine hohe Anzahl der Patienten (60%), die nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen, an Rezidiven erkrankten, wird im Folgenden betrachtet, ob dieselben Patienten auch eine Radiatio der ehemaligen Tumorregion ablehnten, wodurch die hohe Rezidivrate erklärbar würde. Von den 10 Patienten, die keine Nachsorgeuntersuchungen durchführen ließen, erhielten 5 (50%) keine Radiatio. Lediglich bei 2 der 10 Patienten (20%) wurde die Tumorregion nachbestrahlt, bei 3 Patienten (30%) ist nicht bekannt, ob sie eine Radiatio erhielten.

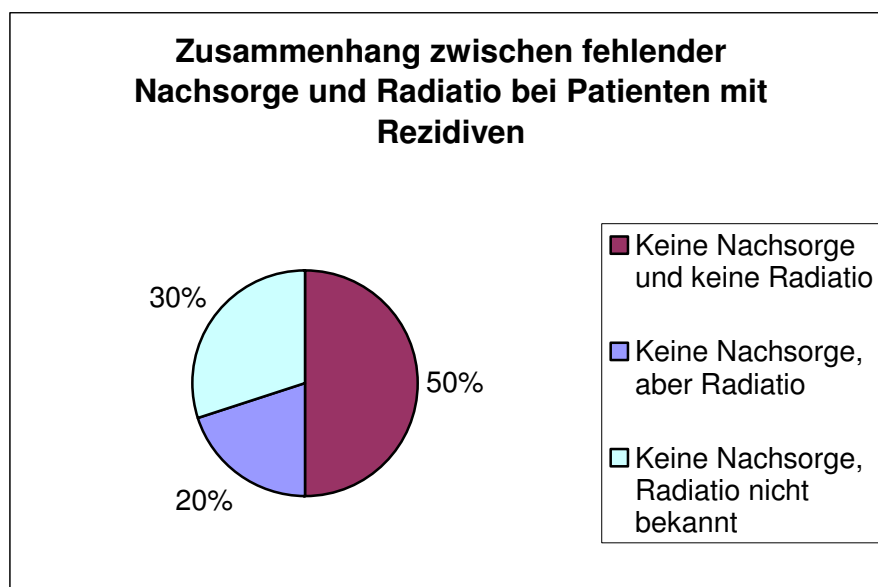


Abbildung: 33

n=10

Von den 40 Patienten, die regelmäßig zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen, erhielten 9 Patienten (22,5%) keine Radiatio, bei 30 Patienten (75%) wurde die Tumorregion nachbestrahlt, bei 1 Patienten ist nicht bekannt, ob eine Radiatio durchgeführt wurde.

3.18 Überlebenszeit

Bis zum Ende der Follow-up-Zeit lebten noch 41 von insgesamt 42 Patienten (97,6%), von 10 Patienten ist nicht bekannt, ob sie nach dem Auftreten von Metastasen überlebt haben. Einer der 42 Patienten (2,38%) verstarb 14 Monate nach der Erstdiagnose.

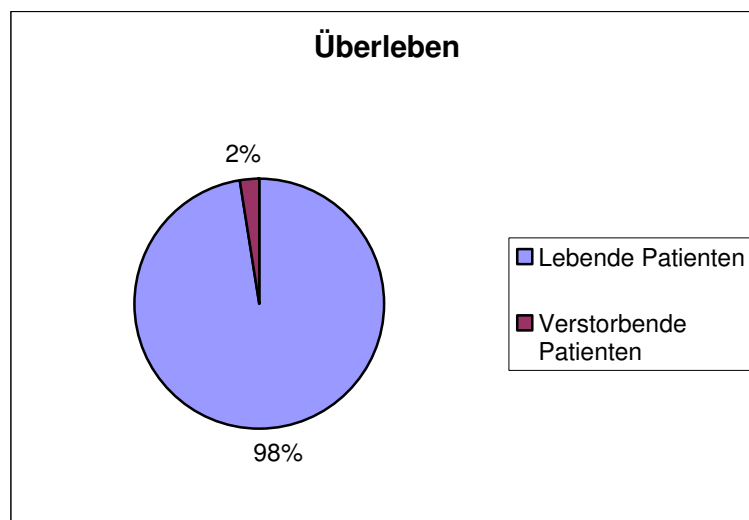


Abbildung: 34

n=47

Insgesamt konnte bei 51 Patienten eine Follow-up-Zeit erfasst werden.

Die folgende Tabelle stellt dar, nach wie vielen Monaten die einzelnen Patienten ihre Rezidive ausgebildet haben, wobei das gesamte rezidivfreie Überleben der Patienten mittels Standardfehler korrigiert ist. Da nur ein Patient verstorben ist, wurde zur Berechnung der Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode das Auftreten von Rezidiven verwendet.

Insgesamt wurde bei 47 der 52 Patienten das rezidivfreie Überleben dokumentiert, bei einem weiteren Patienten ist der Zeitpunkt der Metastasenbildung nicht bekannt, daher werden im Folgenden 46 Patienten betrachtet.

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	,000	1 ja	,978	,022	1	45
2	,000	0 nein	.	.	1	44
3	1,000	1 ja	.	.	2	43
4	1,000	1 ja	.	.	3	42
5	1,000	1 ja	,912	,042	4	41
6	1,000	0 nein	.	.	4	40
7	1,000	0 nein	.	.	4	39
8	2,000	1 ja	,888	,047	5	38
9	2,000	0 nein	.	.	5	37
10	3,000	1 ja	,864	,052	6	36
11	4,000	1 ja	,840	,056	7	35
12	4,000	0 nein	.	.	7	34
13	5,000	1 ja	.	.	8	33
14	5,000	1 ja	,791	,062	9	32
15	5,000	0 nein	.	.	9	31
16	6,000	1 ja	,765	,065	10	30
17	6,000	0 nein	.	.	10	29
18	6,000	0 nein	.	.	10	28
19	8,000	1 ja	.	.	11	27
20	8,000	1 ja	,711	,071	12	26
21	8,000	0 nein	.	.	12	25
22	8,000	0 nein	.	.	12	24
23	10,000	0 nein	.	.	12	23
24	11,000	0 nein	.	.	12	22
25	15,000	0 nein	.	.	12	21
26	16,000	0 nein	.	.	12	20
27	17,000	1 ja	,675	,076	13	19
28	18,000	0 nein	.	.	13	18
29	19,000	0 nein	.	.	13	17
30	21,000	1 ja	,635	,081	14	16
31	26,000	1 ja	,596	,085	15	15
32	28,000	0 nein	.	.	15	14
33	30,000	1 ja	,553	,089	16	13
34	31,000	0 nein	.	.	16	12
35	33,000	0 nein	.	.	16	11
36	34,000	0 nein	.	.	16	10
37	48,000	0 nein	.	.	16	9
38	48,000	0 nein	.	.	16	8
39	49,000	0 nein	.	.	16	7
40	49,000	0 nein	.	.	16	6
41	49,000	0 nein	.	.	16	5
42	51,000	0 nein	.	.	16	4
43	53,000	0 nein	.	.	16	3
44	54,000	0 nein	.	.	16	2
45	100,000	0 nein	.	.	16	1
46	146,000	0 nein	.	.	16	0

Tabelle: 6

Überlebenstabelle: Rezidivfreies Überleben der Patienten korrigiert mittels Standardfehler

Ein Patient (2%) lebt bisher länger als 12 Jahre mit der Diagnose, ein Patient (2%) 8 Jahre, 3 Patienten (5,9%) 5 Jahre, 9 Patienten (17,7%) 4 Jahre, 6 Patienten (11,8%) 3 Jahre, 3 Patienten (5,9%) 2 Jahre, 17 Patienten (33,3%) 1 Jahr und 10 Patienten (19,6%) ein halbes Jahr. Ein Patient starb 14 Monate nach der Diagnosestellung.

Von den 46 Patienten entwickelten 16 Patienten zu einem bekannten Zeitpunkt Rezidive (34,8%), 9 von ihnen Metastasen, 6 Metastasen und Lokalrezidive und ein Patient bildete nur ein Lokalrezidiv aus. 30 Patienten (65,2%) bildeten bisher keine Lokalezidive oder Metastasen aus.

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten betrug in dieser Studie 85,6 Monate (Mittelwert). Für das 95%-ige Konfidenzintervall wurde eine untere Grenze von 62,5 Monaten und eine obere Grenze von 108,8 Monaten berechnet.

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
46	16	30	65,2%

Tabelle: 5

Der genaue Zeitpunkt der Metastasen- oder Lokalrezidivbildung war von 16 Patienten bekannt, daher konnten nur die Daten dieser Patienten in der folgenden Kaplan-Meier-Überlebenskurve verwendet werden. Von 30 Patienten ist sicher bekannt, dass diese bisher rezidivfrei überlebten.

Nach 30 Monaten leben noch 55,3% der Patienten, ohne ein Rezidiv ausgebildet zu haben. Die folgende Kaplan-Meier-Überlebensfunktion stellt den Zeitpunkt der Rezidivausbildung und die rezidivfrei überlebenden Patienten gegenüber.

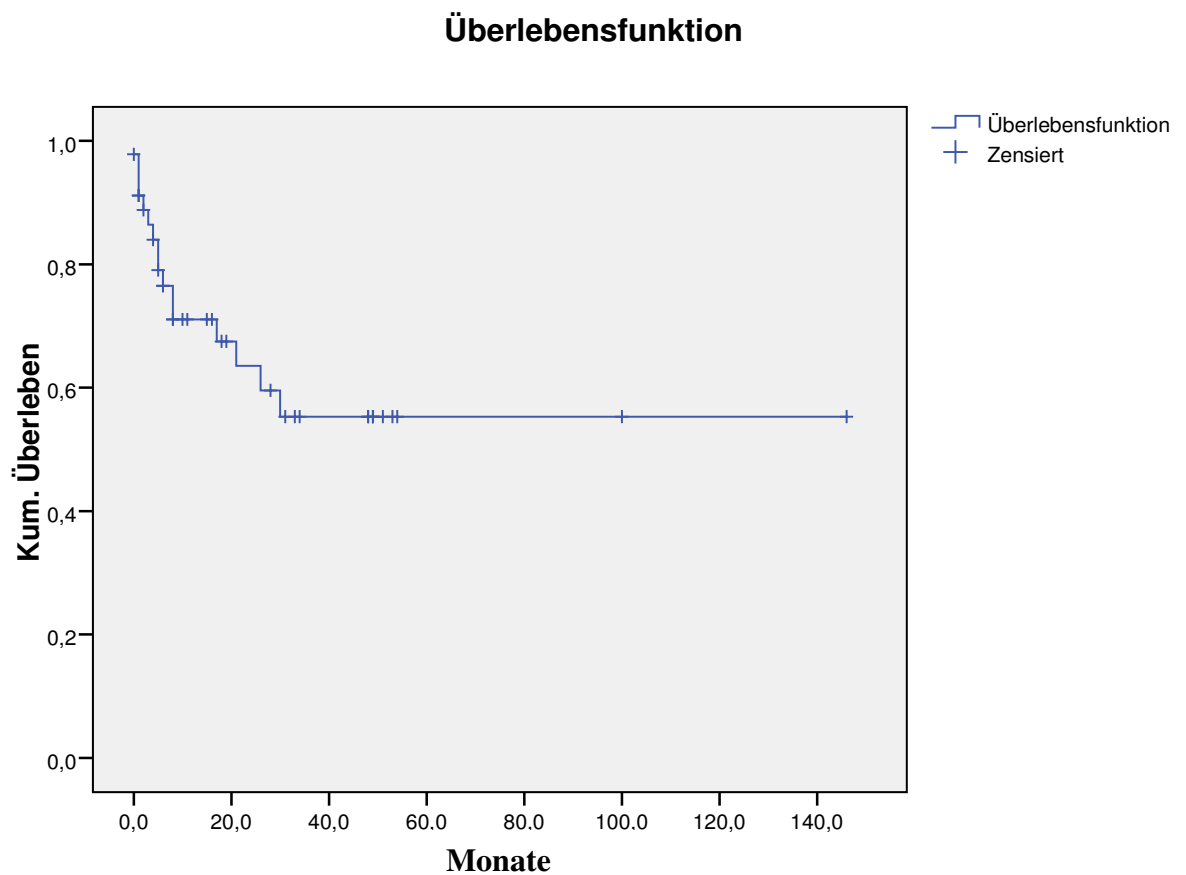


Abbildung: 35

Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Rezidivfreies Überleben der Patienten

n=46

Zensiert = Beobachtungsende ohne Rezidiv

4. Diskussion

Beim Merkelzell-Karzinom handelt es sich um einen seltenen, neuroendokrinen und hoch malignen Hauttumor mit aggressivem Wachstum, der aufgrund seiner uncharakteristischen klinischen Symptomatik und der schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Hauttumoren oder Metastasen zunächst häufig verkannt und erst spät diagnostiziert wird. In Deutschland erkranken schätzungsweise 200-300 Menschen pro Jahr am Merkelzell-Karzinom (Helmbold et al., 2001). Aufgrund der geringen Inzidenz fehlen Studien mit großen Fallzahlen, anhand derer eine sichere Aussage über Früherkennung, Diagnostik, evidenzbasierte Therapie und Nachsorge zu treffen wäre.

In der vorgelegten Arbeit wurde ein Kollektiv von insgesamt 52 Patienten analysiert, die in einem Zeitraum von 1993 bis 2006 im Großraum Hamburg am Merkelzell-Karzinom erkrankten. Diagnostik, Therapie und Nachsorge erfolgte dabei in den drei großen Dermatologischen Zentren des Großraum Hamburg. Die retrospektiv erhobenen Daten über Symptomatik, klinisches Erscheinungsbild, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Verlauf der Erkrankung sollen nun mit denen der Literatur verglichen und eventuelle Möglichkeiten der Früherkennung erörtert werden.

4.1 Epidemiologie

Für das Merkelzellkarzinom wird in der Literatur eine Inzidenz von 0,4/100.000/Jahr angegeben (Hodgson et al., 2005; Becker et al., 2008). Der Mittelwert der berechneten Inzidenz für die Jahre 1993 bis 2005 in dieser Studie für den Großraum Hamburg beträgt 0,2/100.000/Jahr und liegt damit unter dem der Literatur. Dass die Inzidenz in den Jahren 2000 bis 2005 leicht unter den Angaben der Literatur liegt, könnte dadurch erklärbar sein, dass bei der Berechnung der Inzidenz die Einwohnerzahl Hamburgs und nicht des Großraum Hamburgs verwendet wurde.

Das von einigen Autoren diskutierte überwiegende Auftreten des Merkelzell-Karzinoms beim männlichen Geschlecht (Goepfert et al., 1984; Yiengpruksawan et al., 1991) bestätigt sich nicht, es findet sich ein geringes Überwiegen des Tumors beim weiblichen Geschlecht mit 53,9%.

Das Merkelzell-Karzinom ist ein Tumor des alten Menschen (Yiengpruksawan et al., 1991; Becker et al., 2008b). In der Literatur wird ein gehäuftes Auftreten ab dem 65.Lebensjahr beschrieben (Hitchcock et al., 1988; Feun et al., 1988; Goepfert et al., 1984). Auch bei unserem Patientenkollektiv war ein deutlicher Erkrankungsgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt sichtbar (38,46% der Patienten erkrankten im Alter von 60-69 Jahren, 32,69% der Patienten erkrankten im Alter von 70-79 Jahren). Möglicherweise sind für das gehäufte Auftreten der Merkelzell-Karzinome im höheren Lebensalter die kumulative UV-Belastung oder die nachlassende Aktivität des Immunsystems im Alter verantwortlich.

In der geschlechtsspezifischen Beurteilung des Erkrankungsalters verteilt sich der Erkrankungsgipfel bei den Männern insgesamt auf eine breitere Lebensphase zwischen dem 6. und 9. Lebensjahrzehnt. 9,6% der Männer erkrankten im 6.Lebensjahrzehnt, aber nur 1,9% der Frauen, was vermuten lässt, dass Männer etwas früher erkranken als Frauen.

4.2 Ätiologie

Als eindeutig gesicherter Risikofaktor für das Merkelzell-Karzinom gilt die Immunsuppression (Krasagaki et al., 2003; Hackethal et al., 2006; Gröger et al., 2008).

In dieser Studie wurden 16,2% der Patienten, die regelmäßig Medikamente einnahmen, immunsuppressiv behandelt. Dabei erhielten 13,5% der Patienten eine systemische (meist Glukokortikoide) und 2,7% eine lokale immunsuppressive Therapie.

Als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines Merkelzell-Karzinoms gilt eine hohe kumulative UV-Lichtbestrahlung der Haut. Moll I et al. beschrieben bereits 1990 eine Verdoppelung der Merkelzellen auf UV-exponierten Hautarealen. Es besteht ein gehäuftes Auftreten von Merkelzell-Karzinomen an stark UV-exponierten Körperstellen, besonders an Kopf, Hals und Extremitäten (Silva et al., 1984a; Goepfert et al., 1984; Eftekhari et al., 1996). Bei unseren Patienten fand sich der Primärtumor bei 94,1% an stark UV-belasteten Körperarealen. Die häufigste war mit 43,1% im Bereich des Gesichtes und Kopfes, 27,5% manifestierten sich primär im Bereich der oberen, 23,5% im Bereich der unteren Extremität. Nur bei 5,9% der Patienten waren Rücken und Gesäß betroffen. Von 22 Patienten lagen Angaben zur UV-Exposition vor, 77,3% gaben an, in ihrem Leben stark UV-exponiert gewesen zu sein, 41,2% verwendeten nie oder nur selten eine Sonnenschutzcreme. 52,6% der Patienten gaben an, sich an Sonnenbrände in ihrer Kindheit zu erinnern. Insgesamt bildeten 88,24% dieser Patienten das Merkelzell-Karzinom an Arealen der Haut aus, die sonnenexponiert sind. Alle Patienten, die den Tumor am Rücken und am Oberschenkel entwickelten, besuchten regelmäßig 1-2 Mal pro Woche ein Sonnenstudio. Die Berechnung des Zusammenhanges zwischen UV-Exposition und Entstehungsort des Primarius in der vorgelegten Studie ergab einen erheblichen Anstieg des Risikomaßes (Odds Ratio), bei hoher UV-Exposition ein Merkelzell-Karzinom zu entwickeln ($p=0,002$).

Von Interesse wäre die Frage, ob auch der Hauttyp der Patienten eine Rolle spielen könnte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass 75% der untersuchten Patienten mit Merkelzell-Karzinom aus dem Großraum Hamburg, bei denen der Hauttyp angegeben war, dem Hauttyp 1 oder 2 zugeordnet wurden, also einen besonders hellen und sonnenempfindlichen Hauttyp besitzen. Um eine empirisch gesicherte Aussage darüber zu machen, ist die Fallzahl zu klein. Die schwarze Bevölkerung ist deutlich seltener betroffen (Weisser et al., 2007). Betrachtet man die Angehörigen der Patienten, so fand sich bei 53,6%, bei denen eine Familienanamnese bekannt war, eine positive Karzinom-

Anamnese bei Verwandten ersten Grades. Maligne Hauterkrankungen wurden nur bei 7,1% der Verwandten ersten Grades beobachtet. Möglicherweise spielen genetische Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko zur Ausbildung anderer maligner Tumore einhergehen, auch beim Merkelzell-Karzinom eine Rolle.

Auffallend ist, dass bei 76,5% der Patienten zusätzliche weitere Hauterkrankungen existieren. Dabei handelt es sich bei 71,8% um benigne Hauterkrankungen, besonders häufig traten aktinische und seborrhoische Keratosen auf. Bei 28,2% der Patienten traten begleitend maligne Hauterkrankungen auf: bei 12,8% das Maligne Melanom, bei 15,4% das Basalzell-Karzinom und bei 7,7% das Spinozelluläre-Karzinom. Einige der Patienten waren von mehreren malignen Tumoren nacheinander betroffen.

Brenner et al. beschrieben in ihrer Studie auch ein sehr ähnlich hohes Auftreten weiterer Neoplasien bei Patienten mit Merkelzell-Karzinomen (28%), auch im Vergleich zu Patienten mit anderen Hauttumoren, z.B. dem Malignen Melanom (5,8%) (Brenner et al., 2001). Hierfür könnten eine Suppression des Immunsystems sowie genetische Ursachen, wie z.B. eine hohe Expression vom Antiapoptosegen bcl-2 und eine hohe Mutationsrate vom Proapoptosegen p53 bei Patienten mit Merkelzell-Karzinom eine Rolle spielen (Brenner et al., 2001).

4.3 Klinik

Der Primärtumor der Patienten in dieser Studie wurde meist beschrieben als kugelförmiges, stecknadelkopf- bis erbsengroßes, erhabenes Knötchen, subkutan gelegen, scharf begrenzt, fest, verschieblich und indolent, zum Teil traten Rötung, Gefäßreichtum oder eine dunkle Pigmentierung auf. Charakteristischerweise berichteten die Patienten über ein rasches Wachstum und die Ähnlichkeit zu einem Insektenstich. Ein typisches Erstsymptom war ein rasch wachsender, sich nicht zurückbildender schmerzloser Knoten, manchmal verbunden mit Juckreiz und Krustenbildung. Genauso wird die Klinik des Merkelzell-Karzinoms in der Literatur beschrieben (Goepfert et al., 1984; Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991; Gillenwater, 2001; Becker et al., 2008b). Auch bei den meisten unserer Patienten lag die Größe des Primärtumors unter 2 cm.

4.4 Metastasierung

Charakteristischerweise breitet sich der Primärtumor rasch aus und metastasiert regional. In der Literatur werden verschiedene Zahlen zur Metastasierung angegeben: Lymphknotenmetastasen werden bei ca. 25% (Medina-Franco et al., 2001) bis 66% (Yiengpruksawan et al., 1999), eine Ausbildung von Lokalrezidiven bei ca. 26% (Yiengpruksawan et al., 1999) bis 40% (Hitchcock et al., 1988) der Patienten beschrieben, wobei über ein Drittel der Patienten bereits bei Erstdiagnosestellung Metastasen ausgebildet hat (Hitchcock et al., 1988; Allen et al., 1999). Fernmetastasen entwickeln sich bei ca. 36% der Patienten (Hitchcock et al., 1988), meistens in Lymphknoten, Haut, Lunge, Leber, Knochen, und ZNS (Akhtar et al., 2000; Medina-Franco et al., 2001).

In dieser Studie metastasierte das Merkelzell-Karzinom bei 39,2% aller Patienten. Dabei lagen bei 13,7% bereits bei Erstdiagnostik Metastasen vor, wobei es sich bei 7,8% um regionäre Lymphknotenmetastasen handelte (bei allen waren positive Sentinel-Lymphknoten nachweisbar), 5,9% hatten bereits Fernmetastasen ausgebildet. 21,6% der Patienten entwickelten Metastasen im Krankheitsverlauf. Bei 3,9% ist der genaue Zeitpunkt der Metastasenbildung unbekannt. Bei den meisten Patienten wurden die Metastasen innerhalb der ersten 9 Monate manifest. Bei 5,9% bestanden Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik, bis Ende der Follow-up-Zeit im Februar 2006 entwickelte keiner der Patienten im Verlauf Fernmetastasen. Lokalrezidive bildeten 18,8% der Patienten aus (88,9% davon entwickelten nahezu zeitgleich Metastasen), die übrigen blieben lokalrezidivfrei, wobei jedoch ein Viertel von ihnen im Verlauf Metastasen entwickelte. In der Literatur wird beschrieben, dass sich die meisten regionalen Metastasen 7 bis 8 Monate nach der Erstdiagnose ausbilden (Goepfert et al., 1984; Yiengpruksawan et al., 1991). Fernmetastasen entstehen meist nach 18 Monaten (Pitale et al., 1992). Die Gesamtrezidivrate für das Merkelzell-Karzinom wird mit ca. 60% angegeben (Weisser et al., 2007). In dieser Studie beträgt die Gesamtrezidivrate 36,2% und liegt damit unter der in der Literatur genannten. Gründe dafür könnten einerseits eine optimierte Therapie, andererseits aber auch ein kurzes Follow-up darstellen.

Das rezidivfreie Intervall der Patienten, die bis zum Abschluss der Studie Ende 2005 an keinem Rezidiv erkrankt waren, betrug im Durchschnitt 31 Monate. Das rezidivfreie Intervall der Patienten, die innerhalb der Datenerhebung an einem Rezidiv erkrankten, betrug im Durchschnitt 9 Monate. Die aufgestellte Hypothese, dass ein Primärtumor von

einer Größe über 2 cm eine höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit besitzt, als ein Primärtumor mit weniger als 2 cm Gesamtdurchmesser, konnte in dieser Studie nicht statistisch signifikant belegt werden ($p=0,2$). Allen et al. beschreiben eine verringerte 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Primärtumorgröße über 2 cm im Gegensatz zu Patienten mit einer Tumorgröße unter 2 cm (Allen et al., 2005).

Es konnte nicht statistisch signifikant belegt werden ($p=0,3$), dass ein Sicherheitsabstand über 1 cm bei der Exzision des Primärtumors die Rezidivrate verringert. Dass durch einen großzügigen chirurgischen Sicherheitsabstand die Lokalrezidivrate sinkt oder dieser sich lebensverlängernd auswirkt, konnte auch in anderen Studien nicht statistisch signifikant belegt werden (Lawenda, et al. 2001), allerdings wird in der Literatur eine deutliche Verringerung der Rezidivrate bei Primärexzision im Gesunden beschrieben (Sandel HDT, et al. 2006).

4.5 Diagnostik

Histopathologie

In dieser Studie war der Merkelzell-Tumor bei 83,3% der Patienten typisch nicht ulzerös, nur bei 16,7% der Patienten zeigte sich ein ulzerierendes Wachstum mit zentraler Tumornekrose.

Histologisch werden beim Merkelzell-Karzinom drei Subtypen voneinander unterschieden, der trabekuläre, der intermediäre und der kleinzellige Typ (Gould et al., 1985). Leider wurde nur bei 28 der untersuchten Patienten eine histologische Differenzierung des Merkelzell-Karzinom-Typs vorgenommen. Dabei fand sich bei 42,9% dieser Patienten ein Karzinom vom kleinzelligen, bei 28,6% vom trabekulären und bei 10,7% vom intermediären Typ. Bei 17,9% der Patienten fanden sich Mischtypen.

Der kleinzellige Typ kommt nach Angaben der Literatur mit 10% am seltensten vor (siehe Einleitung). Die relative Häufung in unserem Patientengut könnte möglicherweise daran liegen, dass auch Mischformen des kleinzelligen Typs als rein kleinzellig bezeichnet wurden.

4.6 Therapie

4.6.1 Operative Therapie

Viele Autoren empfehlen die lokale Tumorexzision mit einem Sicherheitsabstand von 2,5-3 cm in Stadium I (Hitchcock et al., 1988; Yiengpruksawan et al., 1991; Shaw et al., 1991). Alle Patienten dieser Studie, bei denen die operative Therapie dokumentiert war (92,3%), erhielten eine Primärexzision des Tumors und nahezu alle auch eine Nachexzision. Dabei betrug der Sicherheitsabstand insgesamt bei 72,9% der Patienten über 1 cm und nur bei 27,1% der Patienten unter 1 cm. Die Hypothese, dass die Patienten mit größerem Sicherheitsabstand weniger Rezidive ausbilden, konnte statistisch nicht signifikant belegt werden ($p=0,3$). Von 33 Patienten, die mit einem Sicherheitsabstand über 1 cm operiert wurden, entwickelten 39,4% ein Rezidiv, wohingegen von den 12 Patienten, die mit einem Sicherheitsabstand von unter/gleich 1 cm operiert wurden 25% ein Rezidiv ausbildeten.

4.6.2 Radiatio

Insgesamt erhielten 32 Patienten dieser Studie eine Radiatio, 15 keine.

Von den Patienten, die keine Nachbestrahlung erhielten, erkrankten 46,5% an einem Rezidiv, 33,3% innerhalb von 6 Monaten. Die nachbestrahlten Patienten erkrankten zu 31,3% an einem Rezidiv, 15,6% innerhalb von 6 Monaten. Diese Unterschiede erwiesen sich bei Überprüfung mit $p=0,3$ als statistisch nicht signifikant. Aufgrund der geringen Fallzahl ist auch keine Aussage über den Effekt einer postoperativen Strahlentherapie und einen ausreichenden Sicherheitsabstand möglich.

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass die adjuvante Strahlentherapie bei der Therapie des Merkelzell-Karzinoms eine entscheidende und wichtige Rolle spielt (Morrison et al., 1990; Shaw und Rumball et al., 1991; Meeuwissen et al., 1995; Gillenwater et al., 2001; Becker et al., 2008a). Der Nutzen einer adjuvanten Radiatio wurde z.B. in einer Studie von Gillenwater belegt. Bei einem Vergleich von zwei Patientengruppen mit Merkelzell-Karzinom, bei dem die eine Gruppe (26 Patienten) eine postoperative Radiatio und die andere Gruppe (34 Patienten) keine Radiatio erhielt, konnten zwar keine signifikanten Unterschiede im krankheitsspezifischen Überleben

gefunden werden, jedoch war ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten von lokalen und regionalen Rezidiven sichtbar. Die Patienten, die eine prophylaktische Radiatio erhalten hatten, bildeten viel seltener Rezidive aus, als die Patienten ohne Radiatio (n: 3=12% vs. n:15=44% lokal; n:7=27% vs. n:29=85% regional) (Gillenwater et al., 2001).

4.6.3 Chemotherapie

Zwei Patienten erhielten zusätzlich zur Radiatio eine Chemotherapie, ein Patient wurde mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Etoposid oral behandelt.

Als Chemotherapeutika wurden in einem Fall Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin eingesetzt, im anderen Fall primär Carboplatin und Etoposid, danach Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Topotecan. Zuvor erhielt dieser Patient eine Sandostatin Therapie in Form einer Monatsdepot-Injektion.

4.7 Nachsorge

Vor allem im ersten postoperativen Jahr wird eine engmaschige Nachsorge aufgrund des besonders hohen Rezidivrisikos empfohlen (Becker et al., 2008a). Bildet sich kein Rezidiv, werden die Abstände vergrößert, insgesamt wird ein Nachsorgezeitraum von mindestens 5 Jahren empfohlen (Becker et al., 2008a; Gröger et al., 2008).

Die Patienten dieser Studie wurden in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose alle 6 bis 8 Wochen wieder vorstellig. Im dritten und vierten Jahr erfolgten die Nachsorgeuntersuchungen alle 3 bis 4 Monate, im fünften Jahr dann alle 6 Monate. Die Untersuchungen waren jeweils vierteljährlich klinisch (zu Beginn alle 6-8 Wochen) und halbjährlich apparativ (Lymphknotensonographie, Abdomensonographie, Röntgen-Thorax). 80% der Patienten erschienen regelmäßig zu der empfohlenen Nachsorge, 20% erschienen nicht. Von diesen 20% entwickelten mehr als die Hälfte (60%) ein Rezidiv, von den Patienten, die regelmäßig zur Nachsorge erschienen nur 25%. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen fehlender Nachsorge und Rezidiventwicklung ($p=0,00043$).

Von den Patienten, die nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen erschienen, fand allerdings auch nur bei 20% eine Nachbestrahlung statt. Inwieweit sich Radiatio und Nachsorge auf die Rezidiventwicklung auswirken und welches der größere Einflussfaktor ist, kann nur anhand weiterer möglichst prospektiver Studien mit größeren Fallzahlen und lückenloser Erfassung aller relevanten Parameter überprüft werden.

4.8 Prognose

In der Literatur finden sich unterschiedliche Zahlen zur Häufigkeit der Entwicklung von Metastasen und Lokalrezidiven beim Merkelzell-Karzinom. Sie liegen für Lymphknotenmetastasen bei ca. 50% (O'Connor et al., 1997) und für Lokalrezidive zwischen 26% (Yiengpruksawan et al., 1991) und 40% (Hitchcock et al., 1988). Bei 40,2% unserer Patienten wurden Metastasen oder Lokalrezidive dokumentiert. Die 3-Jahres-Überlebensraten werden in der Literatur mit Zahlen zwischen 31-57% (O'Connor et al., 1996; Bischof et al., 1999; Medina-Franco et al., 2001), die 5-Jahres-Überlebensraten mit Zahlen zwischen 30-75% (Yiengpruksawan et al., 1991; Smith et al., 1995; Allen et al., 1999; Becker et al., 2008b) angegeben. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist jedoch vom Tumorstadium abhängig. In Stadium 1 werden Überlebensraten von 81%, in Stadium 2 von 67% und Stadium 3 bis 4 von 52-11% beschrieben (Allen et al., 1995).

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit unserer Patienten beträgt 2,3 Jahre. In dieser Zeit verstarb ein Patient an den Folgen der Erkrankung. Von 20 Patienten (38,5%) ist bekannt, dass sie noch mindestens 3 Jahre nach Erstdiagnose überlebten. Nach Berechnungen anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve lebten nach 30 Monaten noch 55,3% der Patienten rezidivfrei.

Mittlerweile wurden einige Leitlinien zur einheitlichen Versorgung von Patienten mit Merkelzell-Karzinom veröffentlicht, die letzte erschien Ende 2008 (Becker et al., 2008a). Weller et al. kritisierten jedoch 2006 in ihrer Arbeit über die "Umsetzung von Leitlinien bei seltenen Erkrankungen am Beispiel des Merkelzell-Karzinoms", dass allein durch das Bestehen von Leitlinien noch lange keine leitliniengerechte Versorgung seltener Erkrankungen gewährleistet wird, da diese aus verschiedenen Gründen nicht entsprechend umgesetzt werden können, unter anderem aufgrund der Strukturierung der Kliniken und des Klinikalltags (Weller et al., 2006).

5. Zusammenfassung

Das Merkelzellkarzinom ist mit schätzungsweise 200-300 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland selten, deshalb enthalten die meisten Publikationen nur eine geringe Anzahl von Patienten. Studien mit großen Fallzahlen fehlen, die Tumorregister können aufgrund der unspezifischen Verschlüsselung des Merkelzell-Karzinoms als "C44.9 – Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet" keine exakten Angaben zur Erfassung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität liefern. Behandlungsstandards fehlen oder werden nur in unzureichendem Maße umgesetzt (Weller et al., 2006).

Diese retrospektive Studie analysiert Epidemiologie, Ätiologie, Histopathologie, Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Prognose des Merkelzell-Karzinoms in einem Kollektiv von 52 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1993 bis Februar 2006 im Großraum Hamburg behandelt wurden.

Die Inzidenz im Raum Hamburg betrug in den Jahren 1993 bis 2005 im Mittel 0,2/100.000/Jahr. Der größte Teil der Patienten ist in Deutschland geboren. Der Tumor trat etwas häufiger beim weiblichen Geschlecht auf (53,9%). Die weiblichen Patienten erkrankten meist zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr, die männlichen zwischen dem 50. und 89. Lebensjahr; beide mit einem Gipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Bei 75% (n=28) fiel eine helle Haut vom Typ I oder II auf, die als besonders sonnenempfindlich einzuschätzen ist.

Der Primärtumor war bei 94,1% (n=51) der Patienten im Bereich besonders UV-exponierter Areale der Haut lokalisiert (Kopf/Hals, Extremitäten). 77,3% (n=22) gaben an, in ihrem Leben stark UV-exponiert gewesen zu sein. Es ließ sich statistisch signifikant belegen, dass die starke Sonnenbestrahlung das Auftreten von Merkelzell-Karzinomen an den UV-exponierten Arealen der Haut begünstigt ($p=0,002$). Die Anamnese bezüglich des Auftretens von Sonnenbränden in der Kindheit war bei 77,3% (n=22) positiv.

Begleitende Hauterkrankungen neben dem Merkelzell-Karzinom traten bei 76,5% (n=39) auf, davon waren 28,2% maligne. 16,2% (n=37) erhielten eine immunsuppressive Therapie.

Bei 40 Patienten zeigten sich keine Ulzerationen, bei 8 Patienten ulzerierte das Merkelzell-Karzinom.

Eine histopathologische Typisierung des Merkelzell-Karzinoms erfolgte nur bei 53,6% der Patienten, davon fand sich bei 12 Patienten der kleinzellige Typ, bei 8 der trabekuläre

Typ, bei 3 der intermediäre Typ und bei 5 Patienten Mischtypen des Merkelzell-Karzinoms. Weshalb der in der Literatur als selten beschriebene kleinzellige Typ hier am häufigsten auftritt, könnte auf die Überbewertung kleinzelliger Anteile zurückzuführen sein. Die Größe des Primärtumors betrug bei 61,9% (n=42) unter 1 cm Durchmesser.

Das Merkelzell-Karzinom metastasierte bei 39,2% (n=51) der Patienten, bei 13,7% lagen bereits bei Erstdiagnose Metastasen, bei 5,9% Fernmetastasen vor. 18,8% (n=48) entwickelten im Krankheitsverlauf Lokalrezidive. Die Patienten, die Lokalrezidive oder Metastasen entwickelten, bildeten diese zum Großteil (70,6%, n=17) innerhalb der ersten 9 Monate nach Erstdiagnose. Im beobachteten Zeitraum überlebten 30 Patienten (63,8%) rezidivfrei, sie erkrankten weder an Metastasen, noch an einem Lokalrezidiv.

Alle Patienten dieser Studie, bei denen die operative Therapie dokumentiert war (n=48), erhielten eine Primärexzision des Tumors und nahezu alle auch eine Nachexzision. Dabei betrug der Sicherheitsabstand insgesamt bei 72,9% der Patienten über 1 cm und mehr und nur bei 27,1% der Patienten unter oder gleich 1 cm. Allerdings konnte nur bei 22 Patienten (45,8%) der in den Leitlinien empfohlene Sicherheitsabstand von 3 cm (Becker et al., 2008a) eingehalten werden. Die Hypothese, dass die Patienten mit größerem Sicherheitsabstand weniger Rezidive ausbilden, konnte statistisch nicht signifikant belegt werden (p=0,3).

Es erhielten 68,1% (n=47) eine Radiatio, 31,9% (n=47) keine (3 von ihnen lehnten die Radiatio ab). Von den Patienten, die keine Radiatio erhielten, erkrankten 46,5% (n=15) an einem Rezidiv des Merkelzell-Karzinoms, 33,3% bereits innerhalb von 6 Monaten. Von den Patienten, die nachbetrahlt wurden (n=32), erkrankten 31,3% an einem Rezidiv, 15,6% innerhalb von 6 Monaten. Jedoch sind die Ergebnisse mit p=0,3 statistisch nicht signifikant.

Zwei Patienten erhielten zusätzlich zur Radiatio eine Chemotherapie, ein Patient wurde mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Etoposid oral behandelt.

Zu den empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen erschienen 80% (n=50) der Patienten regelmäßig, von denen 25% ein Rezidiv bildeten. 20% (n=50) erschienen nicht zu den Nachsorgeuntersuchungen, davon entwickelten 60% ein Rezidiv. Nach Berechnungen der Odds Ratio ergibt sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs, bei fehlender Nachsorge (p=0,00043). Dabei könnte die zum Teil fehlende Nachbestrahlung ein weiterer Einflussfaktor sein.

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit der Patienten dieser Studie beträgt 2,3 Jahre. In dieser Zeit verstarb ein Patient an den Folgen der Erkrankung.

Korrigiert und berechnet nach Kaplan-Meier beträgt das rezidivfreie Überleben in dieser Studie nach 30 Monaten noch 55,3%. Die errechnete rezidivfreie mittlere Überlebenszeit beträgt 85,6 Monate.

Zukünftige Studien über das Merkelzell-Karzinom sollten nach Möglichkeit prospektiv die relevanten Daten, insbesondere bezüglich ätiologischer Risiken (UV-Exposition, Immunsuppression, Polyomavirusinfektion) standardisiert erfassen. Außerdem ist eine histologische Typisierung aller Fälle und die Dokumentation aller weiteren prognostisch relevanten Faktoren, sowie eine möglichst lückenlose Nachsorge über mindestens 5 Jahre anzustreben.

6. Literaturverzeichnis

1. **Agelli M**, Clegg LX. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:832–841.
2. **Akhtar S**, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:755-767
3. **Allander T.**, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson MA, Dalianis T, Ramqvist T, Andersson B. Identification of a third human polyomavirus. *J. Virol.* 2007 Apr;81(8):4130-4136
4. **Allen PJ**, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999;229(1):97-105
5. **Allen PJ**, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.*2005;23(10):2300-9
6. **Amo-Takyi BK**, Tietze L, Tory K, Guerreiro P, Gunther K, Bhardwaj RS, Mittermayer C, Handt S. Diagnostic relevance of chromosomal in-situ hybridization in Merkel cell carcinoma: targeted interphase cytogenetic tumor analyses. *Histopathology* 1999 Feb;34(2):163-169
7. **Ashby MA**, Jones DH, Tasker AD, Blackshaw AJ. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) of the skin: a radioresponsive tumor. *Clin Radiol* 1989;40:85-87
8. **Battifora H**, Silva EG. The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkle cell) carcinoma of the skin, lymphoma and oat cell carcinoma. *Cancer* 1986;58(5):1040-1046
9. **Becker JC**, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pföhler C and Schrama D. MC Polyomavirus Is Frequently Present in Merkel Cell Carcinoma of European Patients. *Journal of Investigative Dermatology* 2008c, 17 July, advance online publication
10. **Becker JC**, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Brocker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: Molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *Das Merkelzellkarzinom: Molekulare Pathogenese, Klinik und Therapie.* *Journal of the German Society of Dermatology* 2008b;6(9):709-719
11. **Becker JC**, Mauch C, Kortmann RD, Keilholz U, Bootz F, Garbe C, Hauschild A, Moll I. Short German guidelines: Merkel cell carcinoma. *Journal of the German Society of Dermatology* 2008a;6:15-16
12. **Benessahraoui M**, Dalstein V, Lorchel F, Algros MP, Puzenat E, Louvat P, Hassam B, Humbert PH, Aubin F. Carcinome a cellules de Merkel: etude descriptive de 24 cas (1993-2001). *La revue de medecine interne* 24, 2003;560-568
13. **Bichakjian CK**, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12
14. **Bischof M**, van Kampen M, Huber P, Wannenmacher. Merkel cell carcinoma: the role of radiation therapy in general management. *Strahlenther Onkol* 1999;175:611-615
15. **Bobos M**, Hytioglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical distinction between merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 2006;28:99-104

16. **Boyer JD**, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G: Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs' micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:885-892
17. **Breathnach AS**: Embryology of human skin: a review of ultrastructural studies. *J Invest Dermatol* 1971;57:133
18. **Breathnach AS**: The mammalian and avian Merkel cell. In: Spearman RIC, Riley PA (eds) *The skin of vertebrates*. Linnean Society Series no 9. Ling, Dorchester, Dorset. 1979; 283-291
19. **Brenner B**, Sulkes A, Rakowsky E, Feinmesser M, Yukelson A, Bar-Haim E, Katz A, Idelevich E, Neuman A, Barhana M, Fenig E. Second Neoplasms in Patients with Merkel Cell Carcinoma. *Cancer* 2001;91(7):1358-1362
20. **Brown CD**, Zitell JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanome. *Dermatol Surg* 1995;21:285-290
21. **Byrd-Gloster AL**, Khoor A, Glass LF, Messina JL, Whitsett JA, Livingston SK, Cagle PT. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol*. 2000 Jan;31(1):58-62
22. **Cirillo F**, Filippini L, Lima GF, Caresana G, Alquati P. Merkel cell tumor. Report of case and treatment with octreotide. *Minerva Chir* 1997;52:1359
23. **Civantos FJ**, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006;112:1-15
24. **Dunker H**, Eggers G, Löffler K. Neuroendokrines Karzinom der Haut (Merkelzellkarzinom) im Kindesalter. *Der Pathologe* 1988;9:370-374
25. **Durand JM**, Weiller C, Richard MA, et al. Treatment of Merkel cell tumor with interferon-alpha-2b. *Br J Dermatol* 1991;124:509
26. **Eftekhari F**, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol* 1996;69:226-233
27. **Eich HT**, Eich D, Staar S, et al.: Role of postoperative radiotherapie in the management of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:50-6
28. **English KB**: Morphogenesis of Haarscheiben in rats. *J Invest Dermatol* 1977;69:58-67
29. **English KB**, Harper S, Stayner N, Wang ZM, Davies AM. Localization of nerve growth factor (NGF) and low-affinity NGF receptors in touch domes and quantification of NGF mRNA in keratinocytes of adult rats. *J Comp. Neurol.* 1994;344:470-480
30. **Feng H**, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, printed online, Jan. 17, 2008; DOI 10.1126/science. 1152586.
31. **Fenig E**, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:881-885
32. **Fenig E**, Brenner B, Njuguna E, Katz A, Schachter J, Sulkes A. Oral etoposide for Merkel cell carcinoma in patients previously treated with intravenous etoposide. *Am J Clin Oncol* 2000;23:65-67
33. **Feun LG**, Savaraj N, Legha S, et al. Chemotherapie for metastatic Merkel cell carcinoma. Review of the M.D. Anderson Hospital's experience. *Cancer* 1988;62(4):683-5
34. **Gaynor AM**, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, Brennan DC, Storch GA, Sloots TP, Wang D. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog.* 2007 May 4;3(5):e64

35. **Giannone L**, Johnson DH, Grosh WW, Davis BW, Marangos PJ, Greco FA. Serum neuron-specific enolase in metastatic Merkel cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:357-62
36. **Gillenwater AM**, Hessel AC, Morrison WH, Burgess MA, Silva EG, Roberts D, Goepfert H. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:149-154
37. **Gloor F**, Heitz PU, Hofmann E, Hoefler H, Maurer R. Das neuroendokrine Merkelzellkarzinom der Haut. The neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1982;112(5):141-148
38. **Goepfert H**, Remmler D, Silva E, et al. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984;110:707-12
39. **Goessling W**, McKee PH, Mayer RJ. Merkel Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(2):588-598
40. **Gollard R**, Weber R, Kosty MP, et al. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88:1842-1851
41. **Gould VE**, Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV: Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1980;1:499
42. **Gould VE**, Memoli VA, Dardi LE, Sobel HJ, Sommers SC, Johannessen JV: Neuroendocrine carcinomas with multiple immunoreactive peptides and melanin production. *Ultrastruct Pathol* 1981;2:199
43. **Gould VE**, Moll I, Moll R, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1985;52:334-253
44. **Gould VE**, Wiedenmann B, Lee I, et al. Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. *Am J Pathol* 1987;126:243-257
45. **Gröger A**, Piatkowski A, Unglaub F, Bozkurt A, Pallua N. Merkel cell carcinoma and immunosuppression: Report of three cases and review of therapeutic options. *Das Merkel-zell-karzinom und immunsuppression: Drei Fallberichte und Überblick der therapeutischen Optionen. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie.* 2008;40(2):105-109
46. **Gu J**, Polak JM, Tapia FJ, Marangos PJ, Pearse AGE. Neuronspecific enolase in the Merkel cells of mammalian skin. *Am J Pathol* 1981;104:63-68
47. **Gu J**, Polak JM, Van Noorden S, Pearse AGE, Marangos PL, Azzopardi JG. Immunostaining of neuron-specific enolase as a diagnostic tool for Merkel cell tumors. *Cancer* 1983;52:1039
48. **Haag ML**, MD, Glass LF, MD, Fenske NA, MD. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:669-683
49. **Hackethal M**, Ulrich C, Stockfleth E. Hauttumore nach Organtransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1609-1613
50. **Halata Z**, Grim M and Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his Merkel cell, morphology, development, and physiology: review and new results. *The Anat. Rec. Part A* 2003;271A:225-239
51. **Haneke E**, Schulze H-J, Mahrle G. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic demonstration of chromogranin A in formalin-fixed tissue of merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:222-226
52. **Hartschuh W**, Weihe E, Reinecke M: The Merkel cell. In: Bereiter-Hahn J, Maltoltsy AG, Richards KS (eds) *Biology of the integument, vertebrates*, vol.2. Springer, Berlin Heidelberg New York. 1986: 605-617

53. **Hashimoto K**: Fine structure of Merkel cell in human oral mucosa. *J Invest Dermatol* 1972b;53:381-387
54. **Hashimoto K**: The ultrastructure of the skin of human embryos. X. Merkel tactile cells in the finger and nail. *J Anat* 1972a,Jan;111(Pt1):99-120
55. **Heath M**, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:375-381
56. **Helmbold P**, Schröter S, Holzhausen HJ, Hartschuh W, Marsch WCh. Das Merkelzellcarcinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Der Chirurg* 2001;72:396-401
57. **Hill AD**, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 1999;86(4):518-21
58. **Hitchcock CL**, Bland KI, Lancey RG 3rd, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988;207(2):201-7
59. **Hodgson NC** : Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; 89:1-4
60. **Hoefler H**, Kerl H, Rauch HJ, Denk H. New immunocytochemical observations with diagnostic significance in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1984;6:525-530
61. **Hohaus K**, Köstler E, Schönlebe J, Klemm E, Wollina U. Merkel cell carcinoma – a retrospective analysis of 17 cases. *J European Academy of Dermatology and Venereology* 2003;17:20-24
62. **Iggo A**, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J Physiol* 1969;200(3):763-796
63. **Ito Y**, Kawamura K, Mirua T, et al. Merkel cell carcinoma. A successful treatment with tumor necrosis factor. *Arch Dermatol* 1989;125:1093-1095
64. **Joseph RE**, Enghardt MH, Doering DL, Brown BF, Shaffer DW, Raval HB. Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. *Cancer* 1992;70:784-789
65. **Kassem A**, Schöpflin A, Diaz C, Weyers W, Stickeler E, Werner M and Zur Hausen A. Frequent Detection of Merkel Cell Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinomas and Identification of a Unique Deletion in the VP1 Gene. *Cancer Res* 2008;68(13):5009-5013
66. **Kau RJ**, Wagner-Manslau C, Saumweber D, Arnold W. Detection of somatostatin receptors in tumors in the area of the head and neck and their clinical importance. *Laryngorhinootologie* 1994 Jan;73(1):21-6
67. **Kearsley JH**, Hurst T, Khoo SK. Chemosensitivity testing of primary cultures of Merkel cell cancer. *Anticancer Drugs* 1993;4:571-575
68. **Kim NW**, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JL. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-2015
69. **Koljonen V**, Bohling T, Tukiainen E, Haglund C, Jahkola T. Tenascin-C expression in Merkel cell carcinoma lymph node metastasis. *Apmis* 2006;114:39-42
70. **Krasagakis K**, Tosca AD. Overview of Merkel cell carcinoma and recent advances in research. *Int Journal of Dermatol.* 2003;42:669-676
71. **Kurul S**, et al. Lymphatic mapping for Merkel cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):680-3

72. **Lawenda BD**, Thiringer JK, Foss RD, Johnstone PA: Merkel cell carcinoma arising in the head and neck: optimizing therapy. *Am J Clin Oncol* 2001;24:35-42
73. **Lehrer MS**, MD, Diane Herschock, MD, PhD, Michael E Ming, MD, MSCE
Merkel cell carcinoma, *Current Treatment Options in Oncology* 2004;5:195-199
74. **Leonard JH**, Bell JR. Insights into the Merkel cell phenotype from Merkel cell carcinoma cell lines. *Australas J Dermatol* 1997;38(Suppl):91-8
75. **Leong AS-Y**, Phillips GE, Pieterse S, Milios J. Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). A histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. *Pathology* 1986;18:393-399
76. **Lunder EJ**, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1998;339:1247
77. **Medina-Franco H**, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:99-102
78. **Meeuwissen JA**, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):325-31
79. **Meland NB**, Jackson IT. Merkel cell tumor: diagnosis, prognosis and management. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:632-638
80. **Merkel F**. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch Mikrosk Anat* 1875;11:636-652
81. **Meyer-Pannwitt U**, Kummerfeldt K, Boubaris P, et al.: Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* 1997;382:349-358
82. **Miller RW**, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:153-158
83. **Moll I**, Bladt U, Jung EG. Presence of Merkel cells in sun-exposed and not sun-exposed skin: a quantitative study. *Arch Dermatol Res* 1990;282:213-216
84. **Moll I**, Die Merkelzelle. *Hautarzt* 1994;45:352-358
85. **Moll I**, Sternemann M, Wiegel T, Geilen CC, Orfanos CE, Hinkelbein W: Merkel Cell Carcinoma – Clinical Presentation and Treatment. *Controversies in the Treatment of Skin Neoplasias*. *Front Radiat Ther Oncol*. Basel, Karger 2006;39:68-74
86. **Moll R**, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24
87. **Moll R**, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 1992 Feb.;140(2):427-47
88. **Moll R**, Moll I, Franke WW. Identification of Merkel cells in human skin by specific cytokeratin antibodies: changes of cell density and distribution in fetal and adult plantar epidermis. *Differentiation* 1984;28:136-154
89. **Moll R**, Osborn M, Hartschuh W, Moll I, Mahrle G, Weber K. Variability of expression and arrangement of cytokeratin and neurofilaments in cutaneous neuroendocrine carcinomas (Merkel cell tumors): immunocytochemical and biochemical analysis of twelve cases: *Ultrastruct Pathol* 1986;10:473-495
90. **Morrison WH**, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:583-591

91. **Narisawa Y**, Hashimoto K, Nihei Y, Pietruk T. Biological significance of dermal Merkel cells in development of cutaneous nerves in human fetal skin. *J. Histochem. Cytochem.* 1992;40:65-70
92. **O'Connor WJ**, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1996;22:262- 267
93. **O'Connor WJ**, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg* 1997;23(10):929-33
94. **Ortonne JP**, Petchot –Bacque JP, Verrando P, Pisani A, Pautrat G, Bernerd F. Normal Merkle cells express a synaptophysin-like immunoreactivity. *Dermatologica* 1988;177:1-10
95. **Ott MJ**, Tanabe K, Gadd M, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-393
96. **Ott MJ**, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1997;174:688-693
97. **Pearse AGE**: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD) series and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc London B Biol Sci* 1968;170(18):71-80
98. **Pearse AGE**: The neuroendocrine (APUD) cells of the skin. *Am J Dermatopathol* 1980;2(2):121-123
99. **Penn I**, First MR: Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999; 68:1717
100. **Piskowski R**, Haeberle H, Panditrao MV, Lumpkin EA. Voltage-activated ion channel and Ca(2+)-induced Ca(2+) release shape Ca(2+) signaling in Merkel cells. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* 2008, Apr 16; 1-13
101. **Pitale M**, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:244-249
102. **Plowman PN**. Serum marker for Merkel cell tumor. *Clin Radiol* 1989;40:542
103. **Pollack SV**, Goslen JB. Small-cell neuroepithelial tumor of skin: a Merkel-cell neoplasm? *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:116-122
104. **Poulsen M**, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, Keller J, Tripcony L: High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study – TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003;21:4371-4376
105. **Raaf JH**, Urmacher C, Knapper WK, Shiu MH, Cheng EWK. Trabecular Merkel cell carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. *Cancer* 1986;57:178-182
106. **Ratner D**, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol* 1993;29:143-56
107. **Rocamora A**, Badia N, Vives R, Carrillo R, Ulloa J, Ledo A. Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1163-1168
108. **Sandel HDt**, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope* 2006;116:791-795
109. **Santa Cruz DJ**, Bauer EA: Merkel cells in the outer follicular sheath. *Ultrastruct Pathol* 1982;3:59
110. **Saurat JH**, Didierjean L, Skali O, Siegenthaler G, Gabbiani G. The intermediate filament proteins (IFP) of Merkel cells (MC) are cytokeratins. *J Invest Dermatol* 1984;82:541-542

111. **Schmalbach CE**, Lowe L, Teknos TN, Johnson TM, Bradford CR. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:610-614
112. **Schmid C**, Beham A, Feichtinger J, Auböck L, Dietke O: Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology* 1992;20:437-439
113. **Shaw JHF**, Rumball E. Merkel cell tumor: clinical behavior and treatment. *Br J Surg* 1991;78:138-142
114. **Sian KU**, Wagner JD, Sood R, et al. Lymphoscintigraphy with sentinel lymph node biopsy in cutaneous Merkel cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 1999;42:679-682
115. **Sibley RK**, Dehner LP, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9:95
116. **Sidhu GS**, Feiner H, Flotte TJ, Mullins JD, Schaeffler K, Schultenover SJ. Merkel cell neoplasms. Histology, electron microscopy, biology, and histogenesis. *Am J Dermatopathol.* 1980;2(2):101-19
117. **Silva EG**, MacKay B, Goepfert H, Burgess MA, Fields RS: Endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Pathol Annu* 1984a;19 (Suppl II):1
118. **Silva EG**, Ordonez NG, Lechago J. Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol* 1984b;81:558-562
119. **Skelton HG**, Smith KJ, Hitchcock CL et al. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:734-739
120. **Smith DE**, Bielamowicz S, Kagan AR, Anderson PJ, Peddada AV. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. A report of 35 cases. *Am J Clin Oncol* 1995;18(3): 199-203
121. **Smith DF**, Messina JL, Perrott R, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer control* 2000;7:72-83
122. **Suntharalingam N**, Rudoltz MS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Million RR. Radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin of the head and neck. *Head Neck* 1995;17:96-101
123. **Tang C.-K., Toker C.**: Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer* 1978;42:2311-2321
124. **Toker C.** Trabekular carcinoma of the skin. *Arch Derm* 1972;105:107-10
125. **Van Gele M**, Kaghad M, Leonard JH, et al. Mutation analysis of P73 and TP53 in Merkle cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000;82:823-826
126. **Van Gele M**, Leonard JH, Van Limbergen H, Van Roy N, Van Belle S, Cocquyt V, De Paepe A, Salwen H and Speleman F. Combined karyotyping CGH and M-FISH analysis allows detailed characterization of unidentified chromosomal rearrangements in Merkel cell carcinoma. *Int. J. Cancer* 2002;101:137-145.
127. **Veness MJ**, Harris D. Role of radiotherapie in teh management of organ transplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers. *Australas Radiol* 2007;51:12-20
128. **Vigneswaran N**, Muller S, Lense E, Stacey B, Hewan-Lowe K, Weathers DW. Merkel cell carcinoma of the labial mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study with a review of the literature on oral Merkel cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:193-200
129. **Weisser H**, Hartschuh W, Greiner A, Bischof M, Enk A, Helmhold P. Das Merkelzellkarzinom – klinisch oft verkannt. *Dt Med Wochenschr* 2007;132: 1581–1586

130. **Weller K**, Vetter-Kauzcok C, Kähler K, Hauschild A, Eigentler T, Pföhler C, Neuber K, Moll I, Krause M, Kneisel L, Nashan D, Thielke A, Letsch B, Nähler H, Becker JC. Umsetzung von Leitlinien bei seltenen Erkrankungen am Beispiel des Merkelzellkarzinoms. Dtsch Ärztebl 2006;103(42):A 2791-2796
131. **Wilder RB**, Harari PM, Graham AR, et al. Merkel cell carcinoma - improved locoregional control with postoperative radiation therapy. Cancer 1991;68:1004-1008
132. **Wilson BS**, Lloyd RV. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. Am J Pathol 1984;115:458-468
133. **Winklemann RK**, Breathnach AS: The Merkel cell. J Invest Dermatol 1973;60:2-15
134. **Winklemann RK**. The Merkel cell system and comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system. J Invest Dermatol 1977;69:41-46
135. **Wong KC**, Zuleta F, Clarke SJ, Kennedy PJ. Clinical management and treatment outcomes of Merkel cell carcinoma. Aust NZ J Surg 1998;68:354-358
136. **Wynne CJ**, Kearsley JH. Merkel cell tumor: a chemosensitive skin cancer. Cancer 1998;62:28-31
137. **Yiengpruksawan A**, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK: Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. Arch Surg 1991;126:1514-1519
138. **Zur Hausen H**. Novel human polyomaviruses - Re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. Int. J. Cancer 2008;123:247-250

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung: 1

Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) vom trabekulären Typ an der rechten Oberschenkelaußenseite einer 70-jährigen Patientin

Abbildung: 2

Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) am linken Nasenflügel einer 65-jährigen Patientin

Abbildung: 3

Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) am rechten Unterschenkel einer 79-jährigen Patientin

Abbildung: 4

Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) an der rechten Wange einer 68-jährigen Patientin

Abbildung: 5

Merkelzell-Karzinom (Primärtumor) vom kleinzelligen Typ am oberen Rücken eines 68-jährigen Patienten

Abbildung: 6

Geschlechterverteilung in Prozent

Abbildung: 7

Geburtsort der Patienten

Abbildung: 8

Anzahl der Patienten je Hauttyp

Abbildung: 9

Prozentuale Verteilung der Hauttypen

Abbildung: 10

Familienanamnese bezüglich maligner Erkrankungen (Anzahl der Verwandten ersten Grades)

Abbildung: 11

Prozentuales Vorkommen maligner Erkrankungen in der Familie

Abbildung: 12

Lokalisation des Primarius

Abbildung: 13

Häufigkeit der UV-Exposition

Abbildung: 14

Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Lokalisation des Primarius

Abbildung: 15

Häufigkeit von Sonnenbränden in der Kindheit

Abbildung: 16

Erkrankungsalter der Patienten, geschlechtsunspezifisch, gestaffelt in Dekaden

Abbildung: 17

Erkrankungsalter der Patienten, geschlechtsspezifisch, gestaffelt in Dekaden

Abbildung: 18

Prozentualer Anteil der Patienten mit/ohne begleitende Hauterkrankungen

Abbildung: 19

Prozentualer Anteil der Patienten mit malignen/benigen Hauterkrankungen

Abbildung: 20

Häufigkeit des Auftretens der einzelnen begleitenden Hauterkrankungen in Prozent

Abbildung: 21

Medikamentenexposition in Prozent

Abbildung: 22

Häufigkeit der immunsuppressiven Therapie in Prozent

Abbildung: 23

Makroskopisches Tumorwachstum

Abbildung: 24

Größe des Merkelzell-Karzinom-Primarius

Abbildung: 25

Metastasenbildung

Abbildung: 26

Zeitraum der Metastasenbildung

Abbildung: 27

Bildung von Lokalrezidiven

Abbildung: 28

Gesamtaufreten von Lokalrezidiven und Metastasen bei Erstdiagnose und im Verlauf

Abbildung: 29

Zeitraum der Rezidivausbildung

Abbildung: 30

Art der Therapie

Abbildung: 31

Regelmäßigkeit der Nachsorge

Abbildung: 32

Vergleich zwischen Rezidivausbildung und Nachsorgeuntersuchungen

Abbildung: 33

Vergleich zwischen Nachsorge und Radiatio bei Patienten mit Rezidiven des Merkelzell-Karzinoms

Abbildung: 34

Überleben

Abbildung: 35

Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Rezidivfreies Überleben der Patienten

Tabelle: 1

Histologische Subtypen des Merkelzell-Karzinoms, Differenzierung und Prognose

Tabelle: 2

Retrospektiv erhobene Parameter der am Merkelzell-Karzinom erkrankten Patienten

Tabelle: 3

Anzahl und prozentuale Verteilung der erkrankten Patienten von 1993 bis 2006 im Großraum Hamburg

Tabelle: 4

Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten je Hauttyp

Tabelle: 5

Tabelle zur Berechnung des rezidivfreien Überlebens nach Kaplan-Meier

Tabelle: 6

Überlebenstabelle: Rezidivfreies Überleben der Patienten korrigiert mittels Standardfehler

8. Abkürzungen

1. ACTH: Adreno-Corticotropes-Hormon
2. APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System
3. CK: Zytokeratin
4. IFN: Interferon
5. LCA: Leucocyte-Common-Antigen
6. MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus
7. MCV: Merkelzell-Virus
8. NEX: Nachexzision
9. NGF: Nerve growth factor
10. NSE: Neuronspezifische Enolase
11. OR: Odds Ratio
12. PEX: Primärexzision
13. SLNS: Sentinel-Lymphknoten-Staging, Wächterlymphknoten
14. TNF: Tumornekrosefaktor
15. TTF-1: Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
16. VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Ingrid Moll, Direktorin der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Kopf- und Hautzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas.

Herzlichen Dank für die stets freundliche und persönliche Betreuung und Begleitung, das große Interesse an meiner Arbeit und die angenehme Zusammenarbeit.

Frau PD Dr. Johanna Brandner, Leiterin des zellbiologischen Labors, danke ich herzlich für die Unterstützung und Beratung.

Frau Sabine Kief, Frau Ewa Wladykowski und Frau Pia Houdek, Medizinisch Technische Assistentinnen, danke ich herzlich für die gute Beratung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der dermatologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, sowie dem Sekretariat, danke ich für ihre Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Athanasios Tsianakas für die gute Anleitung und Einarbeitung in das Thema, sowie die schöne und hilfreiche Zusammenarbeit.

Herrn Dr. Peter Mohr, Leiter der dermatologischen Ambulanz (Onkologie) des Elbe Klinikums Buxtehude, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der dermatologischen Ambulanz, möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken. Herzlichen Dank für die besonders freundliche Atmosphäre und das zur Verfügung stellen der Materialien.

Vielen Dank Frau Dr. Bernadette Schubert (†), ehemalige Leiterin der Praxis für Pathologie und Dermahistopathologie, sowie den Medizinisch Technischen Assistentinnen für nette Zusammenarbeit und Bereitstellung der Materialien.

Herrn Prof. Dr. Christian Sander, leitender Arzt der dermatologischen Abteilungen des AK St. Georgs, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der dermatologischen Abteilungen, danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit und das zur Verfügung stellen der Materialien.

10. Curriculum Vitae

Name Brannath, Kerstin
Geboren 27.09.1981, Hamburg

Schulischer Werdegang

08/1988 – 07/1992 Grundschule Richard-Linde-Weg, Hamburg
08/1992 – 07/2001 Katholisches Gymnasium Sophie-Barat, Hamburg
Allgemeine Hochschulreife

Studium

04/2002 – 06/2008 Studium der Humanmedizin,
Universität Hamburg (12 Fachsemester)
25.06.2008 Erhalt der Approbation als Ärztin

Famulaturen

20.07.2004 – 20.08.2004 Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Elim, Hamburg
02.05.2005 – 31.05.2005 Innere Medizin, Krankenhaus Elim, Hamburg
15.08.2005 – 13.09.2005 Praxis f. Orthopädie und Chirurgie,
Prof. Dr. med. D. Steiner, Dr. med. U. Heise,
Dr. med. R. Henning, Hamburg
31.07.2006 – 31.08.2006 Anästhesie, Intensiv- und Rettungsmedizin,
Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg

Praktisches Jahr

26.02.2007 – 22.04.2007 Unfallchirurgie, Marienkrankenhaus, Hamburg
23.04.2007 – 17.06.2007 Abdominalchirurgie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg
18.06.2007 – 07.10.2007 Innere Medizin (Abtlg. f. Gastroenterologie/Hepatologie
und Abtlg. f. Nieren- und Hochdruckerkrankungen),
Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
08.10.2007 – 27.01.2008 Wahlfach Psychiatrie,
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Beruflicher Werdegang

01.01.2009 – heute Ärztin in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie,
Chefarzt Dr. med. Hans-Peter Unger,
Asklepios Klinik Harburg

11. Erklärungen

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem anderen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.