

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. L. French

**Retrospektiv-multizentrische Bewertung von klinisch-
epidemiologischen Prognosefaktoren und neuer Therapieformen
im Schleimhautmelanom**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Laura Valerie Mirlach

aus München

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Berking

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Harréus
Priv. Dr. med. W. Stolz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Heppt, M.Sc., MHBA

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2021

Teile dieser Arbeit sind Bestandteil folgender Publikationen:

Heppt MV, Roesch A, Weide B, Gutzmer R, Meier F, Loquai C, Kähler KC, Gesierich A, Meissner M, von Bubnoff D, Göppner D, Schlaak M, Pföhler C, Utikal J, Heinzerling L, Cosgarea I, Engel J, Eckel R, Martens A, **Mirlach L**, Satzger I, Schubert-Fritschle G, Tietze JK, Berking C. *Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma*. Eur J Cancer. 2017 Aug; 81:36–44

Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, **Mirlach L**, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. *Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care*. BMC Cancer. 2017 Aug 10;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 EINLEITUNG	3
1.1. Epidemiologie des Schleimhautmelanoms.....	3
1.2. Ätiologie des Schleimhautmelanoms	4
1.3. Lokalisationen des Schleimhautmelanoms	6
1.4. Diagnostik des Schleimhautmelanoms.....	8
1.4.1. Klinisches Bild und Dermatoskopie.....	8
1.4.2. Histopathologie	8
1.4.3. Ausbreitungsdiagnostik.....	9
a) Sonographie der regionalen Lymphknoten (LK)	9
b) Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB)	10
c) Schnittbildgebungsverfahren (CT, MRT, PET-CT).....	10
d) Serummarker.....	10
1.5. Stadieneinteilung.....	11
1.6. Therapiestrategien beim Schleimhautmelanom	15
1.6.1. Chirurgie.....	15
1.6.2. Radiotherapie	15
1.6.3. Systemtherapie	16
1.6.3.1. Chemotherapie	16
1.6.3.2. Immuntherapie	16
a) Interferon.....	16
b) Ipilimumab.....	17
c) PD-1-Inhibitoren (Nivolumab/ Pembrolizumab)	17
1.6.3.3. Zielgerichtete, mutationsbasierte Therapie mit Kinasehemmstoffen.....	18
a) KIT-Inhibition.....	18
b) Weitere Kinasehemmstoffe.....	19
1.7. Prognose und bisher etablierte Prognosefaktoren	20
2 ZIELSETZUNG	21
3 PATIENTENAUSWAHL UND METHODISCHE BEARBEITUNG	22
3.1. Patientenkollektiv und -rekrutierung.....	22
3.1.1. Primäre Datenquellen	22
3.1.2. Patienten aus anderen Zentren.....	22
3.2. Tabellenerstellung	23
3.2.1. Erstdiagnose	23
3.2.2. Klinischer Krankheitsverlauf	25
3.2.3. Therapien.....	25

3.3. Tabellenharmonisierung.....	26
3.3.1. Tumorstadien.....	26
3.3.2. Umgang mit fehlenden Daten.....	26
3.3.3. Progression.....	26
3.3.4. Therapie.....	27
3.4. Endpunkte.....	27
3.5. Datenerhebung und Statistische Analyse.....	27
4 ERGEBNISSE	29
4.1. Allgemeine Patientencharakteristika und Beobachtungszeitraum	29
4.2. Anatomische Lokalisationen	30
4.2.1. Häufige anatomische Lokalisationen	31
a) Primärtumore im Bereich des Kopfes und Halses (MMHN).....	31
b) Primärtumore im Bereich des weiblichen Genitaltraktes (MMFG).....	31
c) Primärtumore im anorektalen Bereich (MMAN).....	31
4.2.2. Seltene anatomische Lokalisationen	32
a) Primärtumore im Bereich des Auges (MME)	32
b) Primärtumore im Bereich des Gastrointestinaltraktes (MMGI)	32
c) Primärtumore im Bereich des Urogenitaltraktes (MMU)	32
d) Primärtumore im Bereich des Penis (MMP).....	32
4.2.3. Vergleichende Auswertungen innerhalb der Lokalisationen	32
4.3. Histopathologische und molekulare Parameter.....	34
4.3.1. Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors	34
4.3.2. Mutationsprofil.....	36
4.4. Stadien bei Erstdiagnose	37
4.4.1. AJCC-Klassifikation (2009).....	37
4.4.2. AJCC-Klassifikation für mukosale Melanome des Kopfs und Halses (2014).....	41
4.4.3. Ballantyne-Klassifikation.....	42
4.5. Metastasierung	43
4.6. Therapie.....	44
4.6.1. Exzision des Primärtumors und Resektionsstatus.....	44
4.6.2. Sentinellymphknotenbiopsie und regionale Lymphknotendissektion.....	46
a) Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB)	46
b) Regionale Lymphknotendissektion (LKD).....	47
4.6.3. Radiotherapie	48
4.6.4. Systemtherapie	49
4.6.4.1 Adjuvantes Interferon als Systemtherapie.....	52
4.7. Progressionen und Progressionszeitanalysen	52
4.7.1. Allgemeiner Überblick.....	52

4.7.2. Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen.....	55
4.7.3. Lokalrezidive.....	59
4.7.4. Lokoregionäre Lymphknotenmetastase	62
4.7.5. Cox-Regressionsmodell für Krankheitsprogression.....	63
4.8. Überleben nach Krankheitsprogression.....	64
4.9. Gesamtüberleben.....	67
4.9.1. Überlebenszeitanalysen des Gesamtkollektivs.....	67
4.9.2. Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit von den häufigsten Lokalisationen des Primärtumors.....	69
4.9.3. Überlebenszeitanalysen nach Ulzerationsstatus.....	69
4.9.4. Cox-Regressionsmodell für das Gesamtüberleben	70
5 DISKUSSION	72
5.1. Studienkollektiv	72
5.2. Beurteilung der verschiedenen Klassifikationssysteme für Schleimhautmelanome	72
5.3. Überleben und Prognosefaktoren	73
5.4. Unterschiede zwischen den Lokalisationen der Primärtumoren	75
5.5. Einfluss einzelner Therapiemöglichkeiten auf das Überleben	77
5.6. Stärken und Limitationen der Arbeit.....	78
5.7. Ausblick	79
6 ZUSAMMENFASSUNG	81
8 LITERATURVERZEICHNIS	82
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	89
TABELLENVERZEICHNIS	90
ANHANG	91
DANKSAGUNG	92
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	93

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CSD	<i>chronically sun-damaged skin</i> (chronisch sonnengeschädigte Haut)
ED	Erstdiagnose
EU	Europäische Union
HDI	Hochdosis-Interferon alpha a/b
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
ICB	Immun-Checkpoint Blockade
k.A.	keine Angabe
KM	kutanes Melanom
LDH	Laktatdehydrogenase
LKD	Lymphknotendissektion
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAPK	Mitogen-aktivierte-Proteinkinase
MM	Mukosales Melanom (Schleimhautmelanom, <i>mucosal melanoma</i>)
MMAN	<i>mucosal melanoma of the anorectal region</i> (Mukosales Melanom der anorektalen Region)
MME	<i>mucosal melanoma of the eyes</i> (Mukosales Melanom der Augen)
MMFG	<i>mucosal melanoma of the female genital tract</i> (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts)
MMGI	<i>mucosal melanoma of the gastrointestinal tract</i> (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts)
MMHN	<i>mucosal melanoma of the head and neck</i> (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses)
MMU	<i>mucosal melanoma of the urinary tract</i> (Mukosales Melanom des Harntrakts)
MMP	<i>mucosal melanoma of the penis</i> (Mukosales Melanom des Penis)
M	Metastasierung
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie

nCSD	<i>non chronically sun-damaged skin</i> (nicht chronisch sonnengeschädigte Haut)
N	Nodalstatus/ Lymphknotenbefall
N.a.	nicht anwendbar (<i>not applicable</i>)
PAP	Papanicolaou-Abstrich
PPÜ	Postprogressions-Überleben
SLNB	<i>sentinel lymph node biopsy</i> (Sentinellymphknotenbiopsie)
TD	Tumordicke
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
WT	Wildtyp
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
10-JÜR	10-Jahres-Überlebensrate
95% KI	95%-Konfidenzintervall

1 EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie des Schleimhautmelanoms

Es gibt mehrere Entitäten und klinische Varianten des malignen Melanoms, zu denen unter anderem das relativ seltene Melanom der Schleimhäute (mukosales Melanom, MM) zählt. Es unterscheidet sich in vielen Merkmalen vom kutanen Melanom (KM) und seine geringe Inzidenz sowie die Heterogenität seiner klinischen Erscheinungsformen erschwert es, Studien mit ausreichend Teilnehmern für valide Aussagen bezüglich Prognose und Therapieerfolgen zu rekrutieren. Dadurch sind auch Risikofaktoren, Klassifikationssysteme und Therapieformen um einiges schlechter erforscht und weit weniger etabliert als beim KM.

Das MM hat in den USA eine altersangepasste Inzidenz von 2,2 pro Millionen Einwohnern verglichen zu 153,5 Fällen pro Millionen Einwohnern beim KM [1]. Die Inzidenz bei Männern und Frauen unterscheidet sich zwischen den zwei Melanomarten. Während sowohl in den USA [1] als auch in Deutschland [2] mehr Männer als Frauen an KM erkranken, ist es beim MM eher umgekehrt [1, 3]. Hier sind es 2,8 Fälle pro Millionen Frauen und 1,5 Fälle pro Millionen Männern [1]. Interessant ist hierbei, dass das MM häufiger bei Patienten mit dunklerem Hauttyp im Vergleich zu Patienten mit hellerem Hauttyp zu finden ist, was nicht auf das KM zutrifft (Tabelle 1) [1, 4]. Ebenso sind Patienten asiatischer Herkunft häufiger betroffen als Kaukasier [5]. Insgesamt zeigt sich damit ein Unterschied im Vorkommen des MM innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen [6].

Tabelle 1:

Prozentangaben in Bezug auf Geschlecht und Hautfarbe bei Melanomen mukosalen und kutanen Ursprungs [1]

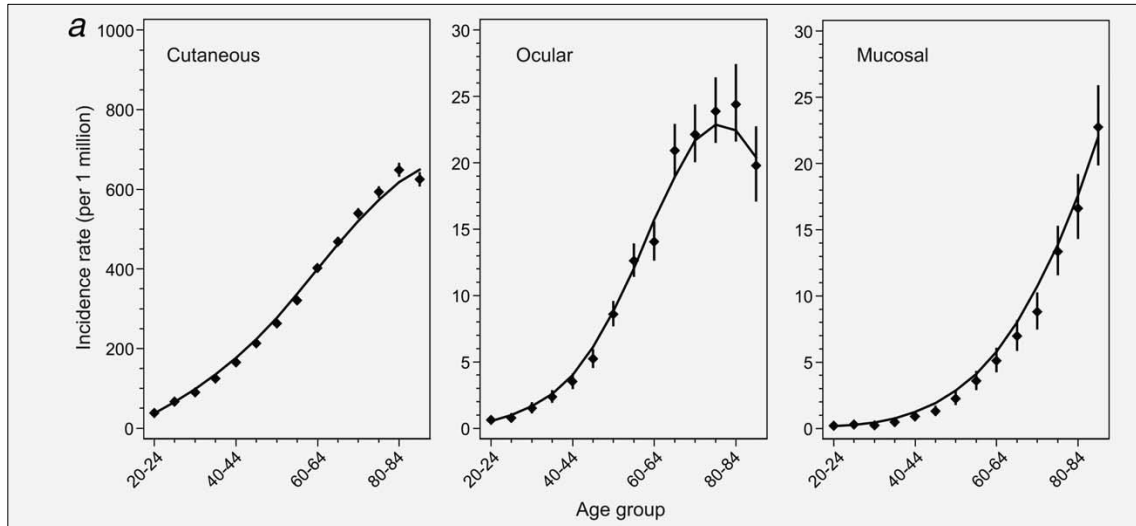
Geschlecht / Hautfarbe	Mukosales Melanom	Kutanes Melanom
<u>Männer</u>		
Kaukasier	0,70%	96%
Dunklerer Hauttyp	4,70%	89%
<u>Frauen</u>		
Kaukasier	2,10%	94%
Dunklerer Hauttyp	13,40%	81%

Patienten mit dunklerem Hauttyp erkranken häufiger an einem mukosalem Melanom als Patienten mit hellerem Hauttyp; bei kutanen Melanomen verhält es sich umgekehrt; Frauen erkranken häufiger an mukosalen Melanomen als Männer, bei kutanen Melanomen verhält es sich umgekehrt.

Das MM ist eine Krebserkrankung des Alters [7, 8]. Während beim KM die Inzidenz relativ linear über die Altersgruppen ansteigt, erhöht sich die Inzidenz beim MM exponentiell und ohne Plateau mit zunehmendem Lebensalter (Abbildung 1). In der Altersgruppe der über 60-Jährigen ist die Inzidenz von KM 3,5-fach höher als bei den unter 60-Jährigen, während die Inzidenz des MM bei über 60-Jährigen 10-fach höher ist als bei den unter 60-Jährigen [9].

Abbildung 1:

Inzidenz von Melanomen verschiedener Entitäten in unterschiedlichen Altersgruppen [9]



Beim kutanen Melanom (*cutaneous*) steigt die Inzidenz über die Jahre annähernd linear, mukosale Melanome (*mucosal*) zeigen eine deutliche Steigerung der Inzidenz in den höheren Lebensjahren; eine ähnliche Verteilung wie mukosale Melanome zeigen auch Melanome der Augen (*ocular*).

In einer Studie aus dem Jahr 1998 mit 84.836 untersuchten Melanomen in den USA waren 91,2% kutanen und nur 1,3% mukösen Ursprungs [4]. Die Population dieser Studie umfasste Kaukasier, Afroamerikaner und Hispanoamerikaner. Die Verteilung der einzelnen Entitäten ist stabil geblieben, wie eine neuere Studie aus 2005 nahelegt. Hier lag der Anteil des MM immer noch bei 1,4% [1]. Die Inzidenz scheint tendenziell ebenfalls eher nicht zu steigen [4], was allerdings nicht auf das KM zutrifft. Beim KM hat sich die Inzidenz seit den 1980er Jahren teilweise mehr als verdreifacht [2].

1.2. Ätiologie des Schleimhautmelanoms

KM nehmen ihren Ursprung aus Melanozyten, die entlang der Basalmembran zwischen Epidermis und Dermis lokalisiert sind. Der Ursprung der MM ist hingegen weitgehend unklar [7].

Melanozyten sind neuroektodermalen Ursprungs und wandern während der Entwicklung des Embryos in Haut, Haarfollikel, Meningen, Retina, Schleimhäute und andere Gewebe ein [10-14]. Von mehreren Autoren wird vermutet, dass das MM sich aus Vorläufern von Melanozyten entwickelt, die nach der Migration aus der Neuralleiste in den Schleimhäuten bzw. submukösen Geweben als Melanoblasten lokalisiert sind [15, 16]. Je nach Lokalisation unterscheidet sich das umgebende Gewebe enorm und demnach ist es wahrscheinlich, dass sich auch die onkogenen Signalwege, die an Wachstum und Entstehung des MM beteiligt sind, je nach Umgebung und Lokalisation unterscheiden [17].

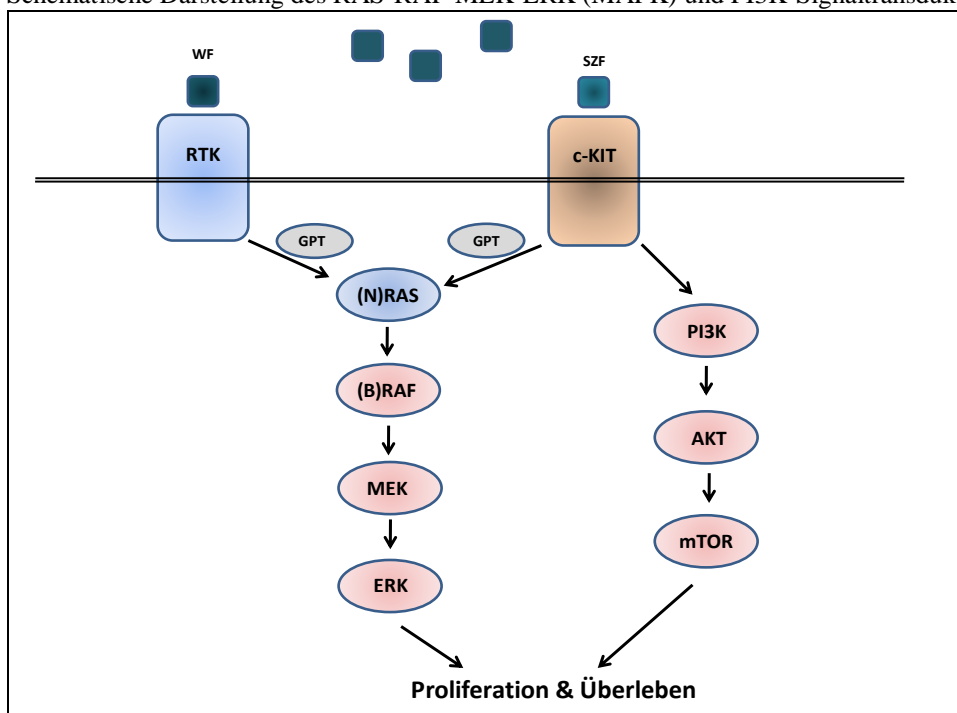
Melanozyten können sowohl pigmentiert als auch im Schleimhautbereich wenig bis unpigmentiert sein. Ihre Hauptfunktion ist die Synthese und Ausschleusung von Melanin an umgebende Keratinozyten. Melanin trägt zu einem erhöhten UV-Schutz der Haut bei [14]. Es ist in der Lage, die tiefer liegenden Schichten der Haut vor UV-Strahlung abzusichern sowie diese in Teilen zu absorbieren. Dadurch durchdringt weniger UV-Strahlung die Epidermis [18, 19]. Dabei ist es interessant, dass Melanozyten trotz dieser Funktion auch in einigen anatomischen Lokalisationen zu finden sind, die keinem UV-Licht ausgesetzt sind [13, 20]. Ihre Funktion in diesen Lokalisationen wie den Schleimhäuten ist deshalb noch nicht ganz klar. Einige Studien deuten darauf hin, dass es noch weitere, nicht-pigmentassoziierte Funktionen gibt wie etwa antimikrobielle und immunologische Aufgaben [13, 14, 20].

Das Wachstum von MM erfolgt zunächst lentiginös und oberflächlich, das heißt mit anfangs einzelliger Ausbreitung im basalen Epithel mit Konfluenz und Nestbildung. Ihr Wachstumsverhalten wird aggressiver als das von KM eingeschätzt. Der Grund hierfür ist allerdings noch nicht genau geklärt [11, 20-22]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Schleimhäute von einer hohen Anzahl lymphatischer und vaskulärer Gefäße durchzogen werden, welche eine schnellere Ausbreitung in lokale, regionale und distale Bereiche wie Organe begünstigen [23]. Ebenfalls weisen MM zelluläre und molekulare Unterschiede zum KM auf, die ebenso wie die häufigen Mikroinvasionen in Blut- und Lymphgefäße eine hämatogene Metastasierung begünstigen [11, 24].

Ein weiterer Aspekt in der Ätiologie der Melanome sind onkogene Mutationen, welche besonders in der zielgerichteten Therapie eine Rolle spielen (siehe Seite 18). Im Folgenden wird nun auf Mutationen des RAS-RAF-MEK-ERK-Signaltransduktionswegs, auch Mitogen-aktivierte-Proteinkinase (MAPK) Kaskade genannt, eingegangen. Er ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Abbildung 2:

Schematische Darstellung des RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) und PI3K-Signaltransduktionswegs



Die Interaktion eines extrazellulären Faktors, zum Beispiel eines Wachstumsfaktors (WF) oder eines Stammzellfaktors (SZF) mit seiner Rezeptortyrosinkinase (RTK) führt zur Dimerisierung des Rezeptors und zur Autophosphorylierung der Tyrosinreste. Der Stammzellfaktor bindet an seine Rezeptortyrosinkinase c-KIT. An diese bindet das Adapterprotein Grb2, welches über einen GDP/GTP-Austauschfaktor den MAPK-Signalweg aktiviert [11, 25]. c-KIT ist auch in der Aktivierung des PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) Signaltransduktionswegs beteiligt.

Bei Melanomen ist der MAPK-Signaltransduktionsweg konstitutiv aktiviert und hat dadurch eine Schlüsselfunktion bei der Melanomentwicklung sowie –progression [11, 26, 27]. Er vermittelt ein extrazelluläres Signal, wie zum Beispiel die Bindung eines Wachstumsfaktors an einen membranösen Rezeptor, an zytoplasmatische und nukleäre Effektoren. Dadurch reguliert er essenzielle Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung und Überleben bzw. Apoptose [11, 27, 28]. Eine dauerhafte Aktivierung dieses Signalwegs wird in MM und KM durch Mutationen in den Onkogenen BRAF, NRAS und KIT hervorgerufen [29] und führt über die Induktion von Transkriptionsfaktoren und Zellzyklus-Proteinen zu einer erhöhten Zellproliferation, einem Schutz vor Apoptose und einer verlängerten Überlebenszeit der Tumorzellen [27, 28, 30, 31]. KIT ist zusätzlich auch an der Aktivierung des PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) Signaltransduktionswegs beteiligt. Dieser führt ebenso zu einer

vermehrten Proliferation sowie verminderten Apoptose der betroffenen Zellen. Auf die Einzelheiten der mutierten Gene wird auf Seite 18 noch einmal genauer eingegangen.

1.3. Lokalisationen des Schleimhautmelanoms

Tabelle 2 zeigt die bisher in der Literatur beschriebenen Lokalisationen von MM und deren Häufigkeit innerhalb aller MM. Dabei werden sie meistens in 7 Sublokalisationen eingeteilt. Diese umfasst MM der weiblichen Geschlechtsorgane (MMFG), MM des Kopfs und Halses (MMHN), MM der anorektalen Region (MMAN), MM des gastrointestinalen Trakts (MMGI), MM des Penis (MMP), MM des urogenitalen Bereiches (MMU) und MM der Konjunktiva (MME). Die häufigsten dieser Untergruppen sind hierbei MMFG, MMHN und MMAN [1, 4, 9]. Innerhalb der MMFG treten MM am häufigsten in der Vulva [1, 9, 32, 33], bei MMHN am häufigsten in der Nasenhöhle auf [34, 35]. MMAN werden selten weiter unterteilt, aber Goldman et al. postulierten, dass innerhalb dieser Gruppe Tumore am Anus häufiger auftraten als im Rektum [36]. Die restlichen Sublokalisationen sind sehr selten, was dazu führt, dass es kaum Studien zu diesen Lokalisationen gibt.

Tabelle 2:

Lokalisationen von mukosalen Melanomen und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller mukosalen Melanome

Lokalisation <i>(Sublokalisationen)</i>	Häufigkeit
MM der weiblichen Geschlechtsorgane (MMFG) <i>(Vulva, Vagina, Cervix)</i>	40% - 56,5% [1, 9]
MM des Kopfs und Halses (MMHN) <i>(Mundhöhle, Lippen, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Pharynx, Larynx)</i>	40% - 55,4% [1, 4]
MM der anorektalen Region (MMAN) <i>(Anus, Rektum)</i>	16,5% - 23,8% [1, 4]
MM des gastrointestinalen Trakts (MMGI) <i>(Gallenblase, gastrointestinaler Trakt ab Ösophagus bis einschließlich Colon descendens)</i>	2,2% - 4,7% [3, 9]
MM des Penis (MMP)	3% [9]
MM des urogenitalen Bereiches (MMU) <i>(Urethra, Harnblase, ableitende Harnwege)</i>	1,7% - 2,8% [4, 9]
MM der Konjunktiva (MME)	nicht anwendbar

Schleimhautmelanome (MM) der weiblichen Geschlechtsorgane sind am häufigsten, gefolgt von Schleimhautmelanomen des Kopfs und Halses und der anorektalen Region. Seltener sind Schleimhautmelanome des gastrointestinalen Trakts, des Penis, des urogenitalen Bereiches und der Konjunktiva. MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Je seltener die jeweiligen Lokalisationen sind, desto schwieriger lässt sich eine aussagekräftige Häufigkeitsangabe machen. Dies trifft vor allem auf MMGI, MMP, MMU und MME zu. Hierbei stammen die Angaben auch häufig aus Studien mit wenigen Teilnehmern. Festzuhalten ist jedoch, dass die in der Literatur am häufigsten angegebenen Lokalisationen MMFG und MMHN sind.

Abbildung 3:
MM der Kopf-/Halsregion (MMHN)



Abbildung 3 zeigt einen männlichen Patienten mit münzgroßem, erhabenem, unregelmäßig begrenztem schwarzem Tumor am harten Gaumen.

(Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München)

Abbildung 4:
MM des weiblichen Genitaltrakts (MMFG)



Abbildung 4 zeigt eine weibliche Patientin mit multiplen dunkelbraun bis schwarz gefärbten Knoten am Bauch sowie der Vagina und Vulva. Die Läsionen sind teilweise erhaben sowie unregelmäßig begrenzt und mehrfarbig. Die Patientin starb wenige Wochen nach der Aufnahme an Hirnmetastasen.

(Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München)

Abbildung 5:
MM der Konjunktiva (MME)



Abbildung 5 zeigt einen männlichen Patienten mit einem flachen, hellbraunen Tumor auf der Konjunktiva des rechten Auges. Es sind Einziehungen der Konjunktiva zu erkennen.

(Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München)

1.4. Diagnostik des Schleimhautmelanoms

1.4.1. Klinisches Bild und Dermatoskopie

Grundsätzlich ist das diagnostische Vorgehen beim MM ähnlich wie beim KM. Hierzu wird zur Diagnostik nach Stellung der klinischen Verdachtsdiagnose eine Dermatoskopie, sofern einsehbar, der pigmentierten oder nicht-pigmentierten Haut- und Nagelveränderungen durchgeführt. In der Verlaufskontrolle kann eine sequenzielle digitale Dermatoskopie die Früherkennung von KM und MM, welche keine spezifischen dermatoskopischen Malignitätskriterien aufweisen, verbessern. Bei einem Verdacht auf ein KM oder MM wird dieses primär mit einem kleinen Sicherheitsabstand vollständig exzidiert, um lokale Rezidive zu vermeiden. Der Sicherheitsabstand ist abhängig vom Stadium des Primärtumors und dessen Tumordicke nach Breslow [37]. MM sind jedoch schwerer zugänglich, was ein genaues Betrachten auch mit Dermatoskopie schwierig bis unmöglich macht.

MM präsentieren sich meist als vermehrt braun oder schwarz pigmentierte, oft polypoide Läsionen der Schleimhäute. Der klinisch sichtbare Melaninanteil von Schleimhauttumoren bei MM variiert und reicht von sehr stark pigmentierten Melanomen zu amelanotischen Tumoren [11, 38]. Weniger als 2% aller Melanome sind amelanotisch, wobei der Anteil in oralen Melanomen mit bis zu zwei Drittel der Fälle höher liegt [38]. Sie gelten als aggressiver als pigmentierte MM [38, 39] und treten besonders häufig im Kopf- und Halsbereich auf [11].

Standardisierte Charakteristika wie sie im Rahmen der ABCDE-Regel für das KM bestehen, sind für das MM nicht explizit beschrieben, können aber auch auf das MM angewandt werden. Die einzelnen Kriterien der ABCDE-Regel sind in Tabelle 3 aufgeführt. Dennoch sollten Läsionen der Schleimhäute, die eine oder mehrere dieser Charakteristika aufweisen, als suspekt gewertet und entweder nachbeobachtet oder exzidiert werden. Weiterhin ist die klinische Unterscheidung zu möglichen Differentialdiagnosen wie Schleimhautnävi, Schleimhautlentigo und Melanoakanthomen häufig schwierig.

Zusätzlich können eine oberflächliche Ulzeration sowie Nekrosen vorhanden sein. Ein Einbruch in Lymph- und Blutgefäße sowie in Knochen, Knorpel, Perineuralscheiden oder Weichteilgebe ist möglich [20, 40, 41]. Ebenso wie beim KM kommen auch beim MM Satellitenläsionen vor [20].

Tabelle 3:
ABCDE-Regel für KM [42]

Regel	Beschreibung
A (<i>Asymmetry</i>)	Asymmetrie: Die Läsion ist asymmetrisch
B (<i>Border</i>)	Begrenzung: Die Läsion ist unregelmäßig begrenzt
C (<i>Colour</i>)	Farbe: Die Läsion erscheint mehrfarbig
D (<i>Diameter</i>)	Durchmesser: Die Läsion hat einen größeren Durchmesser als 5 mm
E (<i>Evolving</i>)	Entwicklung: Die Läsion ist neu oder ist in kurzer Zeit entstanden, bzw. hat sich in letzter Zeit schnell in Farbe, Form oder Größe verändert

1.4.2. Histopathologie

Im Verdachtsfall müssen eine Exzision und eine histopathologische Begutachtung vorgenommen werden, um eine definitive Diagnose zu stellen. Es kann allerdings schwierig sein, ein primäres MM von einer mukosalen Metastase eines KM zu unterscheiden. Deswegen

sollte zusätzlich zur Gewebeentnahme ein KM mittels Ganzkörperinspektion und Dermatoskopie ausgeschlossen werden [11, 20, 32].

Ein zuverlässiger Hinweis auf ein primäres Vorliegen eines MM ist das Vorhandensein einer Vorläuferläsion wie etwa ein Melanom in situ der Mukosa oder eine ausgeprägte epitheliale Beteiligung des Tumors. Durch die oft sehr späte Diagnose sind solche Läsionen allerdings häufig nicht mehr auffindbar, da bereits Veränderungen der Schleimhaut wie zum Beispiel Ulzerationen aufgetreten sind [32]. Deswegen ist es in manchen Fällen ratsam, bei der Exzision auch eine Probe der umgebenden, gesund erscheinenden Schleimhaut zu entnehmen, da dort eventuell Vorläuferläsionen nachgewiesen werden können [32].

Die histologische Bild eines MM zeigt einen Tumor mit pleomorphen epitheloiden, spindeligen oder auch myxoiden Melanomzellen. Dieses exprimieren ähnlich wie das KM in der Immunhistochemie spezifische Marker wie S-100, „human melanoma black-45“ (HMB-45), „melanoma antigen/ melanoma antigen recognized by T-Cell-1“ (Melan-A/ MART-1), Tyrosinase, „microphthalmia transcription factor“ (MITF), „sry-related HMG box-10“ (SOX10) oder „mouse monoclonal anti-CD63 antibody“ (NKI/ C-3) [11, 20, 32, 43].

Weiterhin sollten bei der histopathologischen Befundung folgende Merkmale angegeben werden, sofern sie vorhanden bzw. sinnvoll zu erheben sind:

- Ulzeration
- Einbruch in Lymph- und Blutgefäße oder Perineuralscheiden
- Vertikale Tumordicke (TD) in mm
- Vorhandene Fernmetastasen
- Mitoserate (angegeben als Anzahl von sichtbaren Mitosen pro mm²)

Die vertikale Eindringtiefe nach Breslow gemessen in mm (Breslow-Index) sowie die relative Eindringtiefe nach Clark (Clark-Level), welche bei KM als prognostische Parameter wichtig sind, können aufgrund der histologischen Gegebenheiten von Schleimhäuten häufig nicht exakt bestimmt werden. Zusätzlich besteht die Problematik, dass die histopathologische Befundung für MM nicht sehr standardisiert ist.

1.4.3. Ausbreitungsdiagnostik

Es gibt im Unterschied zum KM keine nationalen oder internationalen Leitlinien für die weiterführende Diagnostik des MM [23]. Somit wird sich meist an den Leitlinien für das KM orientiert und in Analogie zum Vorgehen beim KM verfahren. Im Folgenden wird auf die einzelnen Möglichkeiten der Ausbreitungsdiagnostik eingegangen.

a) Sonographie der regionalen Lymphknoten (LK)

In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms von 2018 wird ab Stadium IB bei Erstdiagnose (ED) eine lokoregionale LK-Sonographie empfohlen, da sie nachweislich genauer als die Palpation der regionären LK ist [37]. Dabei sind folgende Kriterien hinweisend auf eine Malignität: ballionierte Form der Lymphknoten, Verlust des zentralen Echos und eine nachweisbare periphere Perfusion der LK. Diese Kriterien lassen sich auf das MM übertragen. Die Sensitivität und Spezifität variieren allerdings stadienabhängig [37].

b) Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB)

Die SLNB ist primär eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums und der Prognose eines Primärtumors. In der S3-Leitlinie der AWMF zum KM wird eine SLNB ab einer TD von 1 mm empfohlen, bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzeration oder erhöhte Mitoserate auch schon bei dünneren Primärtumoren. Dabei spielt die Lokalisation des Primärtumors keine Rolle für die Indikationsstellung einer SLNB [37]. Ihr Nutzen und die Auswirkung auf die Überlebenszeit ist jedoch umstritten [11]. In der Literatur wurden für MM bisher hauptsächlich die SLNB bei MMHN untersucht. Eine Studie zu MMHN konnte zeigen, dass Patienten mit Sentinellymphknotenmetastasen gleichzeitig auch dickere und ulzerierte Tumore aufwiesen - beides Faktoren, die mit einer schlechteren Überlebenszeit einhergehen [44]. Der Lymphknotenstatus nach SLNB konnte in dieser Studie am besten das krankheitsfreie Überleben voraussagen. Andere Studien hingegen konnten wiederum keinen Zusammenhang des Ergebnisses der SLNB mit dem progressionsfreien Überleben nachweisen [45, 46]. Auch muss bei der Entscheidung, ob eine SLNB durchgeführt werden soll oder nicht, in Betracht gezogen werden, dass es sich hierbei um ein invasives Verfahren handelt und dass es bei ca. 10% der Patienten zu Komplikationen wie Seromen, Hämatomen, Wundinfektionen oder in seltenen Fällen zu Nervenläsionen kommen kann.

c) Schnittbildgebungsverfahren (CT, MRT, PET-CT)

Wie auch bei den anderen diagnostischen Möglichkeiten gibt es keine dezidierten Empfehlungen, inwiefern Schnittbildgebungsverfahren im Rahmen der Diagnostik des MM eingesetzt werden sollen. Als Orientierung dienen wiederum die Leitlinien für das KM [37]. Hier wird bis zu einem Stadium IIB bei ED weder ein Ganzkörper-CT oder PET-CT noch ein Schädel-MRT zur Ausbreitungsdiagnostik empfohlen. Erst ab einem Stadium III werden dazu Empfehlungen ausgesprochen. Hierbei ist zu beachten, dass die MRT der CT bei der Untersuchung des Schädels deutlich überlegen ist. Dennoch sollte ein Schädel-MRT auch in diesen Stadien nur dann durchgeführt werden, wenn eine Detektion von Hirnmetastasen das adjuvante Therapieregime verändern würde [37]. Es wurde gezeigt, dass vor allem die PET-CT den anderen Verfahren in der Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen überlegen ist [47]. Im Rahmen der bildgebenden Untersuchung sollten folgende Regionen erfasst werden: betroffene Lymphknotenregion, Schädel, Thorax und Abdomen. Eine Bildgebung des Halses oder Beckens sollte jeweils dann erfolgen, wenn Tumoren in diesen Bereichen aufgetreten sind [37, 48]. Dies ist bei Patienten mit MM relativ häufig der Fall.

Für MM sind wenige Empfehlungen ausgesprochen. Laut Garbe et al. eignen sich für Schleimhautläsionen vor allem röntgenologische Untersuchungen mit Kontrastmittel (zum Beispiel durch eine Enteroklyse oder eine Abdomen-/Becken-CT) [11]. Die MRT eignet sich laut Studien vor allem bei MM des weiblichen Genitaltrakts zur Ausbreitungsdiagnostik, da man durch bestimmte magnetische Eigenschaften des Melanins gut zwischen Melanomen und anderen Tumoren unterscheiden kann [49, 50].

d) Serummarker

In Studien wurde gezeigt, dass Spiegel bestimmter Serummarker mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben korrelieren. Diese Serummarker sind hauptsächlich S100B, *melanoma inhibitory activity protein* (MIA) und Laktatdehydrogenase (LDH). Allerdings ist die Sensitivität dieser Marker eingeschränkt und besonders in frühen Stadien noch unauffällig. So heißt es in der S3-Leitlinie zum KM, dass in den initialen Stadien I-III eine Bestimmung von S100B erfolgen kann, jedoch nicht muss [37]. Erst bei einer lokoregionalen Metastasierung sollte S100B routinemäßig bestimmt werden. MIA und LDH können als zusätzliche

prognostische Marker bei Verdacht auf lokoregionale Metastasen hinzugezogen werden, allerdings sind die Studienergebnisse hierzu nicht einheitlich genug. In der fortgeschrittenen Metastasierung hilft LDH im Serum bei der Einschätzung der Tumorlast und der Prognose.

1.5. Stadieneinteilung

Im Gegensatz zum KM gibt es kein einheitliches Klassifikationssystem für MM. Lediglich für die Lokalisationssubgruppe MMHN veröffentlichte das *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2009 ein eigenes System (Tabelle 4-6) [51]. Dieses wurde 2014 noch einmal modifiziert [52].

Manche Studien teilen die MM in die offizielle TNM-Klassifikation für die jeweiligen Karzinome ihrer Lokalisation ein. Beispielsweise würde ein MM der Vulva anhand der TNM-Klassifikation für Vulvakarzinome eingeteilt werden, ungeachtet dessen, dass ein Melanom kein Karzinom ist und sich sowohl tumorbiologisch als auch klinisch vom Vulvakarzinom unterscheidet. Diese Methode ist daher eher ein Behelfsverfahren, allerdings ungenau und nicht korrekt, da oft Parameter zur exakten Einteilung fehlen oder gar nicht erhoben werden können.

Häufiger werden MM entweder nach der AJCC-Klassifikation für das KM [53] (TNM-Klassifikation in Tabelle 8-11) oder nach der Klassifikation nach Ballantyne [54] (Tabelle 7) eingeteilt. Die Klassifikation nach Ballantyne wurde ursprünglich nur für MMHN entwickelt, wurde seitdem aber zunehmend auch für andere Lokalisationen benutzt. Sie teilt MM in drei vereinfachte Stadien ein: Tumor lokal begrenzt ohne LK-Befall, Tumor mit regionalem LK-Befall und Tumor mit Fernmetastasen. Sie wird allerdings im Vergleich zur AJCC-Klassifikation selten verwendet. Da es nur eine AJCC-Klassifikation für die Subgruppe der MMHN gibt, sollten die restlichen Subgruppen nach dem Prinzip für KM eingeteilt werden. Diese ist weitaus detaillierter als die Ballantyne-Klassifikation, birgt jedoch das Problem, dass die Prognose und die Entwicklung von KM nicht denen von MM gleichen. Außerdem kann nicht jede Lokalisation bei MM nach der AJCC-Klassifikation exakt angegeben werden. Somit können eine andere Prognose und verschiedene Therapieregime aus dem gleichen Stadium resultieren, je nachdem ob es sich um ein KM oder ein MM handelt. Auf dieses Problem ist das Klassifikationssystem des AJCC für MMHN eingegangen. In diesem wird dem aggressiveren Verlauf von MM insofern Rechnung getragen, dass bereits der Nachweis eines MMHN in einem Stadium T3 resultiert. Damit ist das T-Stadium im Gegensatz zur Klassifikation für KM nicht von der Dicke des Tumors abhängig.

Tabelle 4:

T-Klassifikation eines MMHN-Primärtumors (Original 2009, modifiziert nach Deschler et al. 2014) [52]

T-Klassifikation	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T3	Malignes Schleimhautmelanom nachweisbar
T4a	Moderat fortgeschrittene Krankheit Tumor infiltriert tief liegendes Gewebe, Knorpel, Knochen oder darüberliegende Haut
T4b	Sehr fortgeschrittene Krankheit Tumor infiltriert Gehirn, Dura, Schädel, untere Hirnnerven (IX, X, XI oder XII), Kaumuskulatur, Arteria carotis communis oder interna, prävertebrale oder mediastinale Strukturen

Tabelle 5:

N- und M-Klassifikation eines MMHN-Primärtumors (Original 2009, modifiziert nach Deschler et al. 2014) [52]

Regionale Lymphknoten (N-Status)		Fernmetastasen (M-Status)	
NX	Regionale Lymphknoten nicht nachweisbar	MX	Fernmetastasen nicht nachweisbar
N0	Keine regionalen Lymphknoten beteiligt	M0	Keine Fernmetastasen
N1	Regionale Lymphknoten nachweisbar	M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tabelle 6:

Stadieneinteilung eines MMHN-Primärtumors (Original 2009, modifiziert nach Deschler et al. 2014) [52]

Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IVA	T4a	N0	M0
	T3-4a	N1	M0
Stadium IVB	T4b	Alle N	M0
Stadium IVC	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 7:

Ballantyne-Klassifikation [54]

Tumorausbreitung	Stadium nach Ballantyne
Nur Primärtumor	I
Regionaler Lymphknotenbefall	II
Fernmetastasen	III

Tabelle 8:

T-Klassifikation des Primärtumors beim KM nach AJCC 2018 [53]

T-Klassifikation	Tumordicke	Ulzeration
Tis (melanoma in situ)	nicht anwendbar	nicht anwendbar
T0	nicht anwendbar	keine Hinweis auf einen Primärtumor oder Lokalisation des Primärtumors nicht bekannt
T1	≤1,0 mm	unbekannt oder nicht genau benannt
T1a	<0,8 mm	ohne Ulzeration
T1b	>0,8 0,8-1,0 mm	mit Ulzeration mit oder ohne Ulzeration
T2	>1,00 - 2,0 mm	unbekannt oder nicht genau benannt
T2a		ohne Ulzeration
T2b		mit Ulzeration
T3	>2,00-4,0 mm	unbekannt oder nicht genau benannt
T3a		ohne Ulzeration
T3b		mit Ulzeration
T4	>4,0 mm	
T4a		ohne Ulzeration
T4b		mit Ulzeration

Tabelle 9:

N-Klassifikation des Primärtumors beim KM nach AJCC 2018 [53]

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener LK	Vorhandensein von Satelliten-, In-transit-, und/ oder Mikrosatellitenmetastasen
N0	keine	Nein
N1		
N1a	1 klinisch unauffälliger LK ¹	Nein
N1b	1 klinisch auffälliger LK	Nein
N1c	0 LK	Ja
N2		
N2a	2-3 klinisch unauffällige LK ¹	Nein
N2b	2-3 LK, davon zumindest einer klinisch auffällig	Nein
N2c	1 klinisch auffälliger oder unauffälliger ¹ LK	Ja
N3		
N3a	≥ 4 klinisch unauffällige LK ¹	Nein
N3b	≥ 4 LK, davon zumindest einer klinisch auffällig, oder beliebig viele verbackene Lymphknoten	Nein
N3c	≥ 2 klinisch unauffällige ¹ oder auffällige LK und/oder beliebig viele verbackene Lymphknoten	Ja

¹zum Beispiel bei einer Sentinellymphknotenbiopsie entdeckt

Tabelle 10:

M-Klassifikation Primärtumors beim KM nach AJCC [53]

M-Klassifikation	Lokalisation der Fernmetastasierung	LDH
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasierung	nicht anwendbar
M1	Hinweis auf Fernmetastasierung	
M1a	Haut, Weichgewebe (Muskel eingeschlossen) und/ oder nicht regionale LK	nicht bekannt oder nicht genau benannt
M1a(0)		normal
M1a(1)		erhöht
M1b	Lunge mit/ ohne M1a Lokalisationen	
M1b(0)		normal
M1b(1)		erhöht
M1c	Fernmetastasen außerhalb des ZNS mit/ohne M1a oder M1b Lokalisationen	
M1c(0)		normal
M1c(1)		erhöht
M1d	ZNS mit/ ohne M1a, M1b oder M1c Lokalisationen	
M1d(0)		normal
M1d(1)		erhöht

Tabelle 11:

Stadieneinteilung des malignen KM nach AJCC 2018 [53]

Stadium	T- Status)	N-Status	M-Status
0	In-situ-Tumoren (Tis)	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b - T3a	N0	M0
IIB	T3b - T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b – T2a	N1a – N2b	M0
IIIB	T2b - T3a	N1b oder N1c	M0
	T1a/b – T2a	N1b/c – N2b	M0
	T0	N1a – N2a	M0
IIIC	T1a – T3a	N2c oder N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	N ≥ N1	M0
	T4b	N1a – N2c	M0
	T0	N2b/c oder N3b/c	M0
IV			M1

1.6. Therapiestrategien beim Schleimhautmelanom

Aufgrund der Seltenheit und Heterogenität von MM fehlt es an randomisierten Studien über geeignete Therapiemöglichkeiten [23]. Die vorhandenen Studienergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Daher sind Maßnahmen zur schnellen Erkennung und weitere Forschung zu wirksamen Therapieansätzen besonders bedeutend. Zudem beschränken sich die meisten Arbeiten nur auf einen Lokalisationstyp und es gibt wenig lokalisationsübergreifende Aussagen zu Therapiestrategien bei MM.

1.6.1. Chirurgie

Bei Operabilität und Abwesenheit von Fernmetastasen ist die chirurgische Entfernung des Primärtumors und gegebenenfalls von lokoregionären LK-Metastasen die Therapie der Wahl [5, 11, 35, 55, 56]. Studien zeigten, dass Patienten die chirurgisch behandelt wurden, ein signifikant besseres Gesamtüberleben zeigten als Patienten die keine chirurgische Therapie erhielten [57]. Ebenso wichtig ist, dass die Resektionsränder histologisch frei von Tumorgewebe sind, denn histologisch freie Ränder erhöhen die Überlebenszeit signifikant im Vergleich zu einem inkompletten Resektionsstatus [3].

Problematisch bei der Entfernung der MM sind allerdings häufig deren Lokalisationen. Oft ist es durch angrenzende Strukturen schwierig, die Primärtumore ohne radikale Operation im Gesunden zu entfernen, besonders bei MMHN [20, 35]. Deswegen wurde untersucht, ob ein radikales chirurgisches Vorgehen einen Vorteil gegenüber einer weiten Lokalresektion mit histologisch freien Rändern bringt. Nach der radikalen Entfernung wurde keine Verbesserung bezüglich Lokalrezidiv, Gesamtüberleben oder Metastasierung gefunden [11, 55, 58].

Eine weitere chirurgische Therapieoption ist die Durchführung einer prophylaktischen Lymphknotendisektion (LKD). In Bezug auf die Verbesserung der Überlebenszeit ist sich die Literatur bei der prophylaktischen LKD allerdings ebenso uneinig. Der Großteil der Untersuchungen beobachtete keine Verbesserung [5, 11, 59-61].

1.6.2. Radiotherapie

Es gibt nur wenige und ebenfalls widersprüchliche Studienergebnisse zu adjuvanter, postoperativer und palliativer Radiotherapie bei positiven sowie bei negativen Resektionsrändern. Zusätzlich sind Melanome im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen relativ resistent gegenüber Strahlentherapie [62, 63], weswegen die Rolle von Radiotherapie umstritten ist [5, 35]. Laut Garbe et al. stellt histologisch oder makroskopisch nachgewiesenes residuelles Tumorgewebe die einzige Indikation für eine postoperative oder palliative Bestrahlung bei MM dar [11].

Tanaka et al. zeigten in ihrer Studie über oral lokalisierte MM mit japanischen Patienten, dass Radiotherapie das Gesamtüberleben verlängerte [64]. Viele andere Studien hingegen haben den Erfolg von postoperativer Radiotherapie beim MM, vor allem bei MMHN, untersucht und konnten lediglich eine Verbesserung der lokalen Kontrolle, nicht jedoch des Gesamtüberlebens belegen [11, 57, 65-71]. Trotzdem ist die lokale Kontrolle ein wichtiger Bestandteil der Therapie, denn lokale Rezidive gehen häufig mit einer Fernmetastasierung einher [34, 72]. Im Gegensatz zu KM rezidivieren MM häufiger lokal. Bei KM haben etwa 3% ein Lokalrezidiv [73], wohingegen zum Beispiel bei MMFG etwa 40% der Patienten von einem Lokalrezidiv betroffen sind [74] und bei MMHN sogar etwa 50% [43, 75]. In einer Studie mit 74 Patienten konnte gezeigt werden, dass die lokale Kontrolle nach 3 Jahren in der

Gruppe, die sowohl eine chirurgische Therapie als auch eine Radiotherapie erhielt, signifikant besser war als in der Gruppe, die nur chirurgisch behandelt wurde [76].

Im Falle von Lymphknotenmetastasen sollte zur Verbesserung der Tumorkontrolle eine postoperative adjuvante Radiotherapie erfolgen, sobald eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- 3 befallene Lymphknoten
- Kapseldurchbruch
- Lymphknotenmetastase > 3cm
- Lymphogenes Rezidiv

In randomisierten Studien zeigte sich dabei eine signifikant höhere lokoregionale Kontrollrate, eine Lebensverlängerung konnte allerdings durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden [37].

1.6.3. Systemtherapie

1.6.3.1. Chemotherapie

Die Indikation für eine Chemotherapie ist ein inoperabler Befund oder eine nicht-operable Fernmetastasierung. Der Effekt von Chemotherapie scheint zwar für MM und KM etwa gleich zu sein, jedoch sind die Ansprechraten insgesamt eher schlecht [77]. Melanome sind weitgehend resistent gegenüber Chemotherapie [78, 79]. Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien haben zudem die Chemotherapie in den letzten Jahren zunehmend verdrängt.

Am meisten Erfahrung existiert für Dacarbazin, welches seit 1972 für Patienten mit metastasiertem KM zugelassen ist. Es zeigt eine Ansprechrate von 13,4% und ein medianes Gesamtüberleben von 5,6-11 Monaten [78]. Die Ansprechraten von MM und KM unterscheiden sich für Dacarbazin dabei nicht signifikant [79].

Mehrere Studien haben versucht, in anderen Chemotherapieschemata einen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Dacarbazin zu identifizieren. Es wurden mehrere Kombinationstherapien mit Dacarbazin als Monotherapie verglichen. Die Kombinationen waren unter anderem das sogenannte Dartmouth-Schema (Dacarbazin/ Carmustin/ Cisplatin/ Tamoxifen) und Dacarbazin mit Vinblastin und weiteren Cytokinen [77, 80-82]. Keine Studie konnte einen Überlebensvorteil dieser Kombinationen im Vergleich zur Monotherapie mit Dacarbazin finden.

1.6.3.2. Immuntherapie

a) Interferon

Interferon wirkt modulierend und aktivierend auf das Immunsystem. Auf Melanomzellen hat es einen direkt antiproliferativen Effekt, wirkt der Angiogenese entgegen und führt zu einer Vermehrung von Tumor-Antigenen und/ oder HLA-Klasse I- und II-Antigenen. Zusätzlich steigert es sowohl die Aktivität von dendritischen Zellen als auch deren Antigenpräsentation, welche zu einer verstärkten Antitumor-Immunität führen [83-85].

Es wird beim KM vor allem adjuvant angewendet, kann aber auch als systemische Therapie später im Krankheitsverlauf verabreicht werden. Für das KM ist bei der adjuvanten Gabe eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Verlaufs, nicht aber des Gesamtüberlebens

bestätigt [86-88] und es ist als Therapie in der S3-Leitlinie zum KM aufgeführt [37]. Allerdings müssen bei dieser Therapie auch die teils schwerwiegenden Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Dazu zählen Müdigkeit, grippeartige-Symptome (Fieber, Arthralgien, Myalgien, Nausea), Lebertoxizität und psychiatrische Symptome wie Anorexie, Depression, Apathie, und Suizidneigung [89-91]. Die adjuvante Therapie wird ebenso wie die Systemtherapie zunehmend durch die Immuncheckpoint-Blockade und zielgerichtete Therapie revolutioniert, so dass Interferon auch hier zunehmend in den Hintergrund rückt. Der Stellenwert von Interferon in der Therapie bei MM ist weit weniger bekannt.

b) Ipilimumab

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 κ gegen das Oberflächenmolekül CTLA-4 [92, 93]. Sein Wirkmechanismus in der Melanomtherapie liegt in der Regulation der T-Zell-Aktivität. Immun-Checkpoints wie CTLA-4 sind inhibitorische Signalwege des Immunsystems, die notwendig sind, um die Toleranz gegenüber eigenem Gewebe aufrecht zu erhalten und das Ausmaß der physiologischen Immunantwort zu beeinflussen. In diesem Zusammenhang wirken sie allerdings auch einer Antitumor-Reaktion des Körpers entgegen, in dem sie die T-zelluläre Antwort unterdrücken [93-95].

T-Zellen können mit Rezeptoren Tumor-Antigene erkennen und daraufhin eine Immunreaktion herbeiführen, um die Tumorzellen zu eliminieren. Nachdem eine T-Zelle ein Tumor-Antigen erkannt hat, wird allerdings auch durch den CTLA-4-Signalweg eine Unterdrückung der Immunantwort ausgelöst [93]. Ipilimumab blockiert den CTLA-4-Signalweg und erlaubt somit ein kostimulatorisches Signal, welches zu einer Antitumor-T-Zell-Reaktion führt [93].

Seit 2011 wurde Ipilimumab als erster Immun-Checkpoint-Inhibitor zunächst von der US Food and Drug Administration in den USA und nachfolgend auch von der European Medicine Agency in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen. Die Ansprechrate liegt bei 10-20%, allerdings ist ein Langzeitüberleben über 10 Jahre und mehr möglich [93]. Die Wirkung von Ipilimumab im MM ist vermutlich geringer als im KM [96, 97]. Del Vecchio et al. untersuchten 2014 die Wirksamkeit von Ipilimumab an 71 Patienten mit MM und konnten eine Ansprechrate von 12% und eine Krankheitskontrollrate von 36% feststellen. Eine weitere Studie untersuchte die Ansprechrate von Ipilimumab bei 33 Patienten mit MM. Zwar sprachen manche Patienten relativ gut auf die Therapie an, aber die allgemeine Ansprechrate war mit 6,7% gering [96]. In vergleichbaren Studien zu Patienten mit KM konnten Ansprechraten von 5,8–11,1% und Kontrollraten von 13,5-28,5% erreicht werden [98, 99].

Zusätzlich hat Ipilimumab mitunter schwere und zum Teil irreversible immunvermittelte Nebenwirkungen wie Kolitis, Hepatitis, Thyreoiditis, Hypophysitis, Uveitis, Polymyalgie, Arthralgien und Guillain-Barré Syndrom, weswegen eine Therapie insbesondere bei Patienten mit MM gut abgewogen werden muss [100].

c) PD-1-Inhibitoren (Nivolumab/ Pembrolizumab)

PD-1 ist ein weiterer Immun-Checkpoint, dessen Funktion sich aber nicht mit der von CTLA-4 überschneidet [93]. PD-1 reguliert die Effektor-T-Zell-Aktivität, wohingegen CTLA-4 vor allem die T-Zell-Aktivierung reguliert [77, 94]. Die Bindung von PD-1 mit dessen Liganden PD-L1 oder PD-L2 führt zur Inhibition von T-Zell-Proliferation und zur Produktionsreduktion von inflammatorischen Zytokinen [77, 101]. Damit spielt die Funktion von PD-1 eine wichtige Rolle, zum Beispiel bei chronischen Entzündungen, wie sie bei einer viralen

Infektion und Tumorerkrankungen auftreten [92]. Die Signalkette von PD-1 limitiert physiologischerweise Autoimmunreaktionen, kann aber auch zu Immunresistenz bei Tumoren führen [94]. Anti-PD-1-Antikörper wie zum Beispiel Nivolumab und Pembrolizumab steigern somit die antitumorale Immunantwort. Eine Studie aus 2015 konnte zwar nur bei 13% der untersuchten MM eine PD-L1-Expression nachweisen, aber diese Patienten hatten interessanterweise ein signifikant längeres und rezidivfreies Überleben als Patienten ohne PD-L1-Expression [102]. Die Autoren vermuteten deswegen, dass eine Expression von PD-L1 ein Biomarker für eine erhöhte endogene Antitumor-Immunantwort sein könnte und demnach solche Patienten ein besseres Ansprechen auf Immuntherapie zeigen könnten.

Seit 2015 sind sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab als Therapie von KM in der EU zugelassen. Eine Studie aus 2017, verglich die Antwortraten von MM und KM unter Monotherapie mit Nivolumab und unter Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab. Die Antwortraten unter Monotherapie waren bei Patienten mit MM 23,3% und bei KM 40,9%. Unter einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab waren die Antwortraten besser, und zwar sprachen 37,1% bei Patienten mit MM und 60,4% bei Patienten mit KM an [103]. Nivolumab wird zudem auch in Kombination mit Ipilimumab im metastasierten Stadium mit hohen radiologischen Ansprechraten verabreicht.

1.6.3.3. Zielgerichtete, mutationsbasierte Therapie mit Kinasehemmstoffen

Aktivierende Mutationen der im Folgenden beschriebenen Signalwege eröffnen die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Kinasehemmstoffen. Die Auswahl der geeigneten Therapien basiert hierbei auf dem Nachweis von Driver-Mutationen, besonders der Onkogene BRAF, NRAS und KIT [104]. Auf die Einzelheiten dieser Mutationen wurde bereits in Kapitel 1.2 (Seite 4) eingegangen.

Interessant sind hierbei vor allem die unterschiedlichen Häufigkeiten der einzelnen Mutationen bei MM und KM (Tabelle 12). Zusätzlich wird beim KM unterschieden zwischen chronisch sonnengeschädigter Haut (CSD) und nicht chronisch sonnengeschädigter Haut (nCSD).

Tabelle 12:

Häufigkeit von Mutationen im den Genen BRAF, NRAS und KIT bei KM und MM.

	MM	KM
KIT	9,60%-39% ¹ [3, 5, 105-108]	0% / 28% (nCSD / CSD) [106]
BRAF (alle Lokalisationen) Ausnahme: MMAN	0%-11% [5, 104, 105, 107, 109, 110] 20% [104]	66% [111]
NRAS	5%-24,30% [5, 26, 104, 107, 112]	15%-22% (CSD-nCSD) [112]

¹ laut Omholt et al. [105] weisen vor allem mukosale Melanome des weiblichen Genitaltrakts eine höhere Anzahl an Mutationen auf als andere Lokalisationen. MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); CSD: *chronically sun-damaged* (nicht chronisch sonnengeschädigte Haut), nCSD: *non chronically sun-damaged* (nicht chronisch sonnengeschädigte Haut)

a) *KIT-Inhibition*

Aufgrund der Seltenheit von BRAF- und NRAS-Mutationen beim MM sind KIT-Mutationen bei der Suche nach Therapiemöglichkeiten in den Vordergrund gerückt. Allerdings sprechen nicht alle Mutationen des KIT-Genes auf Kinasehemmstoffe an. Im Folgenden wird deshalb vor allem auf die KIT-Inhibition genauer eingegangen.

Der Stammzellfaktor aktiviert die Rezeptortyrosinkinase c-KIT, welche daraufhin den MAPK- und PI3K/akt/mTOR-Signaltransduktionsweg aktiviert (Abbildung 2) [110, 113]. KIT ist dadurch an mehreren Signalwegen beteiligt. Zusätzlich zu dieser Rolle bei Proliferation und Differenzierung ist es möglich, dass c-KIT auch als Tumorsuppressor fungiert [113, 114]. Studien konnten zeigen, dass in der Entwicklung von Melanomen die Expression von c-KIT initial am höchsten ist und im Verlauf sinkt [28, 114, 115]. Das widerspricht allerdings der Theorie, dass eine Überaktivierung des KIT-Gens zu einer Tumorprogression führt. Daraus kann man schlussfolgern, dass die genaue Rolle von c-KIT wohl komplexer ist als angenommen und dass die Expressionsstärke von c-KIT alleine kein ausreichender Marker für den Therapieerfolg einer zielgerichteten Therapie gegen c-KIT darstellt [113, 116].

Es gibt mehrere Untergruppen von KIT-Mutationen und nur für einige davon gibt es effektive Inhibitoren [77]. Deswegen ist es wichtig, eine exakte Mutationsdiagnostik durchzuführen, um bestimmen zu können, ob sich ein Patient für eine zielgerichtete Therapie eignet. So haben Patienten mit einer L576- und K642E-Mutation ein besseres Therapieergebnis als Patienten mit einer V654A- oder D820Y-Mutation [113].

Der am häufigsten für das MM untersuchte c-KIT-Inhibitor ist Imatinib mit Ansprechraten von 16%-29% [5, 117-119]. In zwei Phase II Studien, die die Effektivität von Imatinib bei Patienten mit KM und MM untersuchten, konnte sogar eine Tumorkontrolle in 50-53,5% gezeigt werden [117, 119]. Allerdings konnten auch andere c-KIT-Inhibitoren wie Sorafenib, Dasatinib und Sunitinib positive Resultate erzielen [110, 120, 121]. Das größte Problem in der Therapie mit c-KIT-Inhibitoren in diesen Studien ist jedoch, dass deren Kontrolle über die Melanomprogression nur von kurzer Dauer ist und Inhibitoren wie Dasatinib, Nilotinib und Masitinib als Monotherapie meist nicht für ein langanhaltendes Ansprechen ausreichend sind. Darüber hinaus bildet sich bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, vor allem bei Imatinib, häufig innerhalb von 2 Jahren eine Therapieresistenz [27, 110, 113, 122]. Eine mögliche Lösung besteht darin, im Falle einer Resistenz einen anderen c-KIT-Inhibitor einzusetzen. Zwei Studien konnten mit diesem Lösungsansatz eine weitere Tumorreduktion nachweisen. Eine Studie untersuchte dabei Imatinib, die andere Nilotinib [120, 123].

b) Weitere Kinasehemmstoffe

Mutationen in c-KIT, BRAF und NRAS schließen sich fast immer gegenseitig aus, was suggeriert, dass jede von ihnen eine funktionelle Relevanz hat [110]. Das BRAF-Protein gehört zur Familie der Serin/Threonin-Proteinkinasen, transformiert Zellen und stimuliert die Aktivierung von endogenem ERK, dem Endpunkt des MAPK-Signalwegs [27, 31, 124, 125]. Damit macht es die Zellen unabhängig von RAS, dem eigentlichen Startpunkt der Signalkette [124]. Dennoch deuten einige Beobachtungen darauf hin, dass eine aktivierte BRAF-Mutation nicht notwendigerweise zu einer Aktivierung des MAPK-Signalwegs führt und somit noch weitere Faktoren bei der Entstehung eines Melanoms eine Rolle spielen [11].

Die häufigste Mutation des BRAF-Gens bei KM ist die V600E-Mutation, mit einem Anteil von 74%-90% aller V600-Mutationen [31, 125, 126]. Eine BRAF-Mutation findet sich in 40-50% aller KM, allerdings nur selten bei MM. Die selektiven BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib wurden im Jahr 2012 und 2013 zur Therapie des KM zugelassen [27, 31]. Das Hauptproblem dieser Therapieform bleibt trotz eines initial guten Ansprechens [77, 127] die sich im Verlauf häufig bildende Therapieresistenz [27, 31]. Aus diesem Grund werden BRAF-Inhibitoren aktuell in Kombination mit MEK-Inhibitoren wie Trametinib und Cobimetinib verwendet. MEK ist eine Proteinkinase des MAPK-Signaltransduktionswegs. Durch diese Kombination konnten bei KM bessere Antwortraten und ein verlängertes

progressionsfreies- und Gesamtüberleben erreicht werden [128]. Da BRAF nur bei wenigen Patienten mit MM mutiert ist (siehe Tabelle 12), gibt es bis jetzt keine Studie, die eine definitive Aussage zur Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren bei MM machen kann [77, 110].

NRAS ist eine der drei Isoformen des G-Proteins RAS, welches den Startpunkt des MAPK-Signaltransduktionswegs darstellt [27, 104]. Aktivierende Mutationen führen dazu, dass das G-Protein in einem dauerhaft aktiven Zustand verbleibt [129]. Typischerweise treten aktivierende Mutationen von NRAS eher bei Patienten im Alter über 55 Jahren auf chronisch UV-exponierter Haut auf [129]. Obwohl gezeigt werden konnte, dass mit NRAS mutierte KM von einer Behandlung mit einem MEK1/2 Inhibitor profitieren können, wurde bisher noch keine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zugelassen [130-132]. Ebenso existieren nur wenige Studien, die die Rolle von NRAS bei Patienten mit MM untersuchen und bei diesen wurde lediglich auf die Häufigkeit der Mutation eingegangen [26, 112, 133].

1.7. Prognose und bisher etablierte Prognosefaktoren

MM haben eine weitaus schlechtere Prognose als KM [134]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt beim KM stadienübergreifend bei 89%-94% [2, 9]. Beim MM dagegen liegt die 5-JÜR im Mittel bei 25%-40,6% [32, 135]. Unterschiede bestehen zwischen den verschiedenen Lokalisationen (Tabelle 13).

Tabelle 13:

5-Jahresüberlebensraten für alle Lokalisationen von MM (stadienübergreifend)

Lokalisation	5-JÜR
MMHN MM der Kopf-/ Halsregion	22%-31,7% [4, 5, 8, 136, 137]
MMFG MM der weiblichen Geschlechtsorgane	11,4%-23,5% [4, 7, 138]
MMAN MM der anorektalen Region	3%-22% [4, 41, 113]
MMP MM des Penis	18%-31% [5, 139]
MMGI MM des gastrointestinalen Trakts	3%-31,7% [7, 9]
MMU MM des urogenitalen Bereiches	nicht angegeben
MME MM der Konjunktiva	nicht angegeben

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

In einigen Studien wurden einzelne Risikofaktoren für das MM identifiziert [1, 5, 20]. Diese sind jedoch nicht validiert. So zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass eine positive Familienanamnese für KM mit dem Auftreten von MM assoziiert ist [33]. Weitere Faktoren, die laut Studien mit einem schlechteren Überleben einhergehen, sind: Alter über 70 Jahre, Ulzeration, Tumordicke (TD), Lokalrezidive, positiver Nodalstatus, Fernmetastasen und eine inkomplette Resektion des Primärtumors [3, 4, 36, 71, 137, 139-144]. Die Sublokalisationen MMFG und MMHN konnten bei Kim et al. als Faktoren identifiziert werden, die mit einem besseren Überleben assoziiert waren [3]. In einer Studie von Ercelep et al. wiederum konnte dies für MMHN nicht bestätigt werden [144]. Umstrittene Risikofaktoren in der Literatur sind ein positiver HPV-Status (Humane Papilloma Viren) [20, 145], Rauchen und Formaldehyd bei MMHN [141, 144, 146, 147], Lokalisation [3, 71, 142] und weibliches Geschlecht [3, 4, 71].

2 ZIELSETZUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe eines ausreichend großen Studienkollektivs die epidemiologischen Merkmale, prognostisch relevante Faktoren sowie die aktuellen Therapiekonzepte und -entwicklungen von MM darzustellen und deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf zu prüfen. Dabei soll vor allem auf die Unterschiede aller wichtigen Primärlokalisationen eingegangen werden, da dies in der bisherigen Literatur nur selten und meistens in zu kleinen Studienkollektiven untersucht wurde. Insgesamt ist wenig über diese seltene Entität der Melanome bekannt und es fehlt eine vergleichende Darstellung aller Lokalisationen innerhalb einer Studie.

Diese Doktorarbeit soll somit einen Beitrag zum besseren Verständnis der epidemiologischen Faktoren, Risikofaktoren und aktueller Therapieentwicklungen leisten. Um dies zu erreichen, wurden retrospektiv Daten zu MM aus insgesamt 14 Hauttumorzentren erhoben und in Bezug auf epidemiologische Faktoren, klinische Merkmale, Überleben, Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten sowie deren Effektivität analysiert. Dabei wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Primärlokalisationen herausgearbeitet, um sie miteinander zu vergleichen und die prognostische Relevanz der verschiedenen Lokalisationen zu prüfen.

3 PATIENTENAUSWAHL UND METHODISCHE BEARBEITUNG

3.1. Patientenkollektiv und -rekrutierung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 446 Patienten erhoben, bei denen zwischen 1993 und 2015 die Diagnose eines MM gestellt wurde. Dabei wurde das Patientenkollektiv aus insgesamt 14 Hautkliniken bzw. Hauttumorzentren innerhalb Deutschlands zusammengestellt.

3.1.1. Primäre Datenquellen

25 Patienten erhielten die Diagnose eines MM am Klinikum der Universität München. Die Patientendaten wurden den digitalen Patientenakten der onkologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie entnommen. Zudem wurde auf Dokumentationsdaten des Tumorregisters Münchens (TRM) zurückgegriffen. Das TRM ist eine Einrichtung des Tumorzentrums München und beinhaltet Daten der Medizinischen Fakultäten der LMU und der Technischen Universität München (TUM).

Weiterhin erfolgte die Datenerhebung anhand von Patientenakten mittels der internen KAS und LAMP-Archiv-Systeme der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie. Darüber hinaus wurden Anfragen mit vorgefertigten Tabellen an mehrere Hautkliniken Deutschlands geschickt, woraufhin von 13 teilnehmenden Zentren Daten gewonnen werden konnten.

3.1.2. Patienten aus anderen Zentren

Es wurden Daten von insgesamt 421 Patienten aus verschiedenen Universitätskliniken und Hauttumorzentren Deutschlands erhoben. Dies erfolgte im Rahmen einer Rohtabelle im Excel-Format (siehe Tabelle 42), die den teilnehmenden Zentren bzw. Kliniken zugeschickt wurde. Universitätskliniken aus folgenden Städten nahmen teil: Frankfurt am Main, Mannheim, Köln, Homburg/ Saar, Essen, Tübingen, Erlangen, Magdeburg, Mainz, Würzburg, Hannover. Die genaue Anzahl der eingebrachten Patienten aus den jeweiligen Zentren können der Tabelle 14 entnommen werden. Die Dokumentation erfolgte irreversibel anonymisiert, so dass zu keinem Zeitpunkt Rückschlüsse auf die Identität der erhobenen Patientinnen und Patienten möglich war. Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt (Projektnummer 17-025).

Tabelle 14:

Anzahl eingebrachter Patienten mit den zugehörigen Kliniken

Ort: Name der Universitätsklinik <i>Einbringende Person</i>	Anzahl eingebrachter Patienten
München: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie	25
Frankfurt: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie <i>Prof. Dr. med. Markus Meissner</i>	16
Mannheim: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie <i>Prof. Dr. med. Jochen Utikal</i>	11
Köln: Klinik und Poliklinik der Dermatologie und Venerologie <i>PD Dr. med Max Schlaak</i>	14
Homburg/ Saar: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie <i>Prof. Dr. med. Claudia Pföhler</i>	12
Essen: Klinik für Dermatologie <i>Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Rösch</i> <i>Ioana Cosgarea</i>	70
Tübingen: Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen <i>Prof. Dr. med. Benjamin Weide</i>	97
Erlangen: Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen <i>Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling</i>	7
Magdeburg: Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie <i>PD Dr. med. Daniela Göppner</i>	14
Mainz: Universitäts-Hautklinik Mainz <i>PD Dr. med. Carmen Loquai</i>	36
Würzburg: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie <i>Dr. med. Anja Gesierich</i>	20
Hannover: Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie <i>Univ.-Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer</i> <i>PD Dr. med. Imke Satzger</i>	75
Kiel: Universitäts-Hautklinik Kiel <i>PD Dr. med. Katharina C. Kähler</i>	18
Dresden: Klinik und Poliklinik für Dermatologie <i>Univ.-Prof. Dr. med. Friedegund Meier</i>	31
Gesamt	446

3.2. Tabellenerstellung

Die erhobenen Parameter wurden anhand einer Tabelle in die folgenden 4 Untergruppen eingeteilt: Basale Patientendaten, Tumorcharakteristika bei ED, klinischer Verlauf und Therapie. Tabelle 42 im Anhang schafft eine Übersicht über die Rohtabelle. Unter Patientendaten wurden Geburtsjahr, Alter und Geschlecht erhoben.

3.2.1. Erstdiagnose

Im Rahmen der ED wurden aufgelistet: Zeitpunkt der ED, Alter bei ED, Mutationsstatus (BRAF, KIT, NRAS und weitere), Einzelheiten zum Primarius (Lokalisation, TD und Ulzerationsstatus) und Stadium bei ED (in TNM und Stadieneinteilung nach AJCC 2009, Ballantyne und AJCC für MMHN 2014, siehe Tabelle 4-7 und Tabelle 15-18). Bei der Stadieneinteilung wurden für die Klassifikation nach AJCC 2009 das Stadium I und II in I/II aus Gründen der Einheitlichkeit zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und –analyse war die Stadieneinteilung nach AJCC 2009 die aktuellste Version. Im Februar 2018 wurde allerdings eine neue überarbeitete Version veröffentlicht. Dies hatte zur Folge, dass in dieser Arbeit alle MM noch nach der Stadieneinteilung von 2009 klassifiziert wurden. Im Folgenden wird die Klassifizierung von 2009 in Tabelle 15-18 aufgeführt. Die aktuelle Version aus 2018 findet sich in Tabelle 8-11.

Tabelle 15:

T-Klassifikation des Primärtumors beim KM nach AJCC 2009 (modifiziert nach Balch et al.) [51]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanom in situ, keine Tumorerinvasion
T1	<= 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen <1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ²
T2	1,01 - 2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01 - 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 16:

N-Klassifikation des Primärtumors beim KM nach AJCC (modifiziert nach Balch et al.) [51]

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener LK	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: Satelliten oder In-Transit-Metastasen ohne LK-Befall
N3	≥ 4 LK, oder verbackene LK, oder Satelliten oder In-Transit-Metastasen mit LK- Beteiligung	

Tabelle 17:

M-Klassifikation des Primärtumors beim KM nach AJCC (modifiziert nach Balch et al.) [51]

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subkutan oder LK	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasierung	Normal Erhöht

Tabelle 18:

Stadieneinteilung des malignen KM (AJCC 2009, modifiziert nach Balch) [51]

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	Keine	Keine
	1,01 - 2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIA	1,01 - 2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01 - 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIB	2,01 - 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen in bis zu 3 LK	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen in bis zu 3 LK	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu 3 Makrometastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In-Transit-Metastasen	
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen oder Satelliten/In-Transit-Metastasen ohne LK-Befall	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr Makrometastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und /oder In-Transit-Metastasen mit LK-Befall	Keine
IV			Fernmetastasen

3.2.2. Klinischer Krankheitsverlauf

Für den klinischen Verlauf wurden folgende Daten erhoben:

- Auftreten eines Lokalrezidivs (ja/ nein), wenn ja mit Datum
- Zeitpunkt der ersten Progression mit Stadiumangabe bei Stadiumswechsel für AJCC 2009
- Zeitpunkt des ersten Eintritts eines positiven Nodalstatus
- Zeitpunkt des ersten Eintritts von Fernmetastasen
- serologischer Status bei Eintritt in Stadium IV für LDH, Protein S100 und CRP

Als Progressionseintritt wurde das Auftreten eines Lokalrezidivs nach der Primärtherapie oder eine neu aufgetretene Metastasierung gewertet. Diese umfasste entweder neu aufgetretene regionäre Lymphknoten-Metastasen oder Fernmetastasen. Weiterhin wurde angegeben, ob und wann im Verlauf Hirnmetastasen auftraten. Im Rahmen des klinischen Verlaufs wurde auch der Zeitpunkt des Todes, oder falls Tod im Beobachtungszeitraum nicht eingetreten ist, der Zeitpunkt der letzten Beobachtung erhoben. Als Vitalstatus wurde definiert, ob ein Patient am Ende der Beobachtungszeit verstorben war, er noch lebte oder ob dies unbekannt war.

3.2.3. Therapien

Die Dokumentation für Therapie beinhaltete die Art der ersten Therapieform (Chirurgie, Radiotherapie oder systemische Therapie). Wenn die erste Therapieform Chirurgie war, dann musste erhoben werden, ob die Resektion mit RX, R0, R1 oder R2 erfolgte. R steht dabei für den Resektionsstatus bzw. Residualtumor. RX wurde eingetragen, wenn der Resektionsstatus unbekannt war. R0 bedeutet, dass kein Residualtumor, R1, dass er mikroskopisch und R2,

dass er makroskopisch nachweisbar war. Die Gruppe R1 und R2 allein genommen bildeten zu kleine Gruppen für eine statistische Auswertung. Zusätzlich war teilweise nur bekannt, dass ein Residualtumor vorgelegen hatte, aber nicht, ob dieser als R1 oder R2 klassifiziert wurde. Deswegen wurden diese Gruppen zusammengefasst.

Weiterhin wurde erhoben, ob eine SLNB oder eine regionale Lymphknotendisektion durchgeführt wurde, und wenn ja, ob diese positiv oder negativ ausfiel. Ferner wurde erhoben, ob die Patienten eine adjuvante Interferontherapie in Niedrig- oder Hochdosis erhielten und, soweit möglich, wurden alle systemischen Therapien in chronologischer Reihenfolge erfasst. Radiotherapie war ebenfalls ein untersuchter Parameter. Dabei wurde zwischen adjuvanter Therapie bei klinischer Tumorfreiheit und therapeutischer Therapie bei klinisch manifester Tumorerkrankung unterschieden. Zu therapeutischer Radiotherapie wurden dabei sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze gezählt.

3.3. Tabellenharmonisierung

3.3.1. Tumorstadien

Da von mehreren Zentren Informationen gesammelt wurden, musste die Rohtabelle vor der statistischen Auswertung vereinheitlicht werden. Falls keine Angabe zu einem Parameter gemacht werden konnte, wurde ein „na“ für „nicht anwendbar“ gesetzt. Aufgrund der fehlenden einheitlichen Klassifizierung für MM wurden die Primärfälle mit unterschiedlichen Klassifizierungen eingeteilt und angegeben (zum Beispiel nach UICC 2009, AJCC 2009). Alle Stadien bei ED wurden deswegen einheitlich auf Basis der Primärtumordaten in die TNM-Klassifizierung und Stadien nach AJCC 2009 für das KM umklassifiziert (Tabelle 15-18). Weiterhin wurden alle Tumoren zusätzlich nach der Klassifikation nach Ballantyne (Tabelle 7) eingeteilt und im Falle von MMHN ebenso nach der Klassifikation für MMHN Tumore (Tabelle 4-6). War es nicht möglich, genug Daten zu erheben, um ein genaues Stadium angeben zu können, wurde keine Stadieneinteilung vorgenommen.

3.3.2. Umgang mit fehlenden Daten

Teilweise konnte kein genaues Datum für Zeitpunkt der ED und Erreichen eines Stadiums erhoben werden. In manchen Fällen konnte nur der Monat und das Jahr ermittelt werden. In solchen Fällen wurde das Datum arbiträr auf den Ersten des jeweiligen Monats beziehungsweise (bzw.) Jahres gesetzt. Das bedeutet, wurde für Erreichen eines Stadiums zum Beispiel Juni 2014 angegeben, wurde als Datum der 01.06.2014 eingetragen. Wurde beispielsweise nur das Jahr 2011 als Zeitpunkt angegeben, wurde der 01.01.2011 angenommen. Wenn bei Angaben aus fremden Zentren die TD nicht angegeben war, wurde in manchen Fällen aus der Klassifizierung auf die TD geschlossen. Definitionsgemäß ist zum Beispiel laut AJCC 2009 das Stadium pT4 ab einer TD von 4 mm anzugeben. Demnach wurde bei fehlender Angabe der TD bei Stadium pT4 eine TD von mindestens 4 mm als TD bei ED angenommen.

3.3.3. Progression

Für den Zeitpunkt der ersten Progression nach ED wurde festgelegt, dass diese später als ein Monat nach ED eingetreten sein muss. Da ein Staging am Anfang der Diagnose häufig über mindestens einen Monat verläuft, wurden folglich alle Progressionen innerhalb eines Monats als Anfangsstadium gewertet und das dadurch weiter fortgeschrittene Stadium angenommen. Weiterhin wurde für Stadium III ein „na“ eingetragen, wenn als ED oder als erste Progression

ein Stadium IV vermerkt wurde. War keine Progression in Stadium III oder IV angegeben, wurden sie in die jeweiligen Spalten als „nicht erreicht“ eingetragen.

3.3.4. Therapie

Eine weitere Begriffsunterteilung erfolgte für die verschiedenen Therapieformen. „RT“ wurde einheitlich benutzt für Radiotherapie in jeder Durchführung. „CH“ kodierte stets für eine chirurgische Intervention, worunter alle operativen Eingriffe wie Resektionen und radikale operative Maßnahmen wie eine Wertheim- oder Pansinus-Operation gezählt wurden. Bei Entfernung eines Tumors mit Cyberknife wurde dies auch als „CH“ vermerkt. Unter „IT“ wurden alle Wirkstoffe einer Immuntherapie zusammengefasst. Diese waren Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab oder Teilnahme an experimentellen Therapieansätzen wie Vakzinierungsstudien, Gabe von Darleukin oder autologer Killerzellen. Bei letzterem Verfahren werden dem Patienten natürliche Killerzellen entnommen, *in vitro* aktiviert und anschließend wieder dem Patienten appliziert [148].

Für Chemotherapie wurde die Abkürzung „CT“ gewählt und folgende Wirkstoffe sowie jegliche Kombination zusammengefasst: Mitomycin, Dacarbazin (DTIC), Temozolomid, Fotemustin, Paclitaxel, Cisplatin, Vindesin, Treosulfan, Gemcitabin, Carmustin, das Chemotherapieschema McClay (DTIC, Carmustin, Cisplatin, Tamoxifen) und BHD (Dacarbazin, Carmustin und Syrea), Hydroxycarbamid, Trofosfamid, Elektrochemotherapie mit Bleomycin und Carboplatin.

Folgende Klassen und deren Wirkstoffe wurden unter „TT“ als zielgerichtete, mutationsbasierte Therapien zusammengefasst: MEK-Inhibitoren (nicht näher benannt), Multikinase-Inhibitoren (Lenvatinib, Imatinib, Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib), EG5-Inhibitoren (4SC-205), BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) und ein BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor (Nilotinib).

Eine weitere Vereinheitlichung fand bei der Einteilung des R-Status in der Zeile „erste Therapieform falls Chirurgie“ statt. Konnte herausgefunden werden, dass eine Exzision stattgefunden hatte, aber keine genauen Angaben über den erreichten R-Status zu finden war, wurde ein RX gesetzt. Ebenfalls konnten manche Zentren nur angeben, dass kein R0 erreicht werden konnte, aber nicht ob R1 oder R2. In diesen Fällen wurde in die Zeile R1/2 eingetragen.

3.4. Endpunkte

Es wurden drei verschiedene Arten der Krankheitsprogression definiert: (a) Lokalrezidiv, (b) regionale Lymphknotenmetastasen oder ein Lymphknotenrezidiv und (c) Fernmetastasen. Die Zeit bis zur ersten Progression wurde ab dem Zeitpunkt der ED gemessen. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit ab der ED bis zum Eintreten des krankheitsspezifischen Todes oder bis zum letzten Follow-up. Das Postprogressions-Überleben (PPÜ) wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Progression jeglicher Art bis zum Tod oder dem letzten Follow-Up berechnet.

3.5. Datenerhebung und Statistische Analyse

Für die Tabellenerstellung und -harmonisierung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft) verwendet. Die statistische Auswertung sowie die Erstellung der einzelnen Grafiken erfolgten mit dem Programm SAS, Version 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Diagramme wurden mit Word (Microsoft) erstellt.

Um Unterschiede innerhalb der kategoriellen Daten auf Signifikanz zu testen, wurde der Chi²-Test verwendet. Das Gesamtüberleben und das Überleben ab der ersten Progression wurden mit der Kaplan-Meier-Methode errechnet und die jeweiligen Überlebenskurven mittels des Logrank-Tests auf signifikante Unterschiede geprüft. Das Gesamtüberleben wurde dabei vom Datum der ED bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung oder Datum des Todes berechnet. Bei den Überlebenskurven musste die Fallzahl pro Gruppe mindestens 10 betragen. Die Auswirkungen von verschiedenen Faktoren auf das Gesamtüberleben und das Überleben ab der ersten Organmetastase wurden mit Cox-Regressionsmodellen unter Annahme von konstanten Risiken („proportional hazards“) überprüft. Diese wurden sowohl uni- als auch multivariat berechnet und Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die Zeit bis zur ersten Progression wurde mittels der kumulativen Inzidenzfunktion nach Kalbfleisch und Prentice berechnet, wobei der Gray-Test verwendet wurde, um konkurrierende Ereignisse auf Signifikanz zu prüfen. In allen Fällen wurden zweiseitige p-Werte berechnet und ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen. Hochsignifikant wurden p-Werte kleiner als 0,001 gewertet. Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München durchgeführt. Die Kollaborationspartner waren hierbei Frau Prof. Dr. med. Jutta Engel, Frau Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle und Frau Renate Eckel.

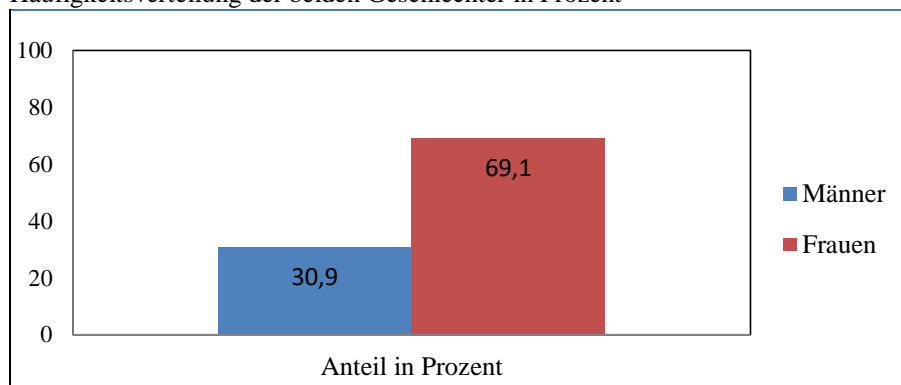
4 ERGEBNISSE

4.1. Allgemeine Patientencharakteristika und Beobachtungszeitraum

Das Studienkollektiv umfasste ursprünglich 446 Patienten. Von diesen mussten aufgrund unzureichender Angaben für eine Auswertung 2 Patienten ausgeschlossen werden, sodass 444 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden. Insgesamt waren 137 der Patienten männlich (30,9%) und mit 307 Patienten (69,10%) mehr als doppelt so viele weiblich (Abbildung 6). In der statistischen Testung war der Unterschied dieser Verteilung signifikant ($p=0,001$).

Abbildung 6:

Häufigkeitsverteilung der beiden Geschlechter in Prozent

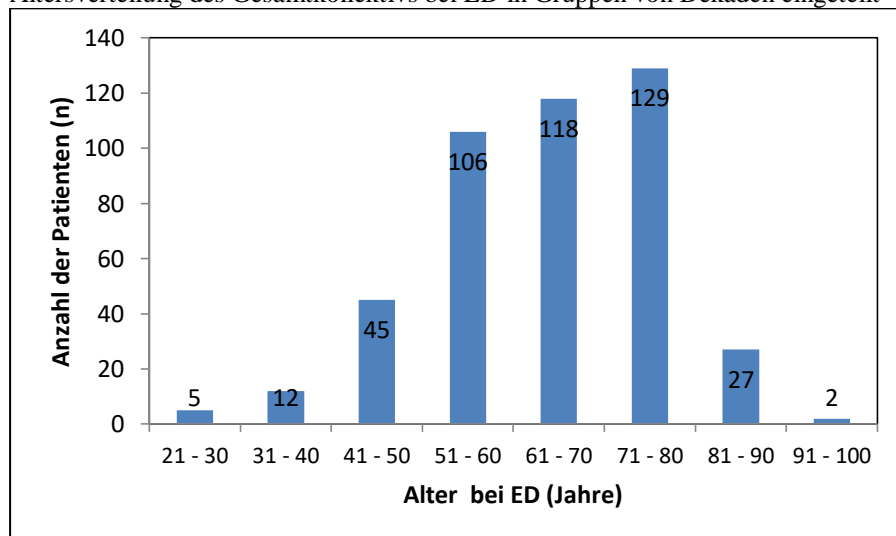


Anzahl Patienten gesamt: $n=444$; davon Männer: $n=137$; Frauen: $n=307$

Insgesamt betrug die Altersspanne bei ED geschlechtsunabhängig 72 Jahre (21-93 Jahre). Die meisten Patienten erhielten erst in einem Alter über 50 Jahre die ED eines MM. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 7 dargestellt. Die mittlere Altersverteilung bei ED unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Geschlechtern. Das mittlere Alter bei ED lag bei Männern 63,8 und bei Frauen 64,4 Jahren.

Abbildung 7:

Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei ED in Gruppen von Dekaden eingeteilt



Patientenkollektiv gesamt $n=444$, die meisten Patienten waren bei ED in der Altersgruppe zwischen 71 und 80 Jahren; mittlere Alter bei ED: Frauen=64,4, Männer=63,8 Jahre.

Die ED wurden über einen Zeitraum von 27 Jahren erfasst, die früheste im Jahr 1988 und die letzte 2015. Die meisten ($n=60$) wurden im Jahr 2010 dokumentiert. Die längste Beobachtungsdauer betrug 27,3 Jahre und die kürzeste 2 Wochen (Tabelle 19). 52,48% der

Patienten überlebten innerhalb der beobachteten Zeit, während 45,72% verstarben (Tabelle 19). In 1,80% der Fälle konnte darüber keine Angabe gemacht werden.

Tabelle 19:

Anzahl und prozentualer Anteil der Fälle, aufgeschlüsselt nach Vitalstatus und Kenngrößen der Beobachtungsdauer

Vitalstatus	Anzahl Pat (n / %)	Mittelwert Beobachtungsdauer (Jahre)	SD Beobachtungsdauer (Jahre)	Median Beobachtungsdauer 50% (Jahre)	Minimum Beobachtungsdauer (Jahre)	Maximum Beobachtungsdauer (Jahre)
Pat. ¹ lebt	233 / 52,48%	3,9	4	2,5	0	27,3
Pat. ¹ tot	203 / 45,72%	2,7	2,8	1,8	0	16,9

¹Pat.=Patient; insgesamt wurden die Daten von n=436 Patienten ausgewertet, in n=8 Fällen war der Vitalstatus unbekannt; SD=Standardabweichung

4.2. Anatomische Lokalisationen

Die anatomischen Lokalisationen der MM wurden in die Untergruppen nach Tabelle 20 eingeteilt. Aus dieser Tabelle können alle erhobenen Sublokalisationen entnommen werden.

Tabelle 20:

Einteilung der anatomischen Lokalisation des Primärtumors in Gruppen

Lokalisationsgruppe	Einzelne Lokalisationen
MMHN	Mundschleimhaut und Gingiva, Lippen, weicher und harter Gaumen, Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen, alle Kieferhöhlen, Nasopharynx, Orbita
MMFG	Vagina, Vulva, Portio, Cervix
MMAN	Anus, Rektum
MMGI	Ösophagus, Dünndarm, Gallenblase, Jejunum, Enddarm
MMP	Penis
MMU	Urethra, Harnblase
MME	Bindehaut, Konjunktiva

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

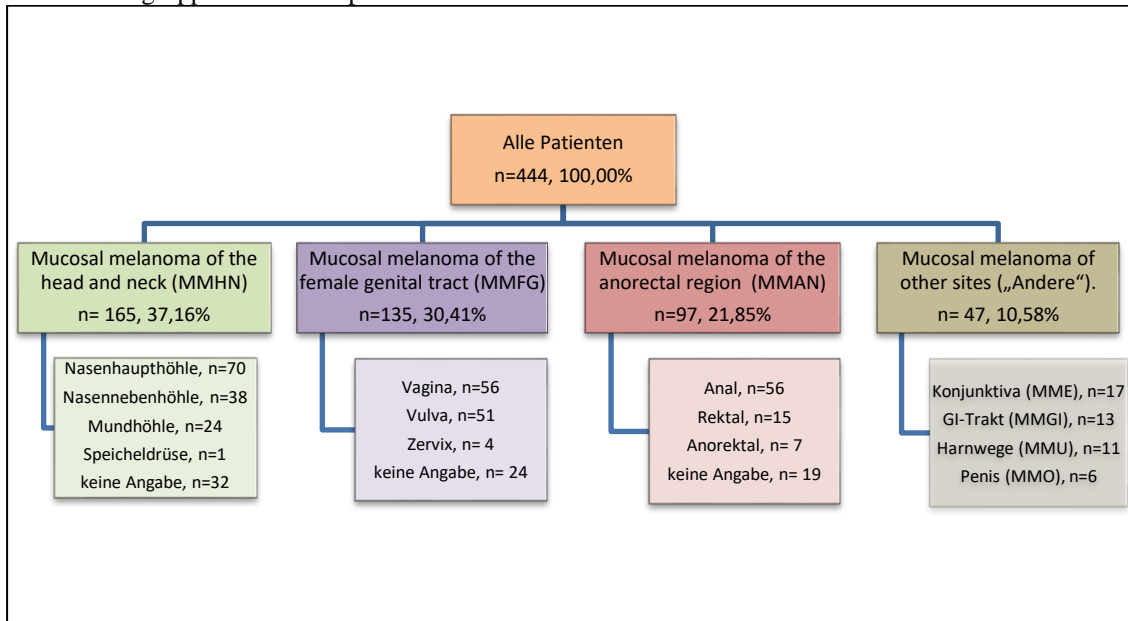
In der Literatur wird die Einteilung von MMHN unterschiedlich gehandhabt, denn die Tumoren in oralen sowie sinonasalen Lokalisationen weisen verschiedene Pathologien auf. Obwohl beide an ähnlichen anatomischen Gebieten vorkommen, treten orale MM im mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel des Mundes auf, sinonasale MM dagegen im mehrreihigen, prismatischen Flimmerepithel der Nasenschleimhaut und der Sinus. Das könnte auch die Unterschiede im Wachstumsmuster der beiden Tumortypen erklären. Sinonasale MM wachsen oft polypoid, orale MM eher flach. Dennoch zeigte sich in Studien kein signifikanter Unterschied im Überleben der zwei Lokalisationen [8], weswegen wir uns in dieser Studie entschlossen, beide Lokalisationen unter MMHN zusammenzufassen.

Bei Primärtumoren kamen drei anatomische Gebiete am häufigsten vor. Diese waren Tumore des Kopfs und Halses (MMHN), des weiblichen Genitaltrakts (MMFG) und der anorektalen Region (MMAN). Seltener waren Tumore der Konjunktiva (MME), des Gastrointestinaltrakts (MMGI), des Penis (MMP) und des Harntrakts (MMU). Die selteneren anatomischen Gebiete werden im Folgenden zunächst genauer beschrieben, in späteren Ergebnissen allerdings zur statistischen Auswertung unter der Lokalisationsgruppe "Andere" zusammengefasst. Eine

Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Gruppen gibt Abbildung 8. Auch in den Berechnungen der Signifikanz wurden deshalb im Folgenden nur die häufigen Lokalisationen berücksichtigt, da der Anteil der seltenen zu gering war.

Abbildung 8:

Übersicht über die Tumorlokalisationen. Die Anzahl der Fälle sind aufgeschlüsselt nach den Lokalisationsgruppen und deren prozentualem Anteil an der Gesamtzahl aller Patienten.



Die Lokalisationen der Primärtumoren wurden in 4 Gruppen zusammengefasst: MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region) und eine zusammengefasste Gruppe der selteneren Lokalisationen („Andere“); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.2.1. Häufige anatomische Lokalisationen

a) Primärtumore im Bereich des Kopfes und Halses (MMHN)

MM des Kopfes und Halses waren in dieser Studie die häufigsten Tumoren (Abbildung 8). Von insgesamt 165 waren 70 (42,42%) in der Nasenhaupthöhle lokalisiert, 38 (23,03%) in der Nasennebenhöhle, 24 (14,55%) in der Mundhöhle und 1 (0,61%) in der Speicheldrüse. Genauere Angaben welche Speicheldrüse befallen war, konnten nicht erhoben werden. In 32 Fällen (19,39%) konnte keine Angabe zur genauen Lokalisation gemacht werden.

b) Primärtumore im Bereich des weiblichen Genitaltraktes (MMFG)

Am zweithäufigsten waren Primärtumore im Bereich des weiblichen Genitaltraktes (Abbildung 8). Innerhalb der insgesamt 135 Primärtumoren waren 56 (41,48%) in der Vagina, 51 (37,78%) an der Vulva und 4 an der Zervix uteri (2,96%) lokalisiert. Bei 24 (17,78%) Tumoren konnte keine Angabe zur genauen Lokalisation gemacht werden.

c) Primärtumore im anorektalen Bereich (MMAN)

Die dritthäufigste Lokalisation war der anorektale Bereich (Abbildung 8). Von den hier verzeichneten 97 Primärtumoren waren 56 (57,73%) anal lokalisiert, 15 (15,46%) rektal und 7 (7,22%) anorektal. In 19 (19,59%) Fällen konnte keine genauere Angabe zur Lokalisation gemacht werden.

4.2.2. Seltene anatomische Lokalisationen

a) Primärtumore im Bereich des Auges (MME)

Definitionsgemäß wurden unter MM des Auges nur Primärtumore der Konjunktiva gewertet. Von allen Tumoren an seltenen Lokalisationen waren MME mit 17 Fällen (36,17%) am häufigsten. (Abbildung 8).

b) Primärtumore im Bereich des Gastrointestinaltraktes (MMGI)

Von den insgesamt 13 MM des Gastrointestinaltraktes waren 7 (53,85%) gastroösophageal lokalisiert, 5 (38,46%) intestinal und 1 (7,69%) in der Gallenblase. Von allen Tumoren an seltenen Lokalisationen machten MM des Gastrointestinaltraktes mit 27,66% die zweithäufigste Lokalisation aus.

c) Primärtumore im Bereich des Urogenitaltraktes (MMU)

9 (81,82%) der insgesamt 11 Primärtumoren des Urogenitaltraktes lagen in der Harnröhre. Weitere 2 (18,18%) wurden in der Harnblase dokumentiert. Von allen Tumoren an seltenen Lokalisationen machten MMGI mit 23,44% die dritthäufigste Lokalisation aus.

d) Primärtumore im Bereich des Penis (MMP)

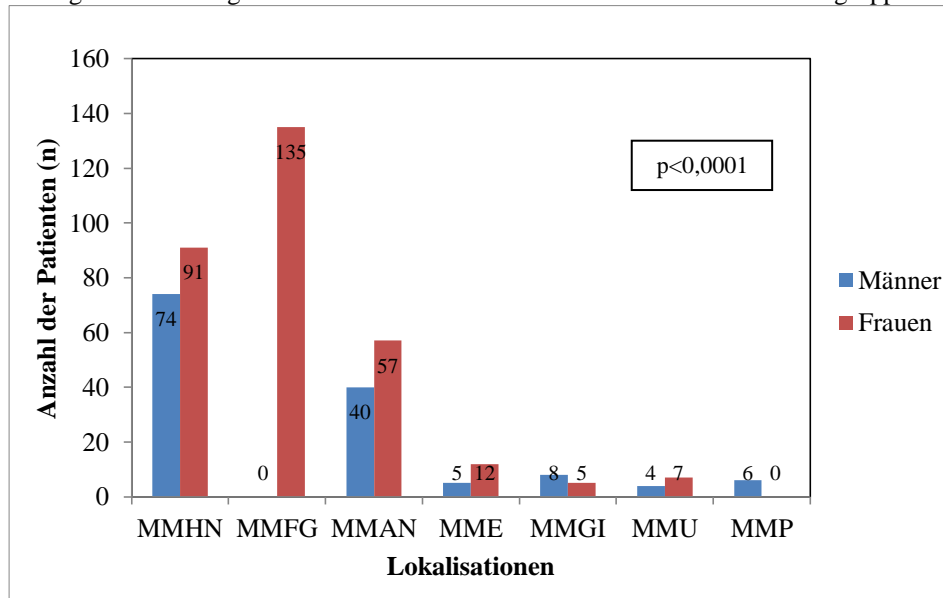
MM am Penis traten am seltensten auf mit nur 6 dokumentierten Fällen (12,77% aller Tumore an seltenen Lokalisationen). Genauere Angaben zur Lokalisation gab es nicht.

4.2.3. Vergleichende Auswertungen innerhalb der Lokalisationen

Frauen waren in allen geschlechtsunabhängigen Lokalisationen bis auf den Gastrointestinaltrakt häufiger betroffen (Abbildung 9). Der Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern war innerhalb der häufigsten Lokalisationen signifikant ($p < 0,0001$).

Abbildung 9:

Häufigkeitsverteilung der Geschlechter innerhalb der einzelnen Lokalisationsgruppen



Patientenkollektiv gesamt: n=397, Männer: n=114, Frauen: n=283; die meisten Frauen hatten einen Tumor im Bereich des Genitaltrakts (MMFG), die meisten Männer einen Tumor im Bereich des Kopfs Halses (MMHN);
 MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Das durchschnittliche Lebensalter bei ED lag bei 64,2 Jahren. Das jüngste durchschnittliche Alter hatten Patienten mit MM der Konjunktiva (58 Jahre) und am ältesten waren Patienten mit MM der anorektalen Region (68 Jahre) (Tabelle 21).

Tabelle 21:

Alterskenngrößen in Jahren aufgeschlüsselt nach den einzelnen Lokalisationsgruppen

Lokalisation	Anzahl Patienten (n)	Mittelwert Alter (Jahre)	SD Alter	Median Alter (50%)	Minimales Alter (Jahre)	Maximales Alter
MMAN	97	67,6	9,6	67,5	38	88
MMHN	165	64,3	12,9	66,0	21	93
MMFG	135	62,5	13,3	64,0	22	85
MME	17	58,3	13,9	57,0	36	81
MMGI	13	62,2	10,8	62,5	44	76
MMP	6	65	9,5	59,0	52	74
MMU	11	64,9	14,2	69,0	39	81

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Die Mehrheit der Patienten mit MM im Bereich der anorektalen Region und des Kopfs und Halses verstarben. Ein umgekehrtes Verhältnis bestand bei Patienten mit MM im Bereich des weiblichen Genitaltrakts und mit seltenen Tumorlokalisationen ("Andere") (Tabelle 22). Es lag hierbei ein signifikanter Unterschied des Vitalstatus zwischen den häufigen Lokalisationsgruppen vor ($p=0,047$).

Tabelle 22:

Anzahl und prozentualer Anteil der Fälle aufgeschlüsselt nach den Lokalisationsgruppen und Vitalstatus und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller Patienten

Lokalisation Vitalstatus	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere"¹ n (%)	Gesamt n (%)
unbekannt	1 (1,03%)	2 (1,52%)	4 (2,48%)	0 (0,00%)	7 (1,61%)
lebt	41 (42,27%)	79 (59,85%)	73 (45,34%)	33 (71,74%)	226 (51,83%)
tot	55 (56,70%)	51 (38,64%)	84 (52,17%)	13 (28,26%)	203 (46,56%)
Gesamt Lokalisation	97 (100%)	132 (100%)	165 (100%)	46 (100%)	436 (100%)

¹“Andere“ umfasst die seltenen Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.3. Histopathologische und molekulare Parameter

4.3.1. Tumordicke und Ulzeration des Primärtumors

Bei 203 Patienten wurde eine vertikale TD in mm erhoben. Diese TD variierte zwischen 0,1 mm und 20,2 mm. In 54,28% der Fälle (n=241) wurde keine Angabe zur TD gemacht. Am häufigsten mit 34,01% (n=151) waren Tumoren mit einer Dicke von 1 mm und kleiner. Seltener waren Tumoren mit Dicken von 1,1–2 mm, 2,1–4 mm und >4 mm (Tabelle 23).

Die maximale TD unterschied sich innerhalb der einzelnen Lokalisationen (p=0,055). Hierbei zeigten Tumoren im Bereich des Kopf und Halses am häufigsten eine Dicke über 4 mm und mit 20,2 mm auch die maximal erhobene TD von allen Lokalisationen (Tabelle 24).

Tabelle 23:

Anzahl und prozentualer Anteil der TD aufgeschlüsselt nach Lokalisation und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller dokumentierten Patienten

Lokalisation	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere"¹ n (%)	Gesamt n (%)
TD ≤1 mm	34 (22,52%)	71 (47,02%)	35 (23,18%)	11 (7,28%)	151 (34,01%)
1,1 mm ≤ TD ≤2 mm	1 (5,88%)	11 (64,71%)	2 (3,45%)	3 (17,65%)	17 (3,83%)
2,1 mm ≤ TD ≤4 mm	2 (10,00%)	7 (35,00%)	4 (20,00%)	7 (35,00%)	20 (4,50%)
TD >4 mm	5 (33,33%)	2 (13,33%)	8 (53,33%)	0 (0,00%)	15 (3,38%)
k.A.	55	44	116	26	241 (54,28%)

¹“Andere“ umfasst die seltenen Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; Patientenkollektiv gesamt: n=444;

k.A.: keine Angabe; TD: Tumordicke; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Tabelle 24:

Tumordicke (Mittelwert, SD, Spanne) mukosaler Melanome aufgeschlüsselt nach anatomischer Körperregion

Lokalisation	Anzahl Patienten (n)	Mittelwert TD (mm)	SD	Minimum TD (mm)	Maximum TD (mm)
MMAN	42	0,9	1,8	0	7,9
MMFG	91	0,7	1,4	0	10,4
MMHN	49	1,5	3,4	0	20,2
MME	8	1,8	1,3	0,3	0,4
MMGI	3	0,2	0,1	0	0,3
MMU	6	1,1	1,4	0	3,3
MMP	4	1,5	1,5	30,8	3,8

TD: Tumordicke; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Zum Ulzerationsstatus der Primärtumoren gab es in 56,98% (n=253) der Fälle keine Angaben. Von den dokumentierten Fällen (n=191) wiesen 23,42% (n=104) eine Ulzeration auf. MM des weiblichen Genitaltrakts wiesen im Vergleich mit 44,23% (n=46) am häufigsten eine Ulzeration auf. Darauf folgten Tumore im anorektalen Bereich mit 32,77% (n=32) und im Kopf-/Halsbereich mit 20,19% (n=21). Tumoren der Gruppe „Andere“ waren in 1,13% (n=5) ulzeriert.

4.3.2. Mutationsprofil

BRAF wurde in 235 Fällen untersucht, wobei in 6,38% (n=15) Mutationen gefunden wurden (Tabelle 25). Diese waren V600E, V600K und K601E (Tabelle 26). Bei 94 Patienten wurde ein NRAS-Mutationsstatus untersucht, welcher in 13,83% (n=13) eine Mutation in Codon 2 oder 3 zeigte. KIT wurde in 210 Patienten untersucht, von denen 8,57% (n=18) eine Mutation aufwiesen (Tabelle 25).

Den höchsten Anteil an BRAF- und NRAS-Mutationen hatten MM des Kopf-/ Halsbereichs mit je 3,83% (n=9) und 9,57% (n=9) der jeweiligen Mutation. MM des weiblichen Genitaltrakts wiesen am häufigsten Mutationen im KIT-Gen (4,29%, n=9) auf. Nur bei BRAF-Mutationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen (p=0,034) (Tabelle 25). Tabelle 26 zeigt die Häufigkeit aller untersuchten Mutationen und deren jeweilige Mutationstypen.

Tabelle 25:

Mutationsstatus von BRAF, NRAS und KIT in mukosalen Melanomen aufgeschlüsselt nach Körperregion

Lokalisation	BRAF n= 235		NRAS n= 94		KIT n= 210	
	davon mutiert n / %	davon WT n / %	davon mutiert n / %	davon WT n / %	davon mutiert n / %	davon WT n / %
MMHN	9 / 3,83%	92 / 39,15%	9 / 9,57%	28 / 29,79%	4 / 1,90%	87 / 41,43%
MMFG	3 / 1,28%	56 / 23,83%	1 / 1,06%	20 / 21,27%	9 / 4,29%	51 / 24,29%
MMAN	3 / 1,28%	51 / 21,70%	1 / 1,06%	21 / 22,34%	3 / 1,43%	42 / 20,00%
Andere¹	0 / 0,00%	21 / 8,94%	2 / 2,13%	12 / 12,77%	2 / 0,95%	12 / 5,71%
Gesamt	15 / 6,38%	220 / 93,62%	13 / 13,83%	81 / 86,17%	18 / 8,57%	192 / 91,43%
p-Wert	p=0,034		p=0,051		p=0,054	

¹“Andere“ umfasst die seltenen Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; Der p-Wert untersuchte Unterschiede in der Verteilung der jeweiligen Mutation innerhalb der verschiedenen Tumorlokalisationen

WT: Wildtyp; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Tabelle 26:

Häufigkeit von BRAF-/NRAS-/KIT-Mutationen und der jeweiligen Mutationstypen in mukosalen Melanomen

Mutation	Anzahl der Patienten n (%)	Prozentuale Verteilung innerhalb der Mutations subgroup
BRAF¹	15 (6,38)	BRAF (n=15)
V600E	10 (4,3)	66,7%
V600K	1 (0,4)	6,7%
K601E	2 (0,9)	13,3%
Andere (nicht näher beschrieben)	2 (0,9)	13,3%
NRAS²	13 (13,83)	NRAS (n= 13)
G12S	1 (1,1)	7,7%
G12D	2 (2,1)	15,4%
G13R	1 (1,1)	7,7%
G13V	1 (1,1)	7,7%
Q61R	3 (3,2)	23,1%
Andere (nicht näher beschrieben)	5 (5,3)	38,5%
KIT³	18 (8,57)	KIT (n= 18)
Exon 11	9 (4,3)	50,0%
Exon 13	1 (0,5)	5,6%
Exon 17	1 (0,5)	5,6%
Exon 18	2 (1,0)	11,1%
Andere (nicht näher beschrieben)	5 (2,4)	27,8%

¹BRAF-Status bekannt in n=235 Fällen, n=220 BRAF-Wildtyp (WT), n=209 unbekannter BRAF-Status; ²NRAS-Status bekannt in n=94 Fällen, n=81 davon waren NRAS-WT, n=350 unbekannter NRAS-Status; ³KIT-Status bekannt in n=201 Fällen, n=192 KIT-WT, n=234 unbekannter KIT Status.

4.4. Stadien bei Erstdiagnose

4.4.1. AJCC-Klassifikation (2009)

Es konnten von 384 Patienten ausreichend Daten für eine Stadieneinteilung erhoben werden. Die meisten Patienten erhielten die ED in Stadium I/II, gefolgt von Stadium III und die wenigsten in Stadium IV (Tabelle 27). Prozentual gesehen wurden MM der Konjunktiva am häufigsten in Stadium I/II diagnostiziert (n=12, 70,59%), allerdings wurden sie aufgrund der geringen Anzahl in dieser Analyse unter „Andere“ zusammengefasst. Unter den häufigen Gruppen wurden MM des weiblichen Genitaltrakts am häufigsten in Stadium I/II (n=91, 67,41%) diagnostiziert. Stadium IV bei ED lag am häufigsten bei MM der anorektalen Region vor (n=25, 25,77%) (p<0,0001).

Tabelle 27:

Klinisches Stadium (nach AJCC 2009) der mukosalen Melanome bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt nach anatomischer Lokalisation

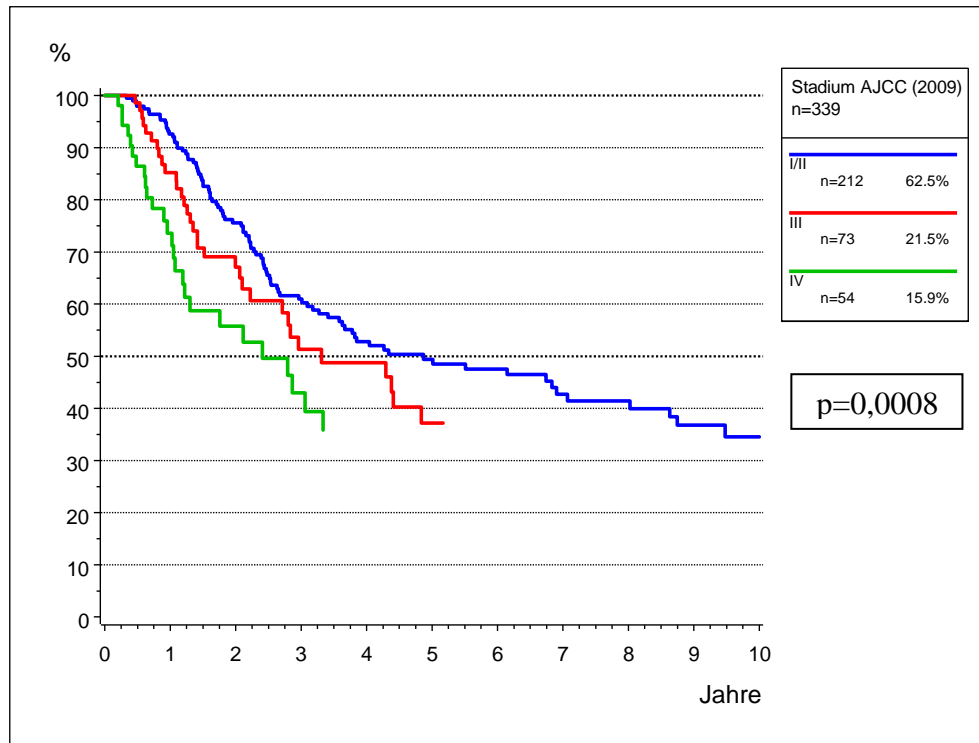
Stadium (AJCC 2009)	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere" ¹ n (%)	Gesamt n (%)
I/II	36 (37,11%)	91 (67,41%)	89 (53,94%)	24 (61,54%)	240 (62,50%)
III	25 (25,77%)	26 (19,26%)	22 (13,33%)	7 (17,95%)	80 (20,83%)
IV	25 (25,77%)	7 (5,19%)	24 (14,55%)	8 (20,51%)	64 (16,67%)
Gesamt Lokalisation	86 (100%)	124 (100%)	135 (100%)	39 (100%)	384 (100%)

p<0,0001; ¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; für Stadium nach AJCC 2009 siehe Tabelle 15-18; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Patienten in frühen Stadien bei ED zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten in späten Stadien ($p=0,0008$). Dabei sank das Gesamtüberleben kontinuierlich mit jedem Stadium. Wurde ein Patient in Stadium I/II erstdiagnostiziert, so war die 5-JÜR 49,40%. In Stadium III lag diese bei 37,20% (Abbildung 10). Die 5-JÜR wurde für Stadium IV nicht berechnet, da nach 5 Jahren weniger als 10 Patienten am Leben waren.

Abbildung 10:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit vom Stadium nach AJCC (2009) bei Erstdiagnose



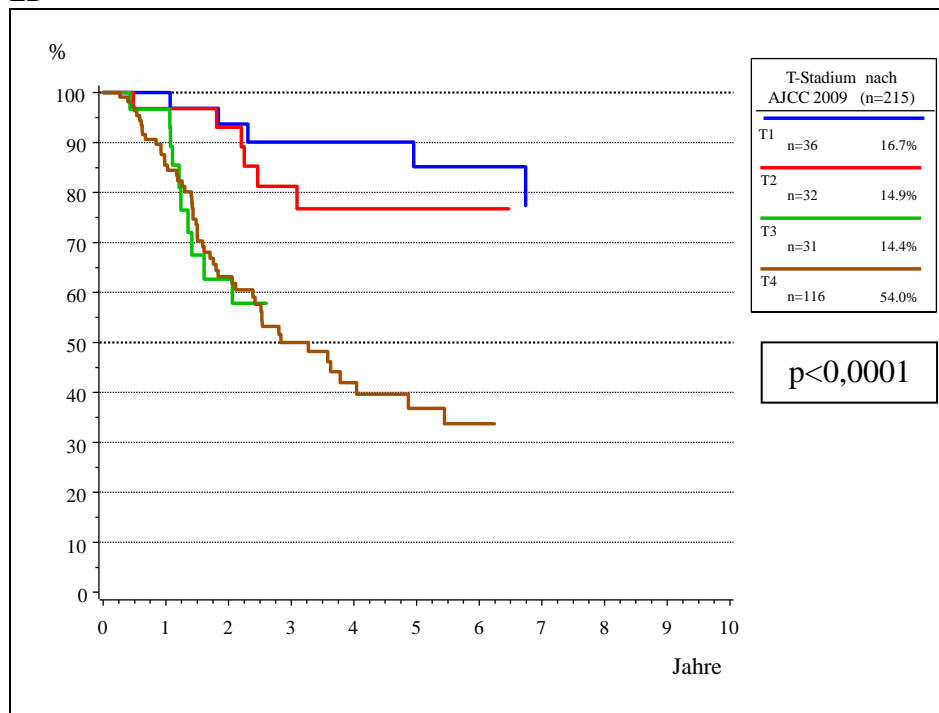
Patienten mit Stadium I/II nach AJCC 2009 zeigten ein längeres Gesamtüberleben; für Stadium nach AJCC 2009 siehe Tabelle 15-18; medianes Gesamtüberleben in Stadium I/II=4,9 Jahre; medianes Gesamtüberleben in Stadium III=3,3 Jahre; medianes Gesamtüberleben in Stadium IV=2,4 Jahre

Von allen Tumorstadien bei ED war das Stadium T4 mit 26,13% ($n=116$) am häufigsten. Darauf folgten Stadium T1 mit 8,33% ($n=37$), T2 mit 7,66% ($n=34$) und T3 mit 7,21% ($n=32$) ($p=0,018$). Am häufigsten wurden Patienten mit MM der anorektalen Region (30,97%, $n=35$) und des weiblichen Genitaltrakts (43,36%, $n=49$) mit einem Stadium T4 erstdiagnostiziert. Bei der Häufigkeitsverteilung der T-Stadien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den häufigen anatomischen Regionen ($p=0,018$). In 50,68% der Fälle konnte keine Angabe zum T-Stadium erhoben werden.

Der Kaplan-Meier-Schätzer ergab ein signifikant besseres Überleben für Patienten in Stadium T1/2 verglichen mit Stadium T3 und T4 (Abbildung 11) ($p<0,0001$). Dabei wiesen Patienten mit T1-Stadium eine längere 5-JÜR (85,10%) auf als Patienten mit T2-Stadium (76,70%). Beide unterschieden sich aber deutlich gegenüber Patienten mit T3- und T4-Stadium, wobei für T3 keine 5-JÜR errechnet werden konnte und Patienten mit T4-Stadium eine 5-JÜR von 36,80% aufwiesen.

Abbildung 11:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit vom T-Stadium (AJCC 2009) bei ED



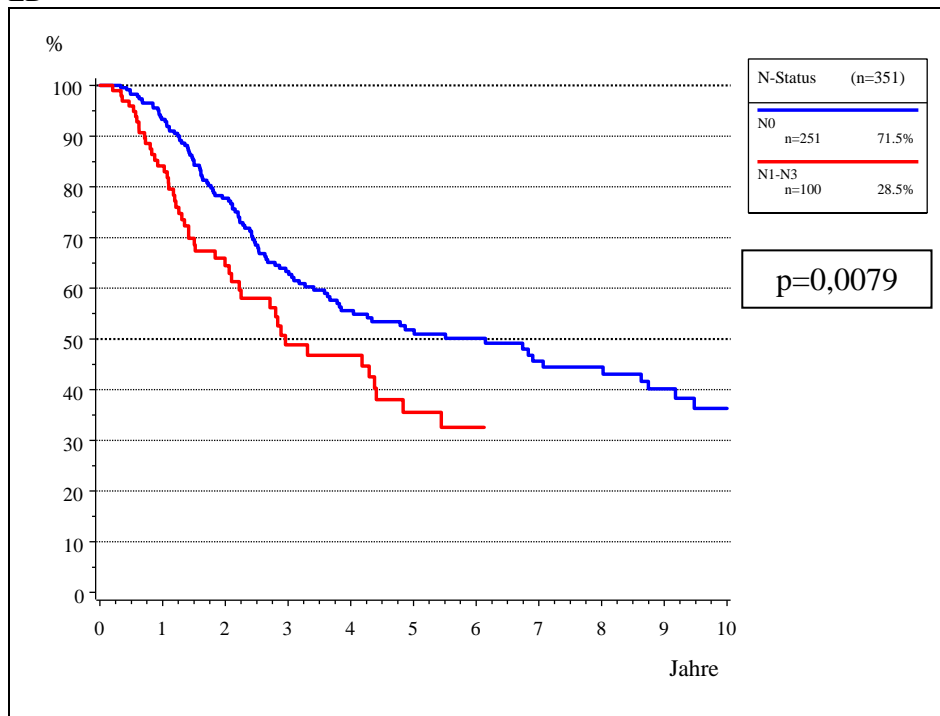
Patienten in Stadium T1 und T2 bei ED zeigten ein besseres Gesamtüberleben als in den Stadien T3 und T4; für T-Stadien siehe Tabelle 15.

Vom Gesamtkollektiv war der am häufigsten diagnostizierte Nodalstatus N0 mit 57,88% (n=257). Seltener waren hingegen N1 mit 9,91% (n=44), N2 mit 6,98% (n=31) und N3 mit 5,86% (n=26). Patienten mit MM der anorektalen Region hatten bei ED einen weiter fortgeschrittenen Nodalstatus als die anderen häufigeren Lokalisationen (39,13%, n=9) (p=0,005).

Der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit (N+) und ohne Befall (N0) der regionären Lymphknoten bei ED erwies sich mit dem Kaplan-Meier-Schätzer als signifikant (p=0,0079). Patienten mit einem N0-Status lebten länger als Patienten in den Stadien N1-3 (N+) (Abbildung 12). Wurden Patienten mit einem N0-Status erstdiagnostiziert, so lag deren 5-JÜR bei 51,80% und das mediane Gesamtüberleben bei 6,1 Jahren. Bei bereits aufgetretenen Lymphknotenmetastasen bei ED (N1-3) zeigten Patienten eine 5-JÜR von 35,50%. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit N+-Status betrug mit 3 Jahren knapp die Hälfte des Überlebens der Patienten in Stadium N0 (6,1 Jahre).

Abbildung 12:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit vom N-Stadium (AJCC 2009) bei ED



Für N-Stadium nach AJCC 2009 siehe Tabelle 16; Patienten mit N0-Stadium bei ED zeigten ein besseres Gesamtüberleben; medianes Gesamtüberleben der Patienten mit N0=6,1 Jahre, medianes Gesamtüberleben der Patienten mit N1-3=3 Jahre

Bei ED lagen in der Mehrheit der Patienten mit 83,63% (n=327) keine Fernmetastase vor (Stadium M0). 16,37% (n=64) waren bei ED bereits fernmetastasiert (Stadium M1). Bei ED hatten Patienten mit MM der anorektalen Region am häufigsten eine Fernmetastasierung, am seltensten Patienten mit MM des weiblichen Genitaltrakts (Tabelle 28). Auch hier ließ sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der häufigsten Lokalisationsgruppen errechnen (p<0,0001).

Tabelle 28:

Häufigkeitsverteilung aller mukosalen Melanome in Abhängigkeit von anatomischer Lokalisation und M-Stadium bei ED

M-Stadium	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere" ¹	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
M0	61 (70,93%)	117 (94,35%)	117 (82,98%)	32 (80%)	327 (83,63%)
M1	25 (29,07%)	7 (5,65%)	24 (17,02%)	8 (20%)	64 (16,37%)
Gesamt Lokalisation	86 (100%)	124 (100%)	141 (100%)	40 (100%)	391 (100%)

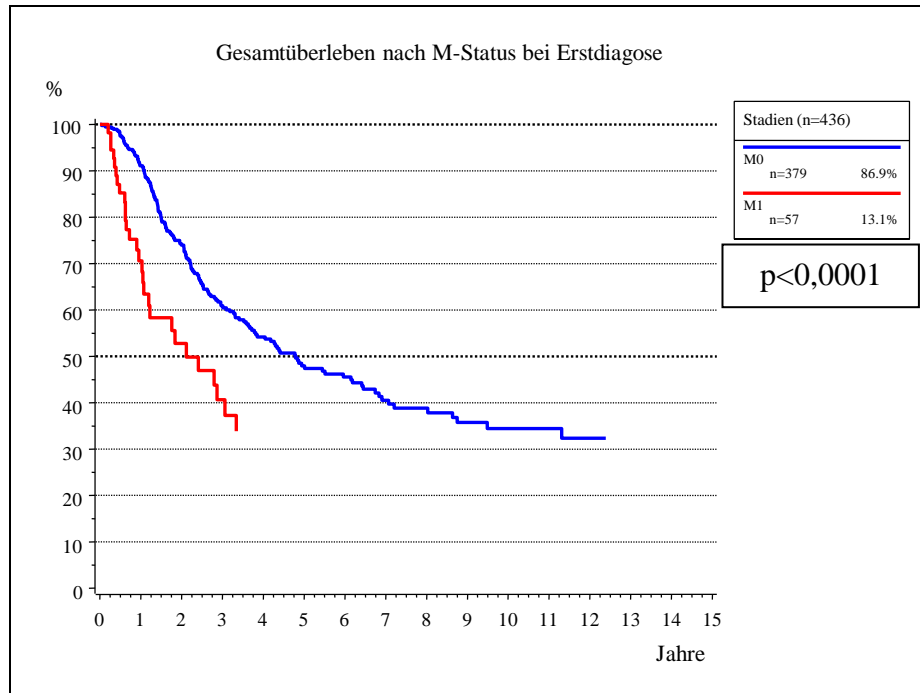
p<0,0001; ¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; für Stadium nach AJCC 2009 siehe Tabelle 15-18; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Patienten ohne Metastasen bei ED (M0-Status) zeigten mit dem Kaplan-Meier-Schätzer ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten mit Metastasen bei ED (M1-Status) (p<0,0001) (Abbildung 13). Patienten mit M0-Status bei ED hatten eine 5-JÜR von 48,0%, während es mit einem M1-Status nicht errechnet wurde, da weniger als 10 Patienten nach 5

Jahren Beobachtungszeit noch am Leben waren. Das mediane Gesamtüberleben in Stadium M0 war 4,8 Jahre und in Stadium M1 2,1 Jahre.

Abbildung 13:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit vom M-Stadium (AJCC 2009) bei ED



Patienten mit einem M0-Stadium bei ED zeigten ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit M1-Stadium bei ED; medianes Gesamtüberleben bei M0-Stadium bei ED=4,8 Jahre, bei M1-Stadium bei ED=2,1 Jahre

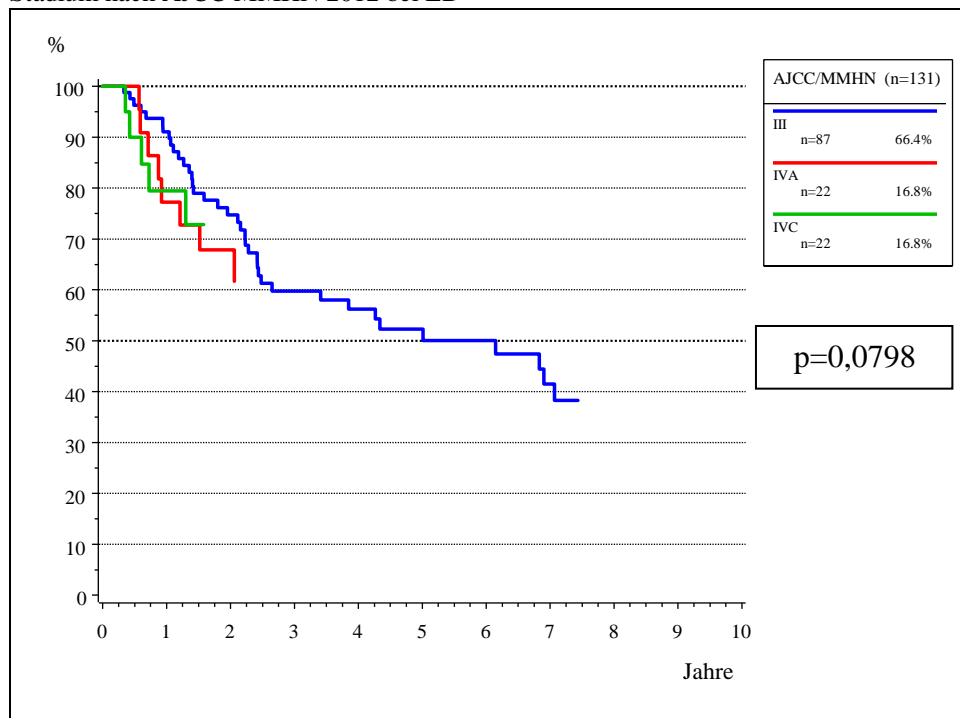
4.4.2. AJCC-Klassifikation für mukosale Melanome des Kopfs und Halses (2014)

Von insgesamt 165 Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Kopfs und Halses erhielten 53,95% (89 Fälle) eine ED in Stadium III nach AJCC 2014. Weitere 13,33% (22 Fälle) wurden in Stadium IVA und 14,55% (24 Fälle) in Stadium IVC erstdiagnostiziert. In 18,18% (30 Fälle) konnte keine genaue Angabe zu dem Stadium bei ED gemacht werden. In dieser Arbeit konnte kein Patient dem Stadium IVB zugeordnet werden. Das Stadium IVB bedeutet, dass ein Patient einen T4b-Stadium bei ED hatte, welcher definiert ist als „sehr fortgeschrittene Krankheit, Tumor infiltriert Gehirn, Dura, Schädel, untere Hirnnerven (IX, X, XI oder XII), Kaumuskulatur, Arteria carotis communis oder interna, prävertebrale oder mediastinale Strukturen“. Diese spezifischen Angaben waren retrospektiv nicht mehr zu erheben.

Die MM des Kopfs und Halses, abhängig vom AJCC-Stadium für MMHN bei ED [52]. Der Logrank-Test ergab dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen Stadium III, IVA und IVC ($p=0,0798$). Dennoch ist ein Unterschied dieser Stadien in Abbildung 14 ersichtlich. Patienten mit einer ED in Stadium III hatten eine 5-JÜR von 40,20%, während diese für Stadium IVA und IVC aufgrund einer zu geringen Anzahl überlebender Patienten in diesem Zeitraum nicht errechenbar war.

Abbildung 14:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopfs und Halses in Abhängigkeit vom Stadium nach AJCC MMHN 2012 bei ED



In dieser Analyse wurden nur Patienten mit einem mukosalem Melanom des Kopfs und Halses eingeschlossen; für Stadium AJCC MMHN siehe Tabelle 4-6; Patienten mit Stadium III bei ED lebten etwas länger als Patienten mit weiter fortgeschrittenen Stadien; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses)

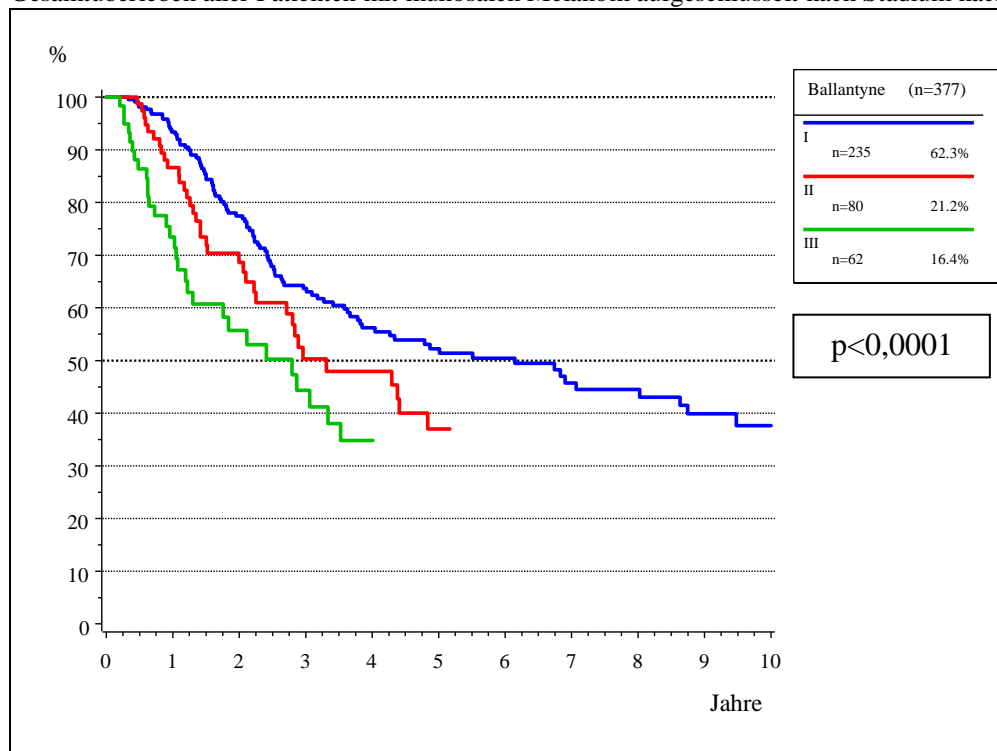
4.4.3. Ballantyne-Klassifikation

Die Mehrheit der Primärtumoren wurden mit 54,05% (240 Fälle) im Stadium I nach Ballantyne erstdiagnostiziert. 18,02% (n=80) befanden sich zum Zeitpunkt der ED im Stadium II und in 14,41% (64 Fälle) im Stadium III. Bei 13,51% (60 Fälle) reichten die Angaben nicht für eine genauere Stadieneinteilung. Innerhalb der häufigsten Lokalisationsgruppen lag ein signifikanter Unterschied der Stadienverteilung vor ($p < 0,0001$). Dabei wurden MM in der anorektalen Region am häufigsten in Stadium I diagnostiziert (42,13%, n= 91) und am seltensten in Stadium III (12,50%, n= 7). Innerhalb aller Stadien III waren die häufigsten MM der anorektalen Region (44,64%, n= 25), gefolgt von MM des weiblichen Genitaltrakts (42,86%, n=24). MM des Kopfs und Halses wurden jedoch verhältnismäßig häufiger in Stadium I diagnostiziert (42,20%, n=89) als MM der anorektalen Region (16,67%, n=36).

In Abbildung 15 ist das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs je nach Stadium nach Ballantyne bei ED dargestellt. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt ($p < 0,0001$). Mit steigendem Stadium nach Ballantyne sanken die 5-JÜR der Patienten kontinuierlich. Die längste 5-JÜR zeigten Patienten in Stadium I mit 52,20%. Patienten in Stadium II zeigten eine 5-JÜR von 37,00% und für Patienten in Stadium III konnte diese aufgrund einer zu geringen Fallzahl innerhalb dieses Zeitraums nicht berechnet werden. Das mediane Gesamtüberleben zeigte ebenfalls einen kontinuierlichen Abfall mit steigendem Stadium. In Stadium I betrug es 6 Jahre, in Stadium II 3,3 Jahre und in Stadium III 2,8 Jahre. Verglichen mit dem medianen Gesamtüberleben nach der AJCC Klassifikation 2009 ergibt sich für Stadium I hier eine etwas deutlichere Abgrenzung zu Stadium II und III.

Abbildung 15:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanom aufgeschlüsselt nach Stadium nach Ballantyne bei ED



Patienten mit Stadium I nach Ballantyne (Definition siehe Tabelle 7) bei ED zeigten ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit weiter fortgeschrittenen Stadien; medianes Gesamtüberleben in Stadium I=6,1 Jahre; medianes Gesamtüberleben in Stadium II=3,3 Jahre; medianes Gesamtüberleben in Stadium III=2,8 Jahre

4.5. Metastasierung

Bezüglich der Metastasierung wurden drei Möglichkeiten unterschieden. Die Patienten hatten entweder bei ED keine Metastasen und entwickelten im Beobachtungszeitraum auch keine weiteren, entwickelten eine Metastase im Verlauf oder hatten bereits bei ED eine Metastasierung (M1-Status nach AJCC 2009). Primäre M1-Patienten bildeten die kleinste Gruppe mit 59 Fällen und insgesamt 13,35%. Die anderen beiden Gruppen waren annähernd gleich groß mit 43,44% (n=192) Patienten ohne Metastasierung und 43,21% (n=191) Patienten mit Metastasierung im Verlauf. Damit bildeten Patienten ohne Metastasen die Minderheit mit 43,44% (n=192) verglichen mit insgesamt 56,56% (n=250) metastasierten Patienten (Metastasierung bei ED und im Verlauf).

Besonders auffallend ist der Unterschied innerhalb der einzelnen Lokalisationen. Patienten mit MM der anorektalen Region zeigten mit 25% den größten Anteil von Patienten im Stadium M1 im Vergleich zu allen anderen Lokalisationen (Tabelle 29). Im Vergleich zu Patienten mit anderen häufiger vorkommenden Lokalisationen entwickelten Patienten mit MM der anorektalen Region signifikant häufiger eine Metastase als keine (71,88%, n=69), und zwar sowohl im Verlauf als auch bei ED ($p < 0,0001$). Am seltensten metastasierten MM des weiblichen Genitaltrakts mit 47,41% (n=64), gefolgt von den seltenen Lokalisationen mit 55,32% (n=26) und MM des Kopfs und Halses mit 55,32% (n=91). In Tabelle 29 wird der jeweilige Metastasierungsstatus je nach Lokalisation aufgeschlüsselt.

Betrachtet man nur das Vorkommen von ZNS-Metastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation, war der Anteil bei MM der anorektalen Region nicht erhöht. Insgesamt traten in 59 Fällen (13,29%) ZNS-Metastasen auf, die restlichen 385 Patienten (86,71%) entwickelten

keine. In der Mehrheit der Fälle waren in allen Subgruppen keine ZNS-Metastasen vorhanden bzw. sind diese nicht dokumentiert worden (Tabelle 29).

Tabelle 29:

Anzahl der Fälle aufgeschlüsselt nach Lokalisation und Status der Metastasierung sowie ZNS-Metastasen

	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere"¹	Gesamt	p-Wert
	n	n	n	n	n	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
Keine MET	27 (28,13%)	71 (52,59%)	73 (38,02%)	21 (44,68%)	192 (43,44%)	<0,0001
MET im Verlauf	45 (46,88%)	57 (42,22%)	69 (42,07%)	29 (42,55%)	191 (43,21%)	<0,0001
MET bei ED	24 (25%)	7 (5,19%)	22 (13,41%)	6 (12,77%)	59 (13,35%)	<0,0001
ZNS MET	16 (16,49%)	16 (11,85%)	18 (10,91%)	9 (19,15%)	59 (13,29%)	na

¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; n=250 Patienten entwickelten Metastasen (bei ED und im Verlauf); n=192 Patienten entwickelten keine Metastase; bei n=4 Patienten konnte keine Angabe gemacht werden; MET: Metastase, ED: Erstdiagnose; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.6. Therapie

4.6.1. Exzision des Primärtumors und Resektionsstatus

Von insgesamt 444 Patienten erhielten 429 als erste Therapie eine chirurgische Resektion (96,62%). In 65,54% (n=291) konnte dabei ein R0-Resektionsstatus erreicht werden. In 17,12% (n=76) war die Exzision des Primärtumors nur als Resektionsstatus R1 oder R2 möglich. Den größten Anteil am R1- und R2-Resektionsstatus innerhalb einer Lokalisation zeigten hierbei Patienten mit MM des Kopfs und Halses mit 20% (n=33). Aber auch MM der anorektalen Region und des weiblichen Genitaltrakts hatten einen hohen Anteil an R1/R2-Resektionsstatus. Insgesamt konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Resektionsstatus innerhalb der häufigen Lokalisationen festgestellt werden (Tabelle 30) (p=0,683).

Tabelle 30:

Anzahl und prozentualer Anteil der Fälle aufgeschlüsselt nach Lokalisation und R-Status nach chirurgischer Exzision und dessen prozentualen Anteil an der Gesamtzahl aller dokumentierten Patienten

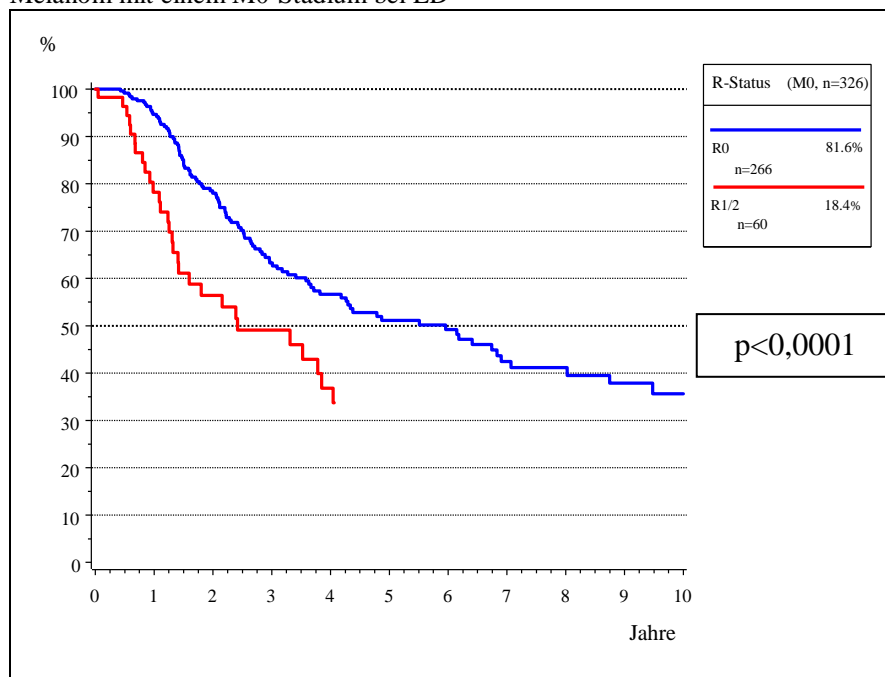
R-Status	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere"¹ n (%)	Gesamt n (%)
k.A.	6 (6,19%)	2 (1,48%)	6 (3,64%)	1 (2,13%)	15 (3,38%)
RX	13 (13,40%)	17 (12,59%)	26 (15,76%)	6 (12,77%)	62 (13,96%)
R0	63 (64,95%)	94 (69,63%)	100 (60,61%)	34 (72,34%)	291 (65,54%)
R1/2	15 (15,47%)	22 (16,30%)	33 (20%)	6 (12,77%)	76 (17,12%)
Gesamt	97 (100%)	135 (100%)	165 (100%)	47 (100%)	444 (100%)

(p=0,683); ¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Patienten mit einem postoperativen R0-Resektionsstatus lebten signifikant länger als Patienten mit einem R1- oder R2-Resektionsstatus ($p < 0,0001$). Die 5-JÜR betrug bei Patienten mit R0-Resektion 51,10%. Für Patienten mit R1-/R2-Resektion konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht berechnet werden (Abbildung 16). Für die statistische Berechnung wurden ausschließlich Patienten mit einem M0-Stadium bei ED einbezogen. Der Median des Gesamtüberlebens bei einem R0-Resektionsstatus war 6 Jahre und bei einem R1-Resektionsstatus 2,4 Jahre.

Abbildung 16:

Gesamtüberleben nach Abhängigkeit vom postoperativen Resektionsstatus bei Patienten mit mukosalem Melanom mit einem M0-Stadium bei ED



Patienten, die einen tumorfreien Rand nach Exzision (R0) aufwiesen zeigten, ein längeres Gesamtüberleben als Patienten mit Tumorrestgewebe im Exzisionsrand (R 1/2); es wurden nur Patienten mit M0-Stadium bei Erstdiagnose eingeschlossen; medianes Gesamtüberleben bei R0-Exzision 6 Jahre, bei R1/2-Exzision 2,4 Jahre.

4.6.2. Sentinellymphknotenbiopsie und regionale Lymphknotendisektion

a) Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB)

In Tabelle 31 ist das Ergebnis aller durchgeführten SLNB des Patientenkollektivs aufgeführt. Die Mehrheit der Patienten mit 68,47% (n=304) erhielt keine SLNB. Bei 20,27% (n=90) wurde eine SLNB durchgeführt, während bei 11,26% (n=50) keine Dokumentation diesbezüglich erfolgt ist. Betrachtet man die Verteilung der SLNB innerhalb der einzelnen Lokalisationen, fällt auf, dass MM der weiblichen Genitalregion den höchsten Anteil an durchgeführten SLNB haben (42,96% aller MMFG; n=58). Innerhalb aller MM der anorektalen Region wurden in 15,46% (n=15) eine SLNB durchgeführt, innerhalb aller MM des Kopfs und Halses in 9,09% (n=15) und bei der Untergruppe "Andere" in 4,26% (n=2) der Fälle. Die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen SLNB Ergebnisse zwischen den MM der häufigen Lokalisationen ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$). Fast zwei Drittel (61,11%) aller durchgeführten SLNB fielen negativ aus.

Tabelle 31:

Anzahl der Ergebnisse aller durchgeführten SLNB aufgeschlüsselt nach Lokalisation und Art des Ergebnisses und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller durchgeführten SLNB

SLNB durchgeführte (n=90)	MMAN n (% ges ²)	MMFG n (% ges ²)	MMHN n (% ges ²)	"Andere" ¹ n (% ges ²)	Gesamt n (%)
positiv	8 (8,89%)	12 (13,33%)	4 (4,44%)	2 (2,22%)	26 (28,89%)
negativ	3 (3,33%)	44 (48,89%)	8 (8,89%)	0 (0,00%)	55 (61,11%)
k.A.	4 (4,44%)	2 (2,22%)	3 (3,33%)	0 (0,00%)	9 (10,00%)
Summe	15 (16,67%)	58 (64,44%)	15 (16,67)	2 (2,22%)	90 (100%)

p=0,003; ¹„Andere“ umfasst in diesem Fall folgende Lokalisationen: MME, MMP, bei den anderen seltenen Lokalisationen (MMGI, MMU) wurde kein Ergebnis dokumentiert; ²ges= Prozent der Gesamtzahl aller durchgeführten SLNB (n=90);

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

b) Regionale Lymphknotendissektion (LKD)

Bei 39,86% (n=177) des Gesamtkollektivs wurde eine LKD durchgeführt, bei 52,03% (n=231) dagegen nicht. In 8,11% (n=36) der Fälle konnte keine Angaben gemacht werden. In allen Subgruppen wurde bei der Mehrheit der Patienten keine LKD durchgeführt (Tabelle 32). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den MM des Kopfs und Halses, der weiblichen Genitalregion und der anorektalen Region (p=0,866). Von insgesamt 26 Patienten mit positiver SLNB erhielten 10 (38,6%) eine LKD.

Innerhalb aller durchgeführten LKD waren die meisten Ergebnisse positiv. Somit fanden sich Metastasen in 53,11% (n=94) der untersuchten Lymphknoten. Betrachtet man den Anteil der positiven und negativen Ergebnisse an den gesamt getesteten Patienten, fällt ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Lokalisationen auf. Ein positives Ergebnis war hierbei mindestens ein befallener LK. Bei MM des Kopfs und Halses (57,14%, n=36), der weiblichen Genitalregion (50,94%, n=27) und der Subgruppe „Andere“ (52,64%, n=10) fand sich am häufigsten ein negativer Lymphknotenstatus. In der Subgruppe MM der anorektalen Region jedoch war der Anteil der positiven (82,05%; n=32) gegenüber den negativen Ergebnissen (17,95%; n=7), deutlich höher (Tabelle 32). Die Fallzahlen waren hierbei allerdings klein. Testet man den Unterschied der Anteile der Ergebnisse innerhalb der häufigen Primärtumorlokalisationen, ergibt sich dabei ein signifikanter Unterschied (p<0,0001).

Tabelle 32:

Anzahl und prozentualer Anteil der LKD aufgeschlüsselt nach Lokalisation und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller dokumentierten Patienten sowie Anzahl der Ergebnisse aller durchgeführten LDK und deren prozentualer Anteil an der Gesamtzahl

	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere" ¹	Gesamt
	n	n	n	n	n
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
LKD² ja	39 (40,21%)	55 (40,74%)	64 (38,79%)	19 (40,43%)	177 (39,86%)
LKD² nein	47 (48,45%)	71 (52,59%)	89 (53,94%)	24 (51,06%)	231 (52,03%)
k.A.	11 (11,34%)	9 (6,67%)	12 (7,27%)	4 (8,51%)	36 (8,11%)
ERGEBNIS					
positiv (% aller Getesteten dieser Lokalisation)	32 (82,05)	26 (49,06%)	27 (42,86%)	9 (47,36%)	94 (53,11%)
negativ (% aller Getesteten dieser Lokalisation)	7 (17,95)	27 (50,94%)	36 (57,14%)	10 (52,64%)	80 (45,20%)

p=0,866 (in Bezug auf Durchführung der LKD innerhalb der Lokalisationen), p<0,0001 (in Bezug auf die Ergebnisse der LKD innerhalb der Lokalisationen); ¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; ²LKD: Lymphknotendissektion; insgesamt wurde bei n=177 Patienten eine LKD durchgeführt;

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.6.3. Radiotherapie

Die Mehrheit der Patienten (56,31%, n=250) erhielt keine Radiotherapie. 39,64% (n=176) erhielten eine Radiotherapie. In 4,05% (n=18) wurden keine Angaben gemacht. Betrachtet man den Anteil der bestrahlten Patienten innerhalb der einzelnen Lokalisationen, so war der Anteil in MM des Kopfs und Halses am größten (58,79%, n=97), gefolgt von MM der weiblichen Genitalregion (29,63%, n=40) und der anorektalen Region (28,87%, n=28) (p<0,0001). Bei den seltenen Lokalisationen erhielten 23,40% (n=11) eine Radiotherapie (Tabelle 33).

Bei den Radiotherapien wird zwischen adjuvanter Therapie bei klinischer Tumorfreiheit und therapeutischer Therapie bei klinisch manifester Tumorerkrankung unterschieden. Zu therapeutischer Radiotherapie wurden dabei sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze gezählt. Der Anteil der adjuvanten Bestrahlung innerhalb aller Patienten war hierbei geringfügig höher (22,97%; n=102) als der Anteil der therapeutischen Bestrahlung mit 20,95% (n=93).

Tabelle 33:

Radiotherapie bei mukosalen Melanomen unterschiedlicher Körperregionen

Radiotherapie	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere" ¹ n (%)	Gesamt n (%)	p-Wert ²
ja	28 (28,87%)	40 (29,63%)	97 (58,79%)	11 (23,40%)	176 (39,64%)	<0,0001
nein	63 (64,95%)	90 (66,67%)	63 (38,18%)	34 (72,34%)	250 (56,31%)	<0,0001
k.A.	6 (6,19%)	5 (3,70%)	5 (3,03%)	2 (4,26%)	18 (4,05%)	<0,0001
adjuvant³	14 (14,43%)	16 (11,85%)	68 (41,21%)	4 (8,51%)	102 (22,97%)	<0,0001
therapeutisch⁴	17 (17,53%)	27 (20,00%)	40 (24,24%)	9 (19,15%)	93 (20,95%)	0,382

¹„Andere“ umfasst folgende seltene Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; ²der p-Wert vergleicht den Unterschied in der Häufigkeit der Radiotherapien zwischen den häufigen Lokalisationen (MMHN, MMFG, MMAN), ³adjuvante Radiotherapie: Patient erhielt diese zeitlich vor der chirurgischen Therapie, ⁴therapeutische Radiotherapie: erfolgte entweder mit palliativem Ansatz oder unabhängig von einer chirurgischen Therapie mit kurativem Ansatz; insgesamt erhielten n=176 Patienten eine Radiotherapie, n=250 erhielten keine, in n=18 Fällen konnte keine Angabe gemacht werden;

k.A.: keine Angabe; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.6.4. Systemtherapie

Vom Gesamtkollektiv erhielten insgesamt 49,10% (n=218) der Patienten eine medikamentöse Systemtherapie, 47,75% (n=212) hingegen nicht. Dieser Unterschied ergab kein signifikantes Ergebnis (p=0,061). In 14 Fällen (3,15%) wurden keine Angaben gemacht (Tabelle 34). Innerhalb aller Systemtherapien bildete die Chemotherapie die größte Gruppe (21,40%, n=95), gefolgt von Immuntherapie (18,69%, n=83). Sowohl eine zielgerichtete Therapie als auch eine Kombination von zielgerichteter Therapie und Immuntherapie wurde eher selten verabreicht (p=0,075) (Tabelle 35).

Tabelle 34:

Häufigkeit der Systemtherapie in Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit von Lokalisation

Systemtherapie	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere" ¹ n (%)	Gesamt n (%)	p-Wert ²
Systemtherapie ja	41 (42,27%)	77 (57,04%)	72 (43,64%)	22 (46,81%)	212 (47,75%)	0,061
keine Systemtherapie nein	52 (53,61%)	57 (42,22%)	87 (52,73%)	22 (46,81%)	218 (49,10%)	0,061
k.A.	4 (4,12%)	1 (0,74%)	6 (3,64%)	3 (6,38%)	14 (3,15%)	0,061
Gesamt	97 (21,85%)	135 (30,41%)	165 (37,16%)	47 (10,58%)	444 (100%)	

¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; ²der p-Wert vergleicht den Unterschied in der Häufigkeit der Systemtherapien zwischen den häufigen Lokalisationen (MMHN, MMFG, MMAN); k.A.: keine Angabe; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Tabelle 35:

Häufigkeitsverteilung und Art der Systemtherapie in Patienten mit mukosalem Melanom in Abhängigkeit von Lokalisation

Systemtherapie	MMAN n (%)	MMFG n (%)	MMHN n (%)	"Andere" ¹ n (%)	Gesamt n (%)	p-Wert ²
Chemotherapie (CT)	16 (16,49%)	33 (24,44%)	38 (23,03%)	8 (16,33%)	95 (21,40%)	0,075
Immuntherapie (IT)	25 (25,77%)	17 (12,59%)	31 (18,79%)	10 (20,41%)	83 (18,69%)	0,075
zielgerichtete Therapie³ (TT)	8 (8,25%)	2 (1,48%)	9 (5,45%)	5 (10,20%)	22 (4,95%)	0,075
sequenziell TT und IT	2 (2,06%)	2 (1,48%)	5 (3,03%)	1 (2,04%)	10 (2,25%)	0,075
k.A.⁴	46 (47,42%)	81 (60%)	82 (49,70%)	25 (51,02%)	234 (52,80%)	0,075
Gesamt	97 (21,85%)	135 (30,41%)	165 (37,16%)	47 (10,58%)	444 (100%)	

¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; ²der p-Wert vergleicht den Unterschied in der Häufigkeit der verschiedenen Systemtherapien zwischen den häufigen Lokalisationen (MMHN, MMFG, MMAN); ³Zielgerichtete Therapie (*targeted therapy*) mittels Kinasehemmstoffen gegen Driver Mutationen in BRAF, NRAS und c-KIT (siehe Seite 18); ⁴k.A.: keine Angabe (dabei galt sowohl wenn keine Angabe gemacht wurde ob überhaupt eine Systemtherapie erhalten wurde als auch wenn nicht bekannt war welche dies war); MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Eine Kombinationstherapie aus Radiatio und Systemtherapie wurde ebenfalls untersucht. 24,77% (n=110) erhielten eine solche kombinierte Therapie. Diese 110 Patienten machten unter allen mit Radiotherapie behandelten Patienten einen Anteil von 62,50% und unter allen mit Systemtherapie behandelten Patienten einen Anteil von 50,46% aus.

Insgesamt erhielten 83 Patienten (18,69% des Gesamtkollektivs) eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen CTLA-4 (Ipilimumab) oder PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab). Die Mehrheit der Patienten (65%, n=54) bekam hierbei eine Monotherapie mit Ipilimumab mit einer Ansprechrate von 8,60%. 13 Patienten wurden mit einem c-KIT-

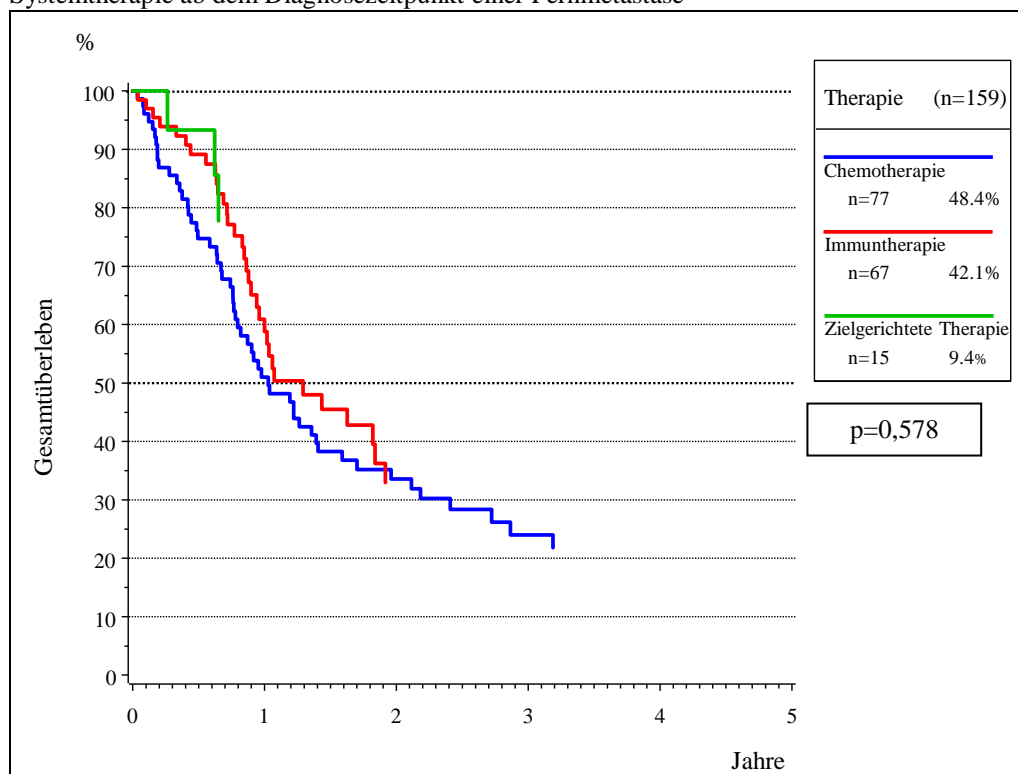
Inhibitor behandelt (Imatinib, Nilotinib) mit einer Ansprechrate von 10%. Bei nur zwei dieser Patienten wurde sicher eine KIT-Mutation nachgewiesen. 11 Patienten mit einer aktivierenden BRAF-Mutation im Tumor erhielten einen BRAF- +/- MEK-Inhibitor mit einer Ansprechrate von 54,50%. 19 Patienten erhielten Pembrolizumab (Ansprechrate 11,80%) und 13 Nivolumab (Ansprechrate 23,10%). Des Weiteren wurden die Immuntherapien oft in Kombination mit einer Chemotherapie oder zielgerichteten, mutationsbasierten Therapie verabreicht.

95 Patienten (21,40%) erhielten mindestens eine Chemotherapie (siehe Tabelle 35). Folgende Präparate wurden dabei als Monotherapie eingesetzt: Dacarbazin (n=102), Carboplatin (n=16), Temozolomid (n=12), Fotemustin (n=9), Paclitaxel (n=2), Mitomycin (n=2), Trofosamid (n=1), Gemcitabin (n=1). Des Weiteren wurden mehrere Kombinationen an Chemotherapeutika verwendet (siehe 3.2.3. Therapien).

Der Kaplan-Meier-Schätzer zeigte ein besseres Überleben von Patienten, die eine Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu mit Chemotherapie behandelten Patienten. Allerdings war diese Beobachtung statistisch nicht signifikant ($p=0,578$) (Abbildung 17). In der Gruppe der zielgerichteten Therapie gab es zu wenige Patienten, um eine signifikante Aussage zu treffen. Bei den anderen Therapiearten unterschied sich das mediane Gesamtüberleben mit 1,3 Jahren bei Patienten, die Immuntherapie erhielten, und 1,0 Jahren bei Patienten, die Chemotherapie erhielten, nicht wesentlich.

Abbildung 17:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit von der verabreichten Systemtherapie ab dem Diagnosezeitpunkt einer Fernmetastase



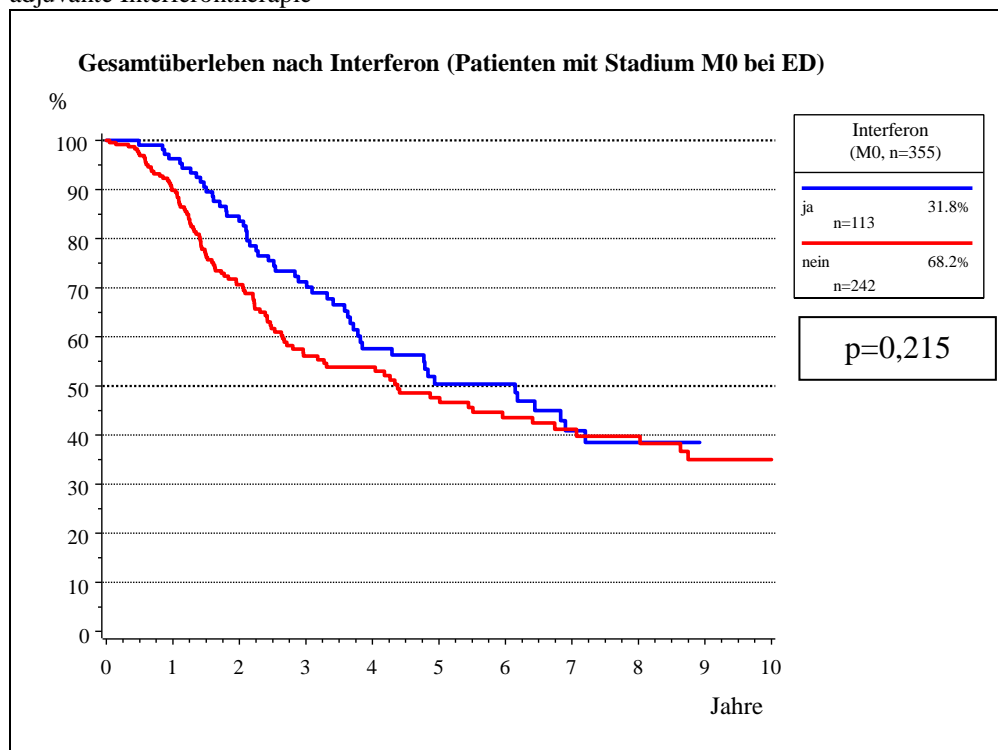
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Gruppen, medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Chemotherapie=1 Jahr, bei Patienten mit Immuntherapie=1,6 Jahre; bei Patienten mit zielgerichteter Therapie war das mediane Gesamtüberleben nicht zu berechnen.

4.6.4.1 Adjuvantes Interferon als Systemtherapie

Vom Gesamtkollektiv der Patienten erhielten 29,28% (n=130) eine adjuvante Interferontherapie, während die Mehrheit der Patienten (64,86%, n=288) keine erhielt. Bei 5,86% (n=26) der Patienten konnte keine Angabe gemacht werden. Interferon wurde am häufigsten im Stadium I und II gegeben (31,67%; n=76). Im Stadium III erhielten 28,75% (n=23) eine Interferontherapie und im Stadium IV 23,44% (n=15). Patienten mit MM des Kopfs und Halses erhielten in 32,12% (n=53) eine Interferontherapie, Patienten mit MM des weiblichen Genitaltrakts in 37,78% (n=51), mit MM der anorektalen Regionen 15,46% (n=15) und bei der Untergruppe "Andere" erhielten 23,40% (n=11) eine Interferontherapie (p=0,001). Von den 130 mit Interferon behandelten Patienten gab es in 62 Fällen (47,69%) eine genauere Angabe zum Interferon-Schema. Die meisten dieser Patienten erhielten eine niedrig dosierte Therapie mit Interferon (35,38%; n=46), 16 Patienten (12,31%) erhielten eine hoch dosierte Interferon-Therapie (p=0,205). Für die Therapie mit Interferon konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden. Für die Statistik wurden dabei nur Patienten mit einem M0-Status bei ED einbezogen. Patienten mit Interferongabe hatten demnach eine 5-JÜR von 50,40% und ein medianes Gesamtüberleben von 6,1 Jahren. Patienten ohne Interferontherapie wiesen eine 5-JÜR von 47,60% und ein medianes Gesamtüberleben von 4,4 Jahren auf (Abbildung 18) (p=0,215).

Abbildung 18:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen und im Stadium M0 bei Erstdiagnose mit und ohne adjuvante Interferontherapie



Vom Gesamtkollektiv (n=444) erhielten 29,28% (n=130) eine Interferontherapie und 64,86% (n=288) nicht, bei n=26 konnte keine Angabe gemacht werden; medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Interferontherapie=6,1 Jahre und ohne Interferontherapie=4,4 Jahre

4.7. Progressionen und Progressionszeitanalysen

4.7.1. Allgemeiner Überblick

Die Mehrheit der Patienten erlitt mindestens eine Krankheitsprogression (77,93%, n=346). In jeder Lokalisationsgruppe war der Anteil der Patienten mit Progression größer als der Anteil ohne Progression. Am häufigsten wurde eine Progression bei Patienten mit anorektalen MM

(87,63%, n=85) festgestellt (p=0,022) (Tabelle 36). In den anderen Subgruppen lag der Progressionsanteil zwischen 72% und 76%.

Tabelle 36:

Häufigkeitsverteilung von Progression von Patienten mit mukosalem Melanom in unterschiedlichen Lokalisationen

Progression	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere" ¹	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Progression ja	85 87,63%	98 72,59%	127 76,97%	36 76,60%	346 77,93%
Progression nein	12 12,37%	37 27,41%	38 23,03%	11 23,40%	98 22,07%
Gesamt Lokalisation	97 100%	135 100%	165 100%	47 100%	444 100%

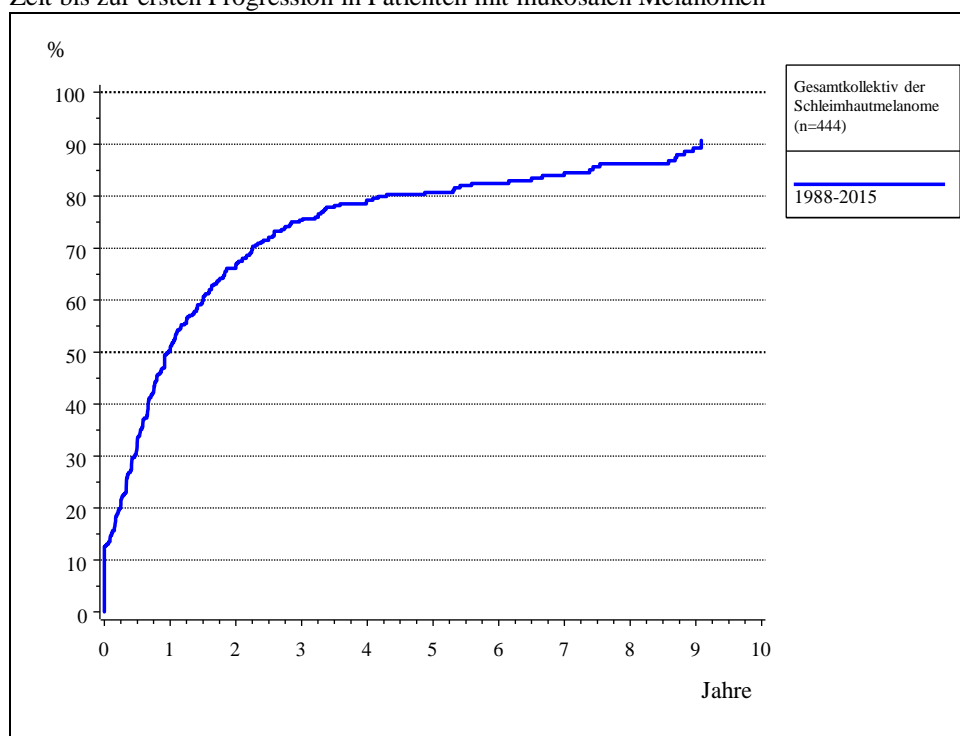
p=0,022: der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Progression zwischen den häufigen Lokalisationen war signifikant ¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; Unspezifische Progressionen wurden nicht aufgenommen; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Es wurden drei Progressionsarten definiert: Lokalrezidiv, regionale Lymphknotenmetastasen oder Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen. Die einzelnen Progressionsarten werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

Abbildung 19 zeigt, dass die meisten Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre nach ED progredient wurden. In der Analyse zu Abbildung 19 und 20 gingen alle Arten von Progressionen mit ein. Dabei wurde in 50% der Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres eine Progression festgestellt.

Abbildung 19:

Zeit bis zur ersten Progression in Patienten mit mukosalen Melanomen

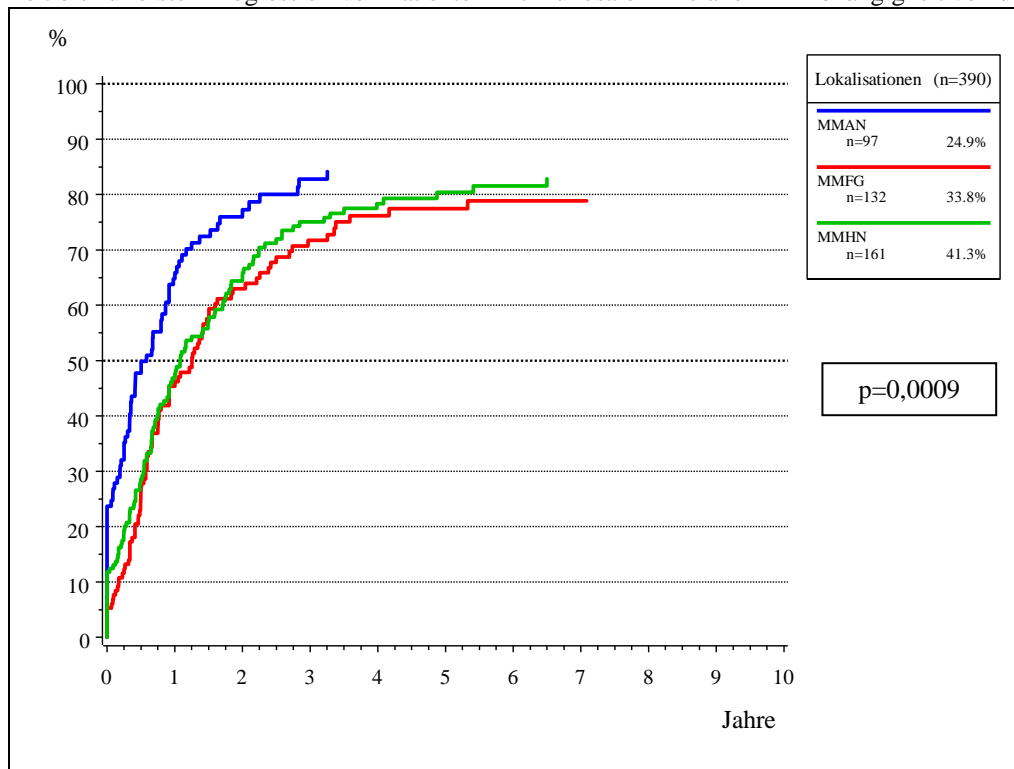


Da 64 Patienten bereits mit einer Fernmetastase erstdiagnostiziert wurden (M1 bei ED) wurde bereits zum Zeitpunkt 0 in 16,37% die erste Progression gerechnet; die mediane Progressionszeit betrug 1 Jahr.

Zwischen den drei häufigsten Lokalisationsgruppen unterscheidet sich die Zeit bis zur ersten Progression signifikant. Während bei Patienten mit MM des Kopfs und Halses und des weiblichen Genitaltrakts 50% nach 1,1 bzw. 1,3 Jahren die erste Progression entwickelt hatten, war dieser Zeitpunkt bei Patienten mit MM der anorektalen Region bereits nach 0,6 Jahren erreicht ($p=0,0009$) (Abbildung 20).

Abbildung 20:

Zeit bis zur ersten Progression von Patienten mit mukosalem Melanom in Abhängigkeit von der Lokalisation



Da 64 Patienten bereits mit einer Fernmetastase erstdiagnostiziert wurden (M1 bei ED) wurde bereits zum Zeitpunkt 0 in 16,37% die erste Progression gerechnet; Patienten mit MMAN hatten die kürzeste Zeit bis zur ersten Progression; mediane Progressionszeit bei Patienten mit MMAN=0,6 Jahre, bei Patienten mit MMFG=1,3 Jahre und mit MMHN=1,1 Jahre; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region).

4.7.2. Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen

Am häufigsten waren Fernmetastasen Grund für die erste Progression (49,71%, n=172). Am häufigsten wurde eine Metastasierung in Patienten mit MM der anorektalen Region (68,24%, n=58) festgestellt (Tabelle 37).

Tabelle 37:

Frequenz und Art der ersten Progression in Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit von den Lokalisationen

Art der Progression	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere" ¹	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fernmetastase	58 (68,24%)	36 (36,73%)	59 (46,46%)	19 (52,78%)	172 (49,71%)
LK-Metastase	2 (2,35%)	17 (17,35%)	11 (8,66%)	3 (8,33%)	33 (9,54%)
Lok.-Rez.³	16 (18,82%)	31 (31,63%)	43 (33,86%)	10 (27,78%)	100 (28,90%)
Fernmetastase+ Lok.-Rez.⁴	0 (0,00%)	5 (5,10%)	4 (3,15%)	0 (0,00%)	9 (2,60%)
LK-Metastase + Lok.-Rez.⁵	1 (1,18%)	2 (2,04%)	4 (3,15%)	2 (5,56%)	9 (2,60%)
Unspezifisch	8 (9,41%)	7 (7,14%)	6 (4,72%)	2 (5,56%)	23 (6,65%)
Gesamt Lokalisation	85 (100%)	98 (100%)	127 (100%)	36 (100%)	346 (100%)

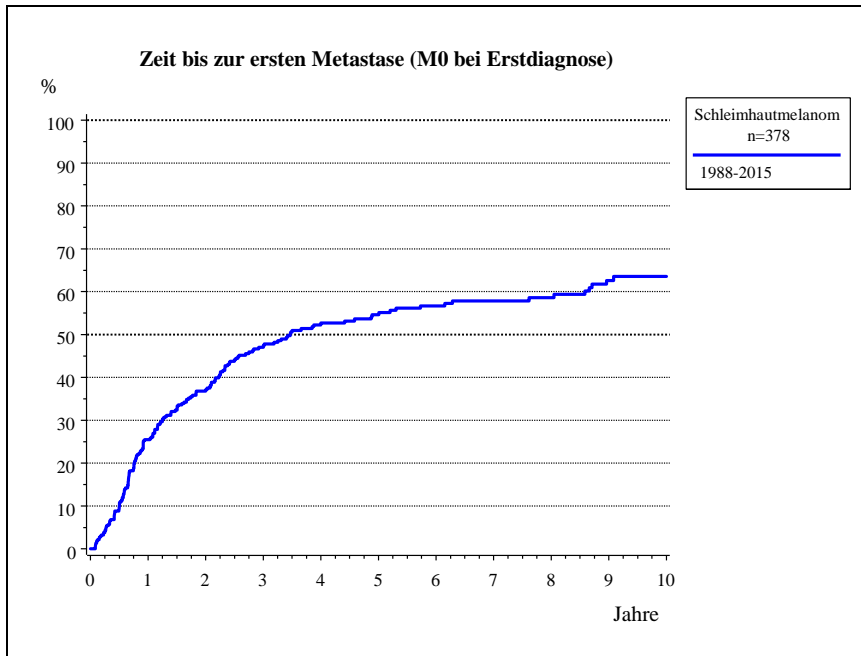
¹“Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP, ²LK-Metastase: Lymphknotenmetastase, ³Lok.-Rez.: Lokalrezidiv, ⁴Fernmetastase + Lok.-Rez.: Gleichzeitiges Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastase, ⁵LK-Metastase + Lok.-Rez.: Gleichzeitiges Auftreten von Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastase;

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Die mediane Zeit bis zur ersten Metastase war 3,5 Jahre für alle Patienten mit M0-Stadium bei ED. Nach 10 Jahren hatten 63,50% der Patienten die erste Metastase entwickelt (Abbildung 21).

Abbildung 21:

Zeit bis zur ersten Metastase aller Patienten mit mukosalen Melanomen in Stadium M0 bei ED

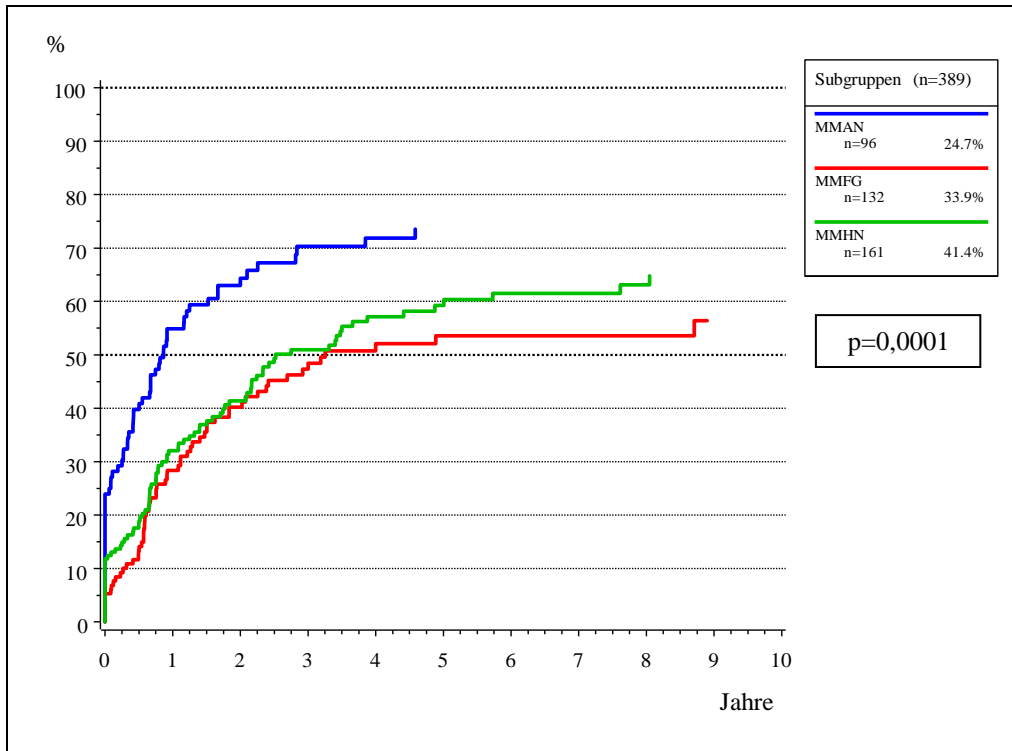


In diese Analyse wurden nur Patienten mit Stadium M0 bei ED eingeschlossen; mediane Zeit bis zur ersten Metastase = 3,5 Jahre

Ein Vergleich der Zeit von ED bis zur ersten Metastase innerhalb der häufigsten Lokalisationen ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,0001$). In Abbildung 22 ist erkennbar, dass die Zeitkurve bis zum Auftreten einer ersten Metastase in Patienten mit MM der anorektalen Region deutlich steiler verläuft als in Patienten mit anderen MM. In einem Viertel aller Patienten mit MMAN war bereits nach 0,1 Jahren eine erste Metastase feststellbar, während dies bei Patienten mit MM des Kopfs und Halses nach 0,7 und mit MM der weiblichen Genitalregion nach 0,8 Jahren der Fall war. Nach 0,9 Jahren hatten bereits 50% der Patienten mit MMAN eine Metastase entwickelt, Patienten mit MMHN nach 2,5 Jahren und MMFG nach 3,3 Jahren.

Abbildung 22:

Zeit bis zur ersten Diagnose einer Fernmetastase in Patienten mit mukosalen Melanomen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

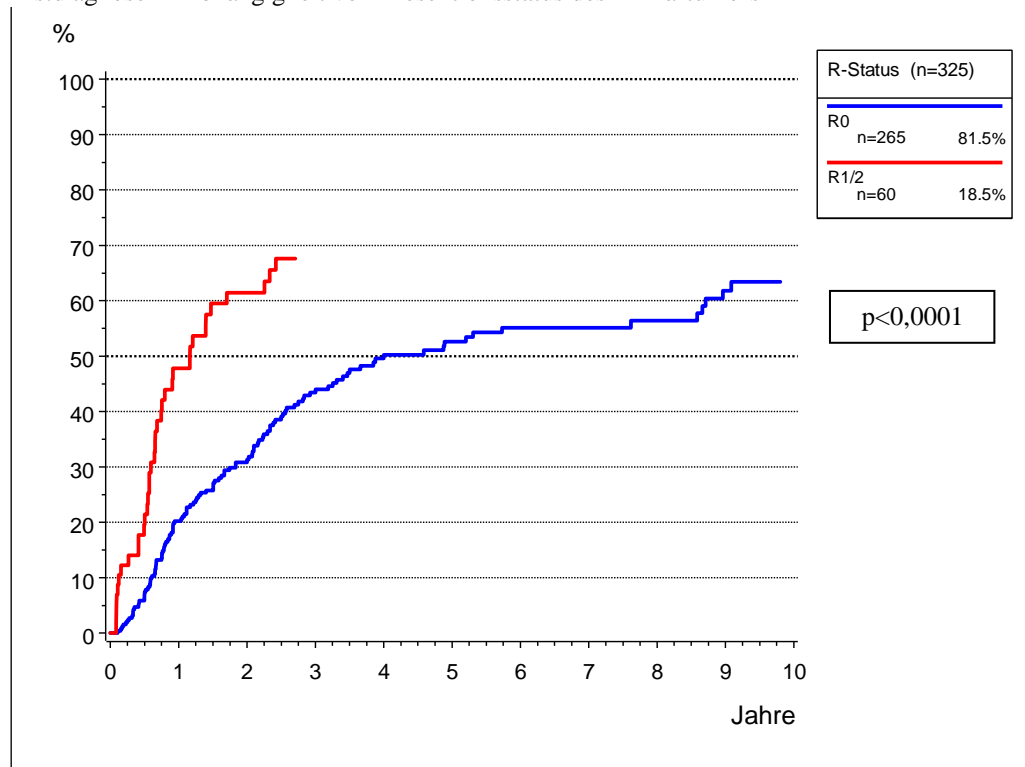


Da 64 Patienten bereits mit einer Fernmetastase erstdiagnostiziert wurden (M1 bei ED) wurde bereits zum Zeitpunkt 0 in 16,37% die erste Metastase gerechnet; Patienten mit MMAN entwickelten schneller eine Metastase; mediane Zeit bis zur ersten Metastase war bei Patienten mit MMAN=0,9 Jahre, mit MMFG=3,3, Jahre und mit MMHN=2,5 Jahre
MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltranks); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region).

Abbildung 23 zeigt den Zeitverlauf bis zur Erstdiagnose einer Metastasierung in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Primärtumors. Patienten mit einem R0-Status zeigten eine signifikant längere Zeit bis Feststellung der ersten Metastasierung als Patienten mit einem R1/2-Status ($p < 0,0001$). Die kumulative Inzidenz betrug dabei nach 3 Jahren 43,50% bei R0-Status und 67,60% bei R1/2-Status. Die mediane Dauer bis zur ersten Metastase betrug 4 Jahre bei R0-Status und 1,2 Jahre bei R1/2-Status.

Abbildung 23:

Zeit bis zur ersten Metastase aller Patienten mit mukosalen Melanomen mit M0-Stadium bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Primärtumors

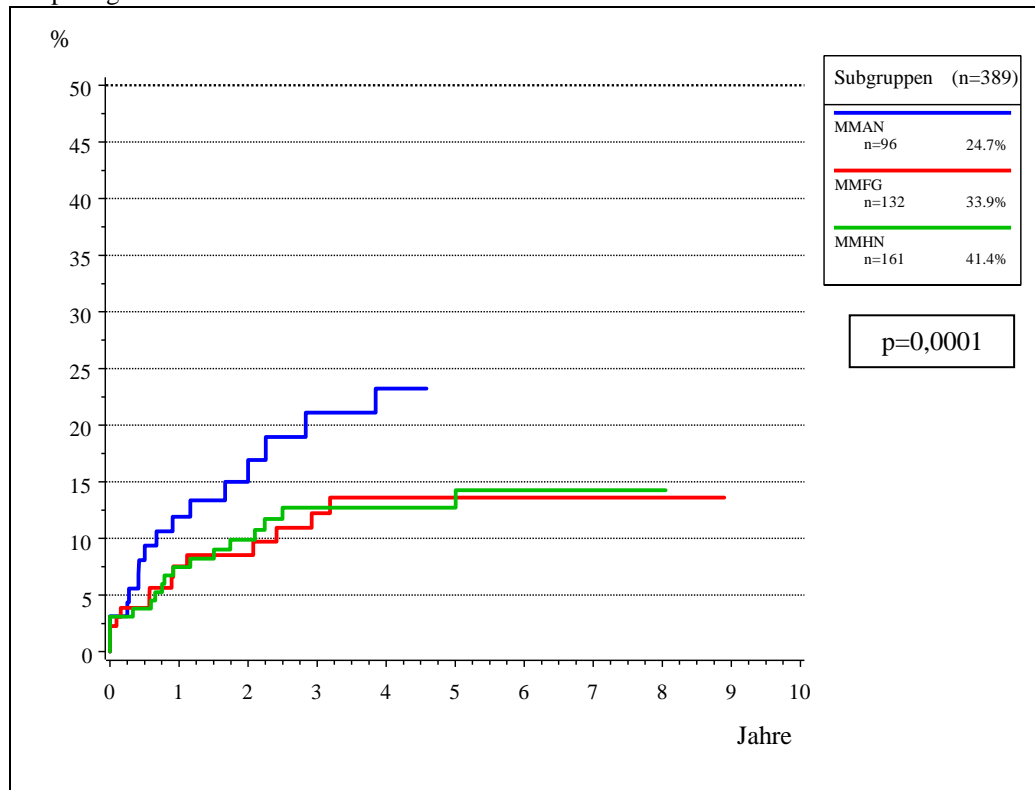


In diese Analyse wurden nur Patienten mit M0-Stadium bei ED aufgenommen; Patienten mit R0-Status nach Exzision zeigten eine längere Zeit bis zur ersten Metastase; mediane Progressionszeit bei R0-Status = 4,0 Jahre, bei R1/2-Status = 1,2 Jahre; R0 = tumorfreier Rand nach Exzision, R1/2 = Resttumorgewebe im Exzisionsrand

In dieser Arbeit wurden auch Informationen über den Status bei ZNS-Metastasierung im Verlauf erhoben. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur ersten Diagnose einer ZNS-Metastase zwischen den häufigen Lokalisationen der Primärtumoren. Patienten mit MM der anorektalen Region zeigten die schnellste Entwicklung von ZNS-Metastasen mit einer kumulativen Inzidenz von 32,20% nach 5 Jahren. Patienten mit MM der weiblichen Genitalregion hatten eine kumulative Inzidenz von ZNS-Metastasen von 13,60% nach 5 Jahren und MM des Kopfs und Halses eine kumulative Inzidenz von 12,70% nach 5 Jahren ($p=0,0001$) (Abbildung 24).

Abbildung 24:

Zeit bis zur ersten Diagnose von ZNS-Metastasierung in Patienten mit mukosalen Melanomen unterschiedlicher Körperregionen



Bei Patienten mit mukosalen Melanomen der anorektalen Region war die Dauer bis zur ersten Diagnose einer ZNS-Metastase am kürzesten; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region).

4.7.3. Lokalrezidive

Am zweithäufigsten traten Lokalrezidive als erstes Ereignis einer Progression auf (28,90%, n=100). Den größten Anteil an Lokalrezidiven hatten mit 33,86% (n=43) Patienten mit MMHN (siehe Tabelle 38). Nach 2 Jahren hatten 25% aller Patienten ein Lokalrezidiv entwickelt und nach 10 Jahren 44,60% (Abbildung 25). Die Mehrheit der Patienten hatte allerdings kein Lokalrezidiv (55,63%, n=247). Im Falle eines Lokalrezidivs trat dieses meistens als singuläres Ereignis auf (30,18%, n=134). Bei sehr wenigen Patienten kam es im Verlauf zu einem weiten Lokalrezidiv (2,25%; n=10) (Tabelle 38). Der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von Lokalrezidiven zwischen den häufigen Lokalisationen war signifikant (p=0,016).

Tabelle 38:

Häufigkeitsverteilung von Lokalrezidiven von Patienten mit mukosalem Melanom in unterschiedlichen Lokalisationen

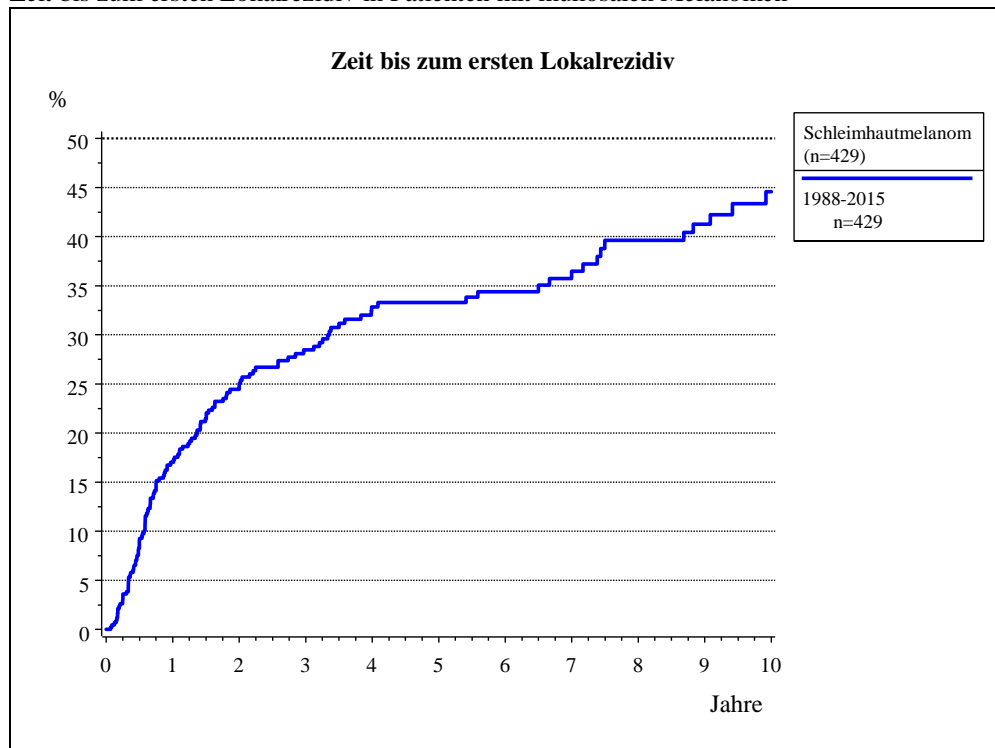
Anzahl der Lok.-Rez. ¹	MMAN	MMFG	MMHN	"Andere" ²	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
k.A.	18 18,56%	14 10,37%	18 10,91%	3 6,38%	53 (11,94%)
kein Lok.-Rez.¹	58 59,79%	74 54,81%	83 50,30%	32 68,09%	247 (55,63%)
1 Lok.-Rez.¹	20 20,62%	40 29,63%	62 37,58%	12 25,53%	134 (30,18%)
2 Lok.-Rez.¹	1 1,03%	7 5,19%	2 1,21%	0 0,00%	10 (2,25%)
Gesamt Lokalisation	97 100%	135 100%	165 100%	47 100%	444 (100%)

p=0,016; ¹Lok.-Rez.: Lokalrezidiv, ²„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

Abbildung 25:

Zeit bis zum ersten Lokalrezidiv in Patienten mit mukosalen Melanomen



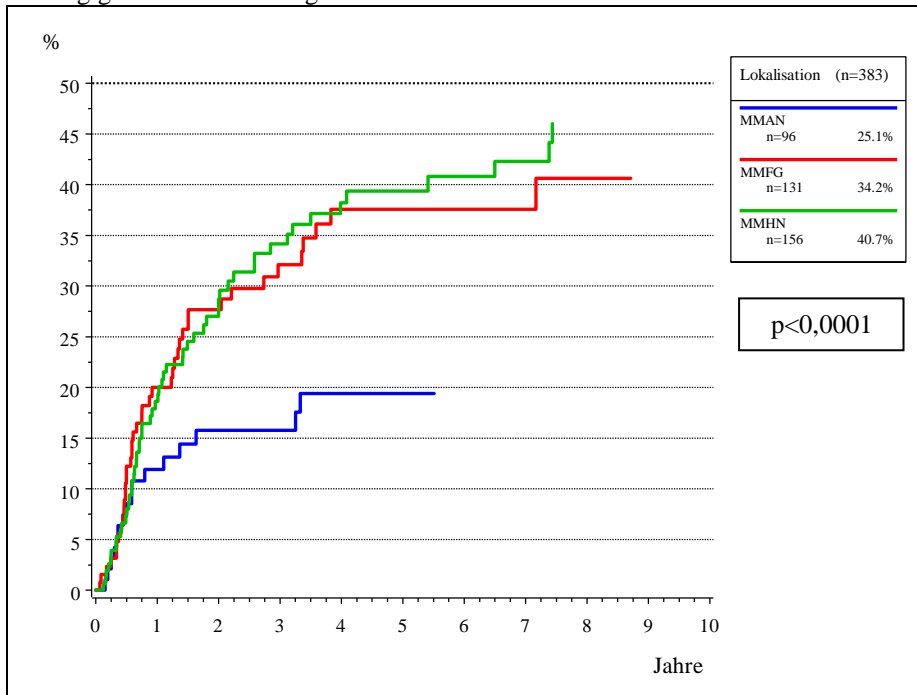
Nach 2 Jahren hatten 25% der Patienten ein Lokalrezidiv entwickelt, nach 10 Jahren 44,60%; dennoch entwickelten n=247 der Patienten kein Lokalrezidiv.

Für alle folgenden Berechnungen der Zeit bis zum erstem Lokalrezidiv wurden nur Patienten mit einem M0-Status bei ED (AJCC 2009) einbezogen. Dabei entwickelten Patienten mit MM der anorektalen Region am spätesten und am seltensten ein Lokalrezidiv, bei Patienten mit MM des Kopfs und Halses und des weiblichen Genitaltrakts verliefen die Progressionskurven ähnlich (Abbildung 26). Insgesamt entwickelten weniger als 25% der Patienten mit MMAN

ein Lokalrezidiv. Bei Patienten mit MMFG und MMHN hingegen hatten 25% nach 1,4 bzw. 1,6 Jahren das erste Lokalrezidiv entwickelt. Zwischen den häufigen Lokalisationen ergab sich dabei ein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilung ($p < 0,0001$).

Abbildung 26:

Zeit bis zum 1. Lokalrezidiv mukosaler Melanome in Patienten mit Stadium M0 bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von den häufigsten Lokalisationen der Primärtumoren

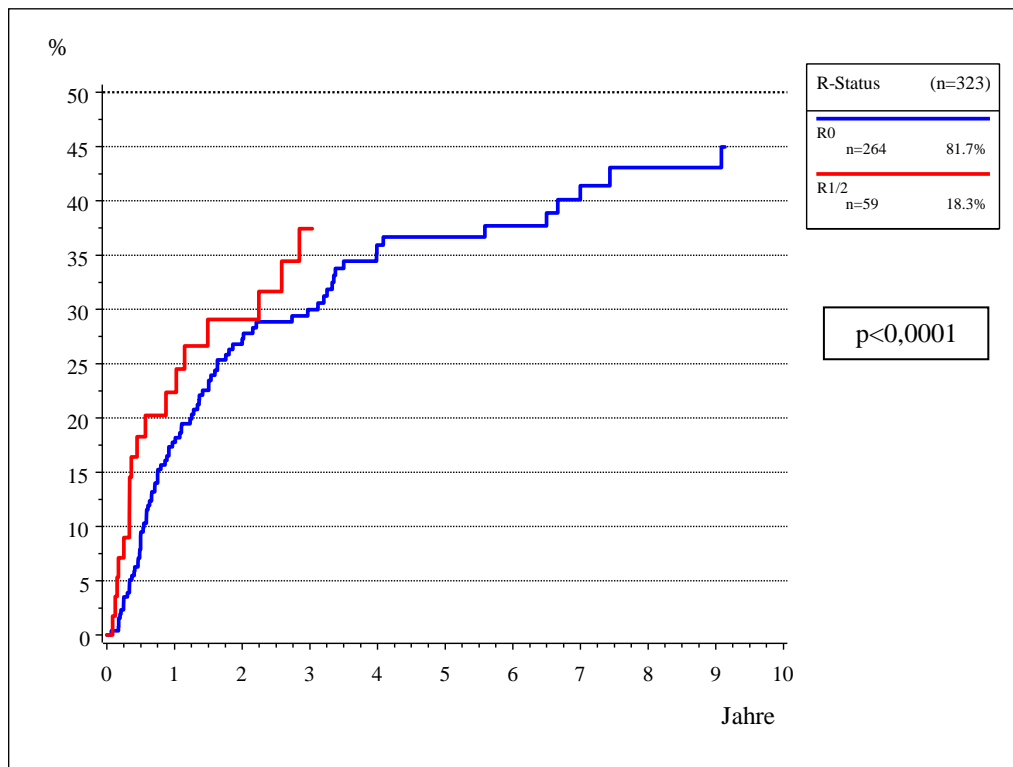


Patienten mit MMAN hatten die längste Dauer und die geringste Frequenz von Lokalrezidiven; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region)

Es wurde zusätzlich untersucht, welche Auswirkungen der R-Status nach chirurgischer Exzision auf die Zeit bis zum ersten Lokalrezidiv hat. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Progressionskurven ($p < 0,0001$). Patienten mit einem R0-Status hatten dabei eine kumulativen Inzidenz von 36,70% und Patienten mit einem R1/R2 Status von 37,40% (Abbildung 27).

Abbildung 27:

Zeit bis zum ersten Lokalrezidiv mukosaler Melanome in Patienten mit Stadium M0 bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom postoperativen Resektionsstatus



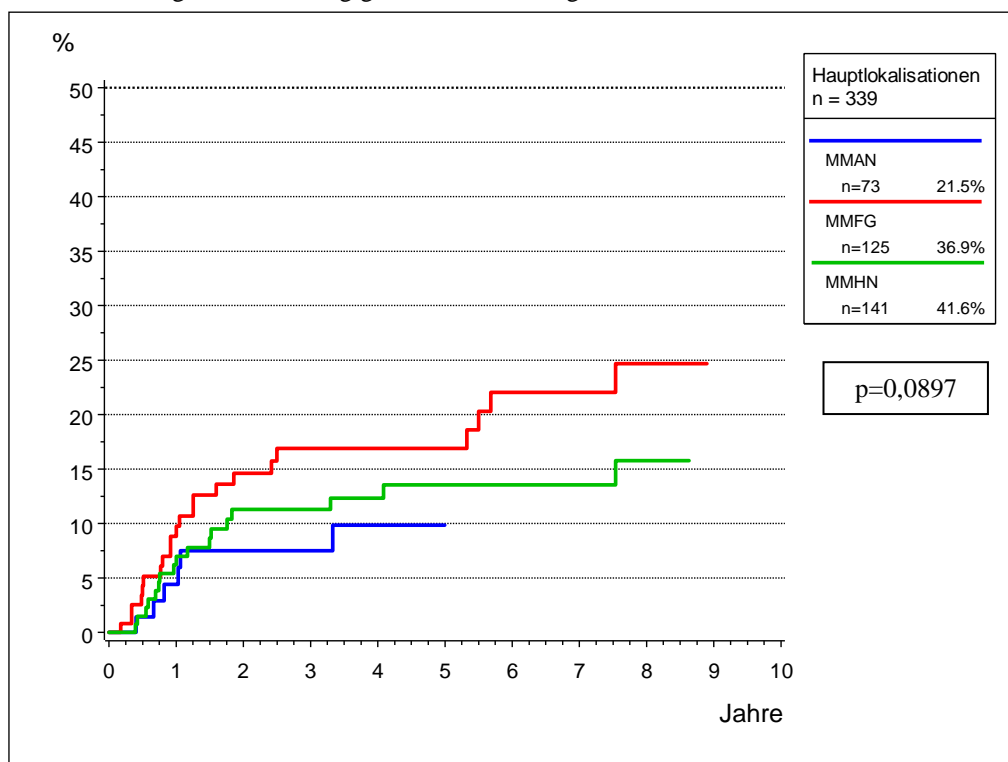
Patienten mit einem R0-Status entwickelten signifikant später ein Lokalrezidiv als mit einem R1/2-Status; R0: tumorfreier Rand nach Exzision; R 1/2: Tumorrest im Exzisionsrand; $p < 0,0001$

4.7.4. Lokoregionäre Lymphknotenmetastase

In 12,84% (n=57) trat eine Lymphknotenmetastase auf. Die Mehrzahl der Patienten entwickelte keine Lymphknotenmetastase (87,16%, n=387). Zwischen den verschiedenen Lokalisationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit ($p=0,116$) und der Dauer des ersten Auftretens ($p=0,0897$) von Lymphknotenmetastasen (Abbildung 28). Die kumulative Inzidenz betrug bei Patienten mit MM der weiblichen Genitalregion nach 5 Jahren 16,90%, bei Patienten mit MM des Kopfs und Halses 13,50% und bei Patienten mit MM der anorektalen Region 9,80%. Die Zeit bis zum ersten Lymphknotenrezidiv wurde hierbei nur für Patienten mit einem M0 Stadium bei ED berechnet. Da für diesen Endpunkt die Fallzahlen jedoch sehr gering waren, ist die Aussagekraft dieser Statistik eingeschränkt.

Abbildung 28:

Zeit bis zur ersten Diagnose einer Lymphknotenmetastase in Patienten mit mukosalen Melanomen im Stadium M0 bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von den häufigsten Lokalisationen der Primärtumoren



In diese Analyse wurden nur Patienten mit M0-Stadium bei ED eingeschlossen;

MMHN: melanoma of the head and neck; MMFG: melanoma of the female genital tract; MMAN: melanoma of the anorectal region

4.7.5. Cox-Regressionsmodell für Krankheitsprogression

Mithilfe eines Cox-Regressionsmodells wurde berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit ausgewählte Kovariablen mit einer Krankheitsprogression einhergingen. Durch multivariate Analysen konnten unabhängige Risikofaktoren bzw. Parameter identifiziert werden. In dieses Modell wurden 379 Patienten eingeschlossen, 284 davon hatten eine Krankheitsprogression. 95 Fälle wurden zensiert. Die abhängige Variable war die Zeit von der ED bis zur ersten Progression, und zwar unabhängig davon, welcher Art die Progression war. Die Kovariablen waren hierbei Geschlecht (männlich, weiblich), Lokalisationsgruppen (MMFG, MMHN, MMAN, Andere), T-Status bei ED (T1-3 und T4), N-Status bei ED (N0, N+), Resektionsstatus nach chirurgischer Exzision (R0, R1/2) und Interferon (ja, nein).

Folgende Referenzwerte wurden für dieses Modell gewählt: Geschlecht weiblich, Lokalisationsgruppe MMFG, T1-3 Status bei ED, N0 Status bei ED, R0 Resektionsstatus und keine Interferongabe.

In diesem Modell konnten männliches Geschlecht (HR=1,35, 95% Konfidenzintervall (95% KI)=1,01-1,81), ein T4-Status bei ED (HR=1,88, 95% KI=1,30-2,12), ein positiver N-Status bei ED (HR=1,68, 95% KI=1,26-2,24) sowie ein Resektionsstatus von R1/R2 (HR=1,79, 95% KI=1,29-2,50) als Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression identifiziert werden (Tabelle 39).

Tabelle 39:

Multivariate Analyse der Zeit bis zur ersten Progression mit Patienten, Tumor- und Therapie-spezifischen Kovariablen nach dem Cox-Modell

Parameter	Kategorie	HR	95% KI	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1		
	männlich	1,35	1,01 – 1,81	0,047
Lokalisation	MMFG	1		
	MMHN	0,84	0,61 – 1,17	0,304
	MMAN	1	0,70- 1,44	0,981
	„Andere“ ¹	0,96	0,60 – 1,53	0,853
T-Stadium bei ED	T1-3	1		
	T4	1,88	1,30 – 2,72	0,001
N-Stadium bei ED	N0	1		
	N+ ²	1,68	1,26 – 2,24	0,001
Resektionsstatus	R0	1		
	R1/2	1,79	1,29 – 2,50	0,001
Interferontherapie	nein	1		
	ja	0,94	0,72 – 1,23	0,665

¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP, ²N+ umfasst alle positiven N-Stadien (N1-3);

Insgesamt wurden n=379 Patienten in dieses Modell eingeschlossen; n=284 davon hatten eine Progression; n=95 wurden zensiert; die abhängige Variable war die Zeit ab Erstdiagnose bis zur ersten Progression;

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

4.8. Überleben nach Krankheitsprogression

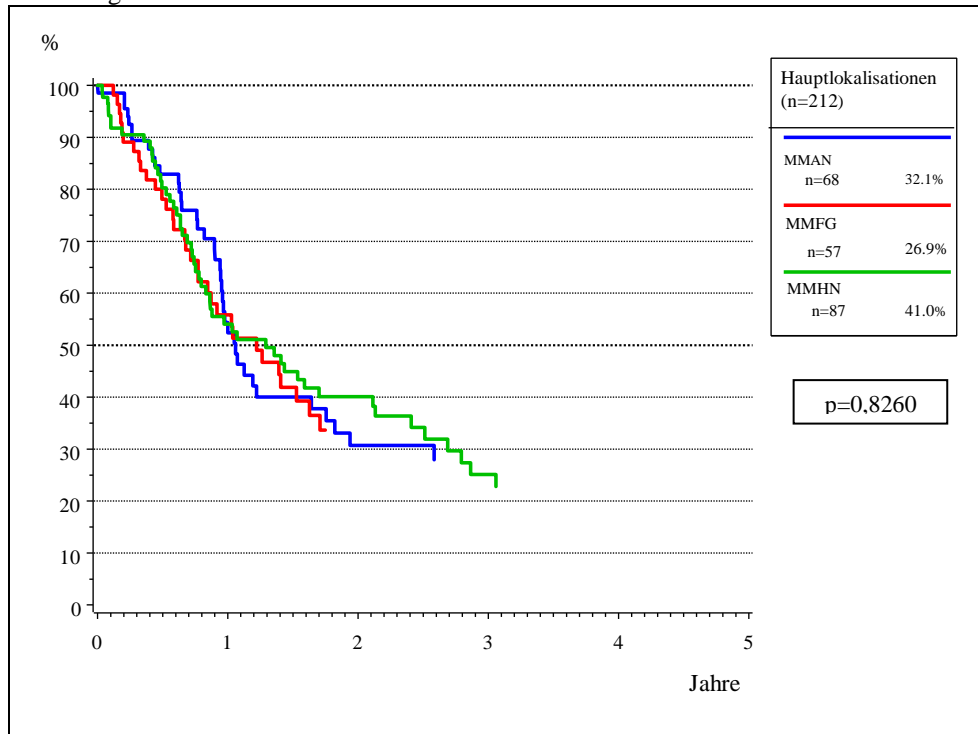
Patienten mit Tumoren der Lokalisation MMFG und MMHN wiesen mit 30,20% und 25,20% eine ähnliche 5-JÜR und mit 2,1 Jahren ein ähnliches Postprogressions-Überleben auf. Bei MMAN-Tumoren war es mit einem Median von 1,3 Jahren etwas kürzer. Die 5-JÜR konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl für MMAN nicht errechnet werden.

Für diese Auswertung wurden alle Progressionsarten einbezogen. Die Abbildungen 29-31 zeigen die Überlebenszeiten nach Krankheitsprogression. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens ab der ersten Organmetastase ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den häufigen Primärtumorlokalisationen (p=0,8260) (Abbildung 29). Ebenso war der Unterschied des Gesamtüberlebens ab dem ersten Lokalrezidiv zwischen den häufigen Lokalisationen nicht signifikant (p=0,6861). Diese Auswertung wurde nur für Patienten mit einem M0-Status bei ED erstellt. Hierbei zeigten MMAN ein etwas kürzeres post-progressives Überleben mit 59% nach einem Jahr. Bei Tumoren der Lokalisation MMFG waren es nach einem Jahr 74,60% und bei MMHN 72,20% (Abbildung 30).

Das Gesamtüberleben nach dem ersten Lymphknotenrezidiv ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den häufigen Lokalisationen (p=0,6405) (Abbildung 31).

Abbildung 29:

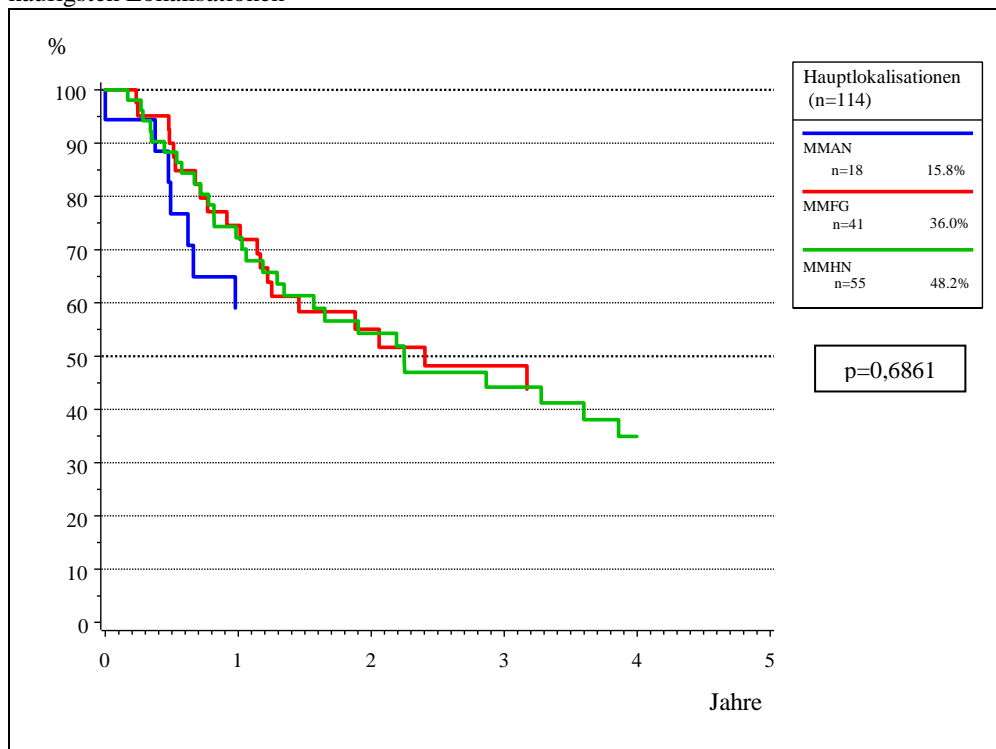
Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen ab der ersten Organmetastase aufgeschlüsselt nach den häufigsten Lokalisationen



Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben ab der ersten Organmetastase zwischen den häufigsten Lokalisationen; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region)

Abbildung 30:

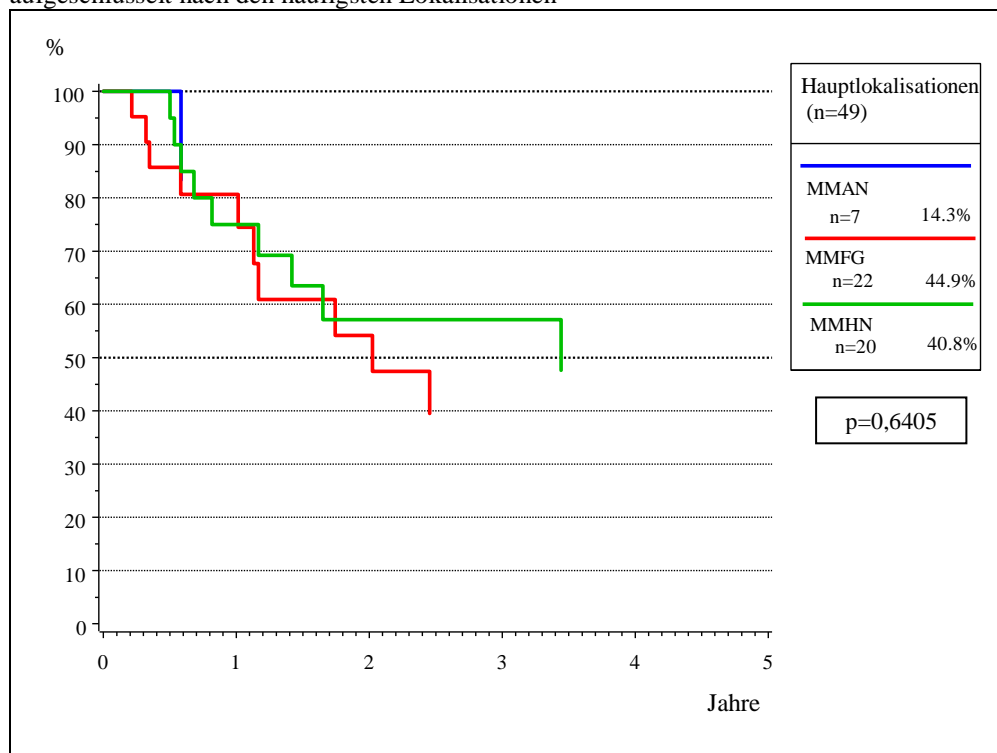
Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen ab dem ersten Lokalrezidiv aufgeschlüsselt nach den häufigsten Lokalisationen



Hier wurden nur Patienten in Stadium M0 bei ED eingeschlossen. Patienten mit MMAN zeigten ein etwas kürzeres Postprogressions-Überleben. MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region)

Abbildung 31:

Gesamtüberleben von Patienten mit mukosalen Melanomen ab der ersten Lymphknotenmetastase aufgeschlüsselt nach den häufigsten Lokalisationen



Diese Auswertung wurde nur für Patienten mit einem M0-Status bei Erstdiagnose erstellt. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Überleben ab der ersten Lymphknotenmetastase zwischen den häufigsten Lokalisationen; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region)

In einem weiteren Cox-Regressionsmodell wurden Prognosefaktoren für das Überleben nach dem Auftreten von Fernmetastasierung ermittelt. In dieses wurden insgesamt 233 Patienten eingeschlossen. Davon waren 149 Patienten verstorben und somit wurden 84 Patienten zensiert. Folgende Kovariablen wurden eingeschlossen: Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (<60, >60), Lokalisationssubgruppen (MMHN, MMAN, MMFG, Andere), Therapie (Immuntherapie, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, keine Therapie) und ZNS-Metastasen (ja, nein). Die Referenzausprägungen waren weibliches Geschlecht, Alter <60, Lokalisation MMFG, keine Therapie sowie keine ZNS-Metastasen. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse konnten hierbei für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied im Überleben nach der ersten Organmetastase festgestellt werden (Tabelle 40).

Tabelle 40:

Multivariate Regressionsanalyse für das Überleben von Patienten mit mukosalen Melanomen nach der ersten Organmetastase mit Patienten, Tumor- und Therapie-spezifischen Kovariablen nach dem Cox-Modell

Parameter	Kategorie	HR	95% KI	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1		
	männlich	1,06	0,71 – 1,57	0,79
Lokalisation	MMFG	1		
	MMHN	0,87	0,55 – 1,37	0,535
	MMAN	0,91	0,55 – 1,49	0,704
	„Andere“ ¹	0,42	0,19 – 0,95	0,036
Alter	<60	1		
	>60	1,05	0,74 – 1,50	0,788
Therapie	keine	1		
	Chemotherapie	1,13	0,74 – 1,73	0,568
	zielgerichtete Therapie	1,08	0,54 – 2,15	0,835
	Immuntherapie	1,04	0,65 – 1,67	0,856
ZNS-Metastase	nein	1		
	ja	0,93	0,63 – 1,39	0,729

¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; Insgesamt wurden n=233 Patienten in dieses Modell eingeschlossen; n=149 davon waren verstorben; n=84 wurden zensiert; die abhängige Variable war die Zeit ab der ersten Organmetastase bis zum Tod/ letztes Beobachtungsdatum; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

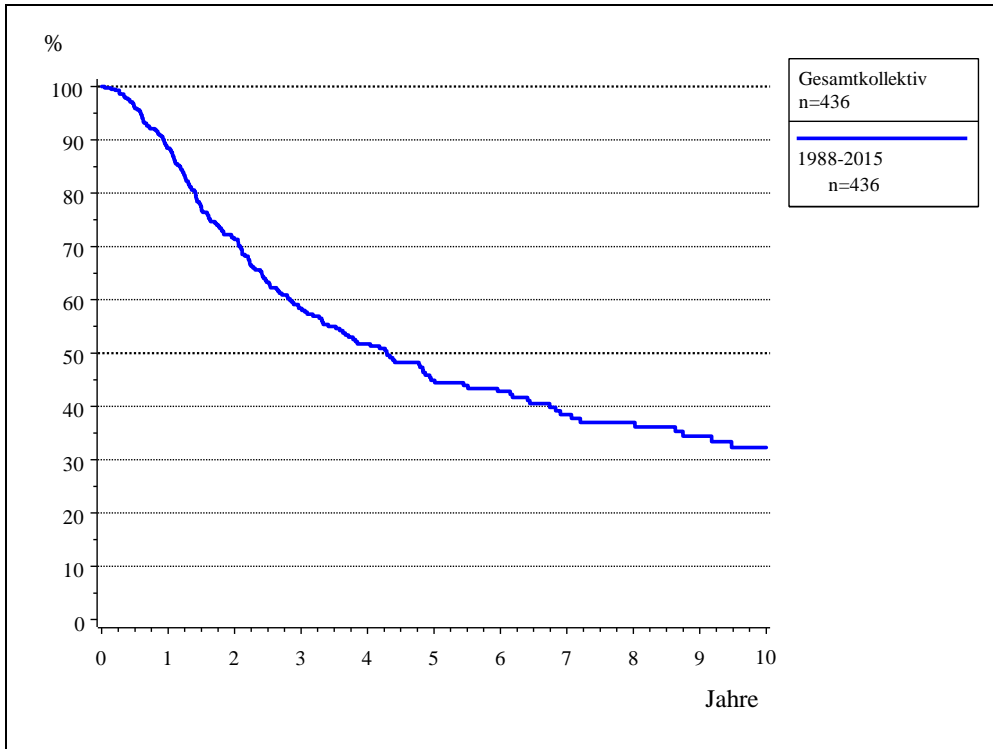
4.9. Gesamtüberleben

4.9.1. Überlebenszeitanalysen des Gesamtkollektivs

In Abbildung 32 ist das Gesamtüberleben des Studienkollektivs dargestellt. Die 5-JÜR betrug für das Gesamtkollektiv 44,90%, die 10-JÜR 32,30%. Der Median lag bei 4,3 Jahren Überlebenszeit.

Abbildung 32:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanomen

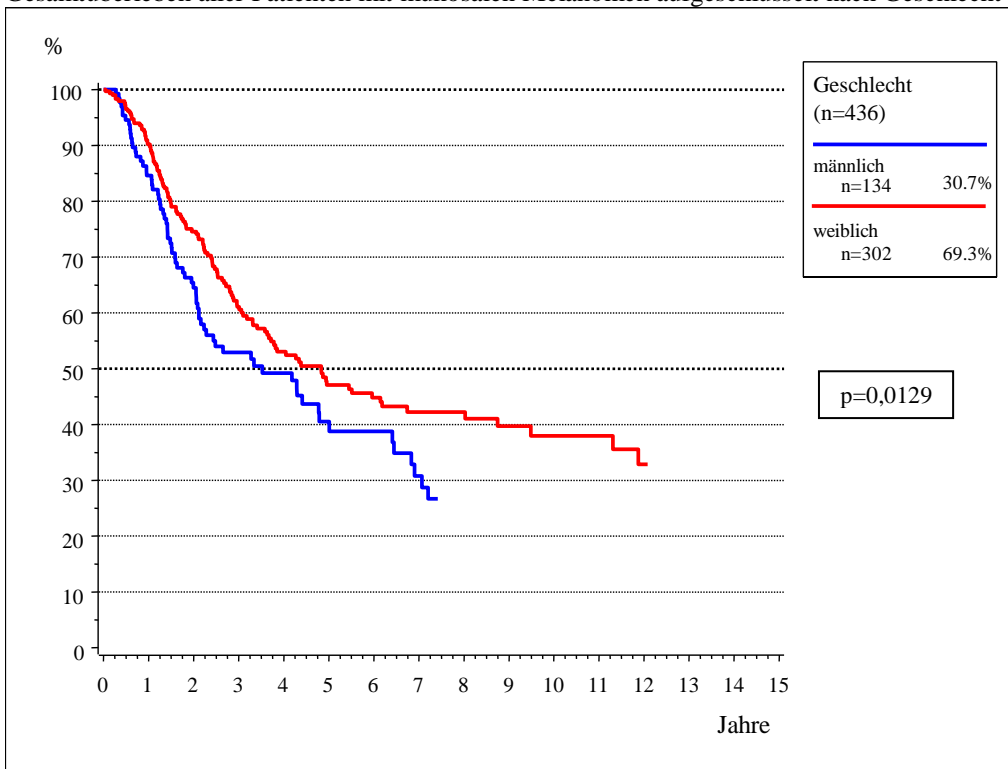


Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs betrug 4,3 Jahre mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 44,90%.

Frauen zeigten im Vergleich zu Männern ein längeres Gesamtüberleben ($p=0,0129$). Frauen hatten eine 5-JÜR von 47,10% und Männer von 40,50% (Abbildung 33). Das mediane Gesamtüberleben betrug für Frauen 4,8 Jahre und für Männer 3,5 Jahre.

Abbildung 33:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanomen aufgeschlüsselt nach Geschlecht



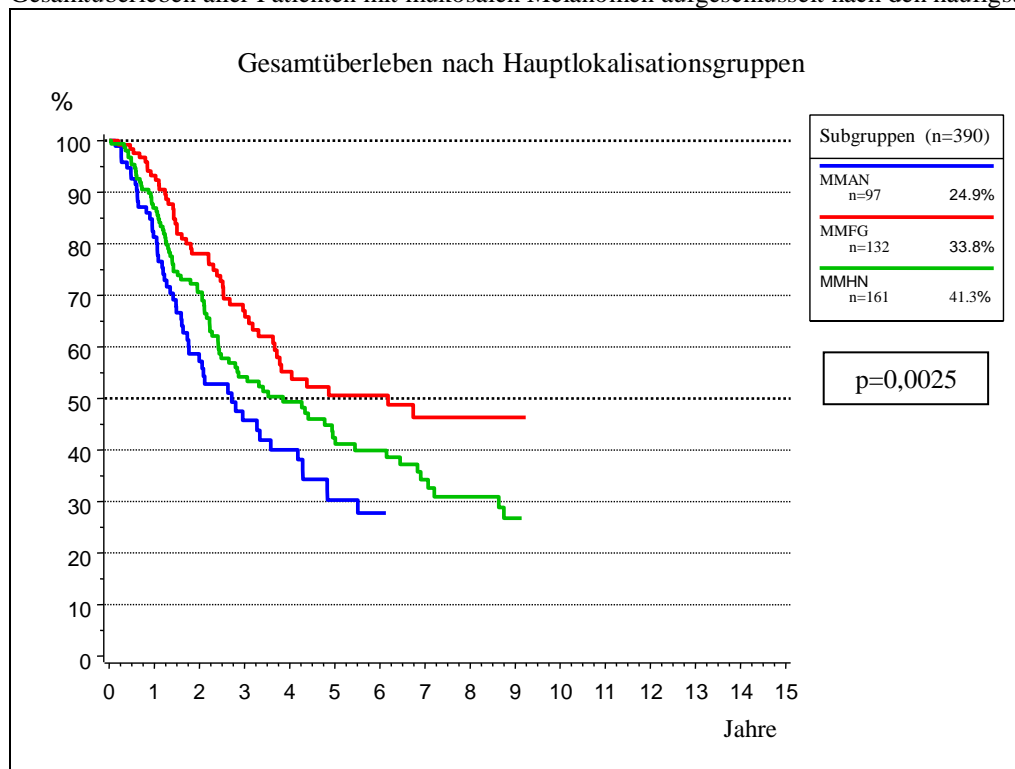
Frauen zeigten ein besseres Gesamtüberleben als Männer; medianes Gesamtüberleben Frauen=4,8 Jahre, medianes Gesamtüberleben Männer=3,5 Jahre.

4.9.2. Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit von den häufigsten Lokalisationen des Primärtumors

Das Gesamtüberleben unterschied sich je nach Lokalisation des Primärtumors signifikant im Logrank-Test ($p=0,0025$). Patienten mit MMAN überlebten mit einer 5-JÜR von 30,30% im Vergleich am kürzesten. Darauf folgten Patienten mit MMHN und einer 5-JÜR von 42,40%. Am längsten überlebten Patienten mit MMFG und einer 5-JÜR von 50,60% (Abbildung 34). Die gleiche Verteilung zeigt sich bei der Beobachtungsdauer. Bei Patienten mit MMAN betrug die längste Beobachtungsdauer 12,1 Jahre, bei MMHN waren es 16,9 Jahre und bei MMFG 20,5 Jahre.

Abbildung 34:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanomen aufgeschlüsselt nach den häufigsten Lokalisationen



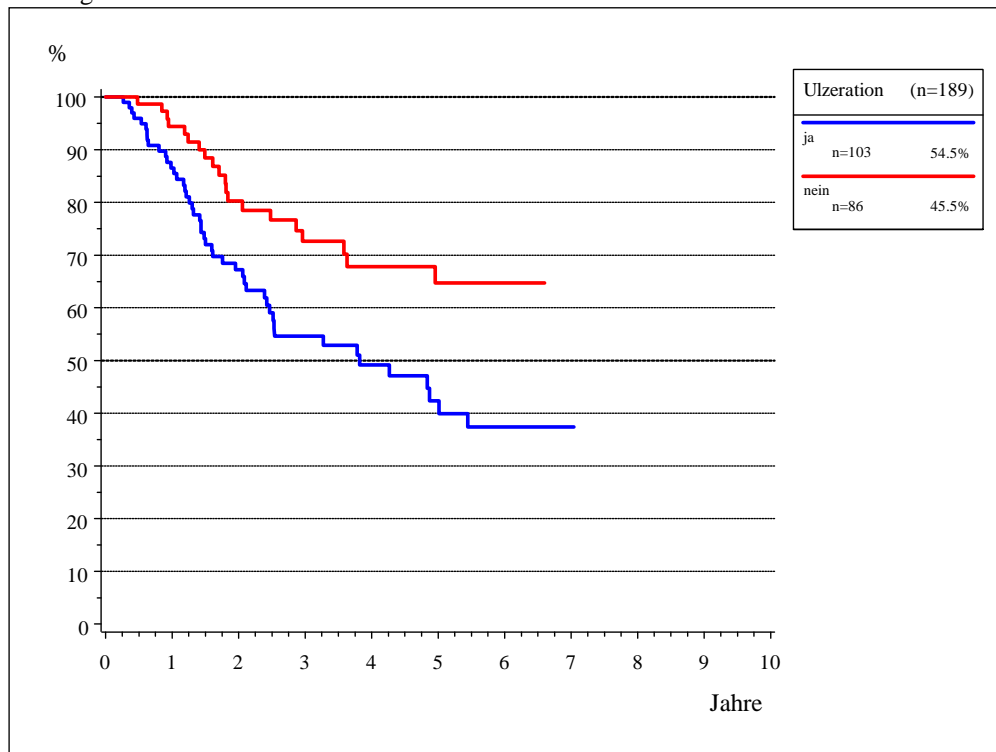
Patienten mit MMFG zeigten ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit MMAN oder MMHN; medianes Gesamtüberleben von Patienten mit MMAN=2,7 Jahre, von Patienten mit MMHN=3,8 Jahre und Patienten mit MMFG=6,2 Jahre; MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region)

4.9.3. Überlebenszeitanalysen nach Ulzerationsstatus

Patienten, die bei ED einen ulzerierten Primärtumor aufwiesen, hatten mit einer 5-JÜR von 42,40% ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Patienten ohne Ulzeration (5-JÜR 64,70%) ($p=0,0036$) (Abbildung 35).

Abbildung 35:

Gesamtüberleben aller Patienten mit mukosalen Melanomen aufgeschlüsselt nach Ulzerationsstatus bei Erstdiagnose



Eine Ulzeration des Primärtumors stellte einen starken prognostischen Faktor dar. Patienten mit mukosalen Melanomen ohne Ulzeration hatten ein medianes Gesamtüberleben von 3,8 Jahren gegenüber 2,9 Jahren bei Patienten mit Ulzeration.

4.9.4. Cox-Regressionsmodell für das Gesamtüberleben

In diesem Modell wurden Risikofaktoren für das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ED analysiert. 436 Patienten wurden eingeschlossen, davon waren 203 verstorben und 233 wurden zensiert. Die Kovariablen waren Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (>60 Jahre, <60 Jahre), häufige Primärtumorlokalisation (MMHN, MMFG, MMAN, Andere), Stadium nach Ballantyne bei ED (Stadium I, II und III), Resektionsstatus nach chirurgischer Exzision (R0 und R1/2) und adjuvante Interferongabe (ja, nein). Die Referenzausprägungen waren dabei weibliches Geschlecht, Alter <60 Jahre, Lokalisation MMFG, Stadium I nach Ballantyne, Resektionsstatus R0 und keine adjuvante Interferontherapie.

In der univariaten Analyse zeigten das männliche Geschlecht, ein Alter >60 Jahre, die Lokalisationsgruppen MMHN und MMAN, ein Stadium III nach Ballantyne und ein Resektionsstatus von R1/R2 eine schlechtere Prognose des Überlebens. Um zu errechnen, welche dieser Merkmale auch als unabhängige Variablen mit einem erhöhten Sterberisiko einhergingen, wurden multivariate Analysen durchgeführt. Diesen nach zu schließen, waren nur das Stadium III nach Ballantyne (HR=1,95, 95% KI=1,28-2,96) und der Resektionsstatus R1/R2 (HR=1,81, 95% KI=1,26-2,61) unabhängig voneinander mit einem schlechteren Überleben nach ED verbunden (Tabelle 41).

Tabelle 41:

Multivariate Cox-Regressionsmodell-Analyse für Gesamtüberleben ab Erstdiagnose

Parameter	Kategorie	HR	95% KI	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1		
	männlich	1,23	0,88 - 1,71	0,221
Lokalisation	MMFG	1		
	MMHN	1,21	0,82 – 1,78	0,341
	MMAN	1,40	0,91 – 2,16	0,125
	„Andere“ ¹	00,55	0,29 – 1,05	0,070
Alter	<60	1		
	>60	1,27	0,93 – 1,75	0,131
Stadium nach Ballantyne	I			
	II	1,45	0,99 – 2,12	0,058
	III	1,95	1,28 – 2,96	0,002
Resektionsstatus	R0	1		
	R1/2	1,81	1,26 – 2,61	0,001
Interferontherapie	nein	1		
	ja	0,72	0,52-1,00	0,05

¹„Andere“ umfasst folgende Lokalisationen: MME, MMGI, MMU, MMP; Insgesamt wurden n=436 Patienten in dieses Modell eingeschlossen; n=203 davon waren verstorben; n=233 wurden zensiert; die abhängige Variable war die Zeit ab der ED bis zum Tod; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; In der multivariaten Analyse zeigten ein Stadium III nach Ballantyne und ein Resektionsstatus von R1/R2 eine schlechtere Prognose des Überlebens;

MMHN: *mucosal melanoma of the head and neck* (Mukosales Melanom des Kopfs und Halses); MMFG: *mucosal melanoma of the female genital tract* (Mukosales Melanom des weiblichen Genitaltrakts); MMAN: *mucosal melanoma of the anorectal region* (Mukosales Melanom der anorektalen Region); MMGI: *mucosal melanoma of the gastrointestinal tract* (Mukosales Melanom des Gastrointestinaltrakts); MMP: *mucosal melanoma of the penis* (Mukosales Melanom des Penis); MMU: *mucosal melanoma of the urinary tract* (Mukosales Melanom des Harntrakts); MME: *mucosal melanoma of the eyes* (Mukosales Melanom der Konjunktiva).

5 DISKUSSION

Das Ziel dieser Dissertation ist, lokalisationsübergreifend klinische und epidemiologische Merkmale ebenso wie die verwendeten Therapieformen von MM zu untersuchen, um mögliche prognostische Faktoren zu identifizieren. Besonderes Augenmerk wurde daraufgelegt, inwiefern sich die verschiedenen möglichen Lokalisationen der Primärtumoren dieses seltenen und bislang nicht ausreichend untersuchten Krankheitsbildes bei Primärdiagnose und im Krankheitsverlauf unterscheiden.

5.1. Studienkollektiv

Vergleicht man die Ergebnisse zum hier untersuchten Patientenkollektiv mit bisher veröffentlichten Studien, so zeigen sich einige Überschneidungen, aber auch teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Im untersuchten Studienkollektiv waren deutlich mehr Frauen als Männer betroffen (69,1% weibliche und 30,9% männliche Patienten). Diese Geschlechterverteilung deckt sich mit anderen Studien. Dabei erkrankten meistens etwa doppelt so viele Frauen wie Männer. In einer von Altieri et al. im Jahr 2016 veröffentlichten Studie waren es zum Beispiel 62,2% weibliche und 31,8% männliche Patienten und bei Bishop und Olszewski im Jahr 2014 waren es 72% weibliche und 28% männliche Patienten [1, 3, 4, 6, 9, 134]. Mehrere dieser Autoren sprachen dies der hohen Rate an MM des weiblichen Genitaltraktes zu [1, 4, 11, 134]. Jedoch zeigten die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass in allen untersuchten Lokalisationen Frauen signifikant häufiger erkrankten als Männer. Das mittlere Patientenalter betrug 64 Jahre und stimmt weitgehend mit der bisherigen Studienlage überein. Hierbei reichte das Durchschnittsalter anderer Studien von 64 bis zu 66 Jahren [23, 134, 144]. Damit zeigen auch unsere Ergebnisse, dass das MM eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters ist.

5.2. Beurteilung der verschiedenen Klassifikationssysteme für Schleimhautmelanome

Um herauszufinden, inwiefern sich die verschiedenen möglichen Klassifikationen, die für MM angewandt werden können, zum klinischen Staging im Alltag und auch zur Prognoseeinschätzung eignen, wurde das Patientenkollektiv nach verschiedenen Systemen klassifiziert und dazu vergleichende Kaplan-Meier Kurven erstellt.

Am häufigsten wird in der Literatur die Klassifikation nach AJCC für KM angewandt [32, 41]. Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für alle nach dieser Klassifikation eingeteilten Patienten zeigte eine klare Trennung der vier verschiedenen Stadien. Ebenso verhielt es sich mit der kaum angewandten Klassifikation nach Ballantyne. Diese zeigte sogar einen größeren Unterschied der drei Stadien im Überleben. In einer multivariaten Analyse im Cox-Regressionsmodell konnte auch gezeigt werden, dass sich die Einteilung nach Ballantyne gut und unabhängig zur allgemeinen Prognoseeinschätzung eignet. Jedoch ist diese Klassifikation sehr ungenau und beinhaltet nur wenige Informationen über den Primärtumor, weswegen für ein Staging die ausführlichere Klassifikation nach AJCC für KM mehr Vorteile bietet. Bei dieser ergibt sich allerdings wiederum das Problem, dass bei vielen Tumoren nicht alle notwendigen Daten erhoben werden können, die für die einzelnen Stadien zur Klassifizierung benötigt werden. Das trifft zum Beispiel auf die TD nach Breslow zu, welche für das KM sogar den wichtigsten prognostischen Faktor darstellt [51]. Deswegen ist diese Klassifikation zwar besser zum Staging für klinische Entscheidungen für Therapieplanung und Nachsorge geeignet als die nach Ballantyne, ist aber trotzdem nicht direkt in allen Fällen auf MM so anwendbar wie auf das KM.

Die neuere Klassifikation des AJCC aus dem Jahr 2014 [52], die für MM des Kopfs und Halses entwickelt wurde, bietet gute Ansätze, um der Besonderheit dieses Krankheitsbilds gerecht zu werden. Sie wurde modifiziert, um der höheren Aggressivität der MM gegenüber den KM Rechnung zu tragen [149]. Dies wurde dadurch erreicht, dass bereits ein histologisch gesicherter Nachweis eines MM in situ als T3-Status gewertet wird. Dadurch wird zusätzlich das Problem umgangen, dass für MM häufig keine TD nach Breslow bestimmt werden kann oder wird, was für die Klassifikation des AJCC für KM allerdings notwendig ist.

In der Analyse dieser Arbeit zeigte sich ein Trend zu einem schlechteren Überleben in höheren Stadien, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Dies könnte an einer zu geringen Fallzahl in der Subgruppe MM des Kopf-, und Halsbereiches gelegen haben. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Luna-Ortiz et al. in 2016 [149]. In derselben Studie wurde ebenso die Klassifikation nach Ballantyne mit der Klassifikation des AJCC für MM des Kopfs und Halses verglichen. Luna-Ortiz et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die Klassifikation für MM des Kopfs und Halses eine bessere Prognoseeinschätzung für MM bietet als die Klassifikation nach Ballantyne.

Die Empfehlung ist daher, solange keine lokalisationseigene Klassifikation vorhanden ist, ein Staging anhand der Klassifikation des AJCC für KM vorzunehmen. Im Falle eines MM im Kopf-/Halsbereich scheint die dafür ausgelegte Klassifikation eine gute Wahl zu sein. Zusätzlich wäre es für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse förderlich, wenn diese, soweit möglich, einheitlich in der gesamten Literatur verwendet würden.

5.3. Überleben und Prognosefaktoren

Am Ende der Beobachtungszeit waren 52,5% der Patienten in unserem Kollektiv verstorben und 45,7% am Leben. Dabei betrug die 5-JÜR 44,9% und die 10-JÜR 32,3% mit einem medianen Gesamtüberleben von 4,3 Jahren. Diese eher schlechte Prognose deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur. In der Studie von Ercelep et al. ergab sich eine 5-JÜR von 23% [144]. Die 5-JÜR der bisher veröffentlichten Studien reichen von 21,7% wie in der Studie von Konuthula et al. aus dem Jahr 2016 bis zu 40,6% in der Studie von Mallone et al. aus dem Jahr 2012 [4, 9, 113, 135, 138]. Das mediane Gesamtüberleben hat eine Spanne von 9,1 Monaten bis 2,75 Jahren [24, 134].

Eine interessante Beobachtung in unserer Studie war, dass Frauen bei fast doppelter Wahrscheinlichkeit an einem MM zu erkranken ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Männer zeigten (47,1% 5-JÜR der Frauen und 40,5% 5-JÜR der Männer; $p=0,0129$). Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Mallone et al. überein [135]. Kim et al. hingegen fanden keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Geschlechter [3, 135].

Die schlechte Prognose könnte durch mehrere Faktoren erklärt werden. Zum einen werden MM meist erst in einem deutlich späteren Stadium als KM erkannt [24], da sie eher an unzugänglichen Stellen des Körpers entstehen und es an den verschiedenen Lokalisationen oft nur zu einer unspezifischen Symptomatik kommt oder sich spät manifestiert [20]. Zum anderen erschweren die anatomischen Verhältnisse oft eine vollständige Entfernung, insbesondere mit ausreichendem Sicherheitsabstand [11].

Es wurde in unserer Studie für mehrere Merkmale die prognostische Wertigkeit anhand univariater und multivariater Analysen getestet. Mit Hilfe der multivariaten Modelle sollten Faktoren identifiziert werden, die unabhängig voneinander Einfluss auf das Überleben oder die Krankheitsprogression der Patienten hatten. Dabei wurden die Faktoren in drei unterschiedlichen Regressionsmodellen analysiert. Ein Modell untersuchte, welche Faktoren

mit einem schlechteren Überleben und erhöhter Progressionswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der ED einhergingen. In univariaten Analysen zeigten dabei das männliche Geschlecht, ein Alter über 60 Jahren, die anatomischen Lokalisationen Kopf-/Hals und die anorektale Region, ein Stadium III nach Ballantyne und ein Resektionsstatus von R1/2 eine signifikante Assoziation zur Tumorprogression. Jedoch konnten in multivariaten Analysen nur das Stadium III nach Ballantyne und der Resektionsstatus R1/R2 als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden. Obwohl also die Primärtumorlokalisierung der Anorektalregion in den einzelnen Analysen einen deutlich schwerwiegenderen Krankheitsverlauf zeigte, konnte in der multivariaten Analyse kein Zusammenhang mit einem schlechteren Überleben bestätigt werden.

Somit konnten in dieser Arbeit folgende Risikofaktoren bestätigt werden, die auch schon in anderen Studien identifiziert waren: Ein Alter >60 Jahren, eine hohe TD und eine inkomplette Resektion des Primärtumors [3, 5, 137, 144, 150]. Da eine höhere TD auch in anderen Studien als Risikofaktor identifiziert wurde, ist es bemerkenswert, dass Altieri et al. fanden, dass die Tumore von MM insgesamt dicker waren als die der KM [6]. Die Ursache dafür ist nicht näher bekannt. Altieri et al. spekulierten, dass dies auch am primären Wachstumsmuster von MM liegen könnte und nicht nur daran, dass MM tendenziell in späteren Stadien entdeckt werden. Im weiteren Verlauf wäre es von großer Bedeutung, weitere Risikofaktoren zu identifizieren, da sie Ansatzpunkte für eine gezielte Therapie darstellen könnten.

Eine vorhandene Ulzeration des Primärtumors war in den Kaplan-Meier-Kurven ebenfalls deutlich mit einem schlechteren Überleben verbunden. Es wurde jedoch in den bisherigen Studien selten berichtet, ob eine Ulzeration vorlag oder nicht. Im Rahmen dieses Ergebnisses wird jedoch die Wichtigkeit einer routinemäßigen Erhebung des Ulzerationsstatus im Pathologiebefund des Primärtumors hervorgehoben.

Folgende Faktoren wurden in anderen Studien mit einem schlechteren Überleben assoziiert: ein hohes Stadium bei ED (AJCC-Stadium IV), ein erhöhtes LDH, eine fortgeschrittene TD, ein hohes T-Stadium, ein positiver Lymphknotenbefall und Fernmetastasen [3, 23, 137, 144]. Durch die retrospektive Herangehensweise der vorliegenden Arbeit konnten genaue LDH-Werte nur unvollständig erhoben werden, weswegen auf eine Analyse dieser Werte verzichtet wurde.

Zusätzlich wurden zwei weitere multivariate Regressionsmodelle erstellt. Im ersten wurde getestet, welche Parameter mit der Zeit bis zur ersten Progression zusammenhingen. Dabei konnten das männliche Geschlecht, ein T4-Status bei ED, ein positiver N-Status bei ED und eine Resektionsstatus R1/2 als unabhängige Risikofaktoren für eine Progression ermittelt werden. Bei der Analyse, welche Faktoren mit dem Überleben ab der ersten Organmetastase verbunden waren, zeigte keiner der getesteten Faktoren eine signifikante Auswirkung in der multivariaten Analyse. Dies könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass bei diesem Cox-Regressionsmodell eine geringere Anzahl von Fällen aufgenommen wurde als bei den anderen Modellen. Zum anderen könnte es sein, dass nach dem Auftreten einer Fernmetastasierung keiner der getesteten Faktoren einen Einfluss auf das Überleben hat. Auch eine ZNS-Metastase ging nicht mit einem schlechteren Überleben einher, obwohl das Gegenteil zu erwarten war, da Hirnmetastasen immer ein schlechter prognostischer Faktor bei Patienten mit KM sind. Ebenso hatte das Geschlecht keine weitere Auswirkung auf das Überleben nach der ersten Organmetastase, obwohl das männliche Geschlecht mit einer schlechteren Prognose bezüglich Krankheitsprogression und Gesamtüberleben einherging. Daher bleibt zu vermuten, dass die Unterschiede zwischen den Geschlechtern sich eher in früheren Krankheitsstadien niederschlagen. In weiteren Studien könnte somit gezielt

untersucht werden, ob es andere Parameter gibt, die nach Auftreten einer Organmetastase eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen.

5.4. Unterschiede zwischen den Lokalisationen der Primärtumoren

Selten wurden in der Literatur zu MM anhand großer Studienkollektive Vergleiche zwischen den einzelnen Lokalisationen der Primärtumore angestellt. In dieser Arbeit wird aber deutlich, dass es durchaus einen Unterschied im Krankheitsverlauf, der Aggressivität und der Prognose in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation gibt.

Bereits bei der Häufigkeitsverteilung bestehen Unterschiede. Dabei sind die Ergebnisse dieser Studie und die der weiteren Literatur unterschiedlich. In unserem Studienkollektiv waren die meisten Patienten an MM des Kopfs und Halses erkrankt (37,2%), gefolgt von Patienten mit MM der weiblichen Genitalregion (30,41%) und der anorektalen Region (21,9%). Eine ähnliche Verteilung zeigte auch die Studie von Mallone et al. aus dem Jahr 2012 mit 40,6% MM des Kopfs und Halses, 36,3% MM des weiblichen Genitaltrakts und 18,5% MM der anorektalen Region [135]. In anderen Studien verteilten sich diese Lokalisationen anders. So waren zum Beispiel in der Studie von Ercelep et al. aus 2016 zwar ebenfalls MM des Kopfs und Halses am häufigsten, jedoch folgte darauf MM der anorektalen Region als zweithäufigste Lokalisation [144]. Die gleiche Verteilung zeigte sich in der Studie von Chang et al. [4, 144]. Demgegenüber waren bei Keller et al. MM des weiblichen Genitaltrakts die größte Gruppe (48%), gefolgt von MM des Kopfs und Halses (36%) und MM der anorektalen Region (15%) [23]. Es lässt sich erkennen, dass MM des Kopfs-/Halses und des weiblichen Genitaltrakts auch in anderen Studien größere Patientengruppen bildeten, als MM der anorektalen Region. Zusätzlich könnte der Einschluss unterschiedlicher ethnischer Gruppen zu Unterschieden in der Häufigkeit der Lokalisationen beitragen. So waren zum Beispiel bei Chang et al. [4] relativ mehr Afroamerikaner und Hispano-Amerikaner im Studienkollektiv, bei Ercelep et al. hingegen hauptsächlich Patienten türkischer Abstammung [144]. In dieser Arbeit wurde dagegen mehrheitlich eine Population aus Kaukasiern untersucht.

In dieser Arbeit konnte ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Primärtumorlokalisationen und ihrer Prognose gefunden werden. Hierbei zeigten Patienten, mit MM der anorektalen Region ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten mit MM des Kopfs/Halses und der weiblichen Genitalregion. Jedoch waren die häufigeren Lokalisationen (MM des Kopfs und Halses, MM des weiblichen Genitaltrakts und MM der anorektalen Region) in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Prognosefaktor. Insgesamt verstarben 56,7% der Patienten mit MM der anorektalen Region und wiesen eine 5-JÜR von 30,3% auf. Am zweitschlechtesten war das Überleben bei Patienten mit MM des Kopfs-/Halses (52,17% verstorbene Patienten mit einer 5-JÜR von 42,4%). Patienten mit MM des weiblichen Genitaltrakts hingegen hatten die beste Prognose im Krankheitsverlauf. Von diesen verstarben insgesamt nur 38,6% und die 5-JÜR war mit 50,60% um einiges besser als die der Patienten mit MM der anorektalen Region. Diese gute Prognose könnte ursächlich für das insgesamt bessere Überleben der Frauen im Studienkollektiv sein, da MM des weiblichen Genitaltrakts eine der größten Patientengruppen bildeten. Die Literatur zeigt in diesen Punkten widersprüchliche Ergebnisse. Dabei variiert die 5-JÜR Patienten mit MM der anorektalen Region je nach Studie zwischen 3% und 22%, mit MM des Kopfs/Halses zwischen 22% und 31,7% und mit MM des weiblichen Genitaltrakts zwischen 11,4% und 43,9% [4, 5, 8, 41, 113, 137, 138]. Trotz dieser Unterschiede bestätigen diese Ergebnisse, dass auch in anderen Analysen Patienten mit MM der anorektalen Region insgesamt eine schlechtere Prognose aufweisen. In einer Studie von Konuthula et al. aus 2017 zeigten Patienten mit MM der anorektalen Region die kürzeste 5-JÜR (19%) und mit MM des weiblichen Genitaltrakts die längste 5-JÜR (43,9%) [138]. Eine bessere Prognose von MM

des weiblichen Genitaltrakts gegenüber allen anderen Lokalisationen zeigten auch Bishop und Olszewski [9].

Andere Studien zeigten allerdings widersprüchliche Ergebnisse. So hatten in den Kollektiven von Ercelep et al. und Chang et al. Patienten mit MM des Kopfs und Halses die beste Prognose und Patienten mit MM des weiblichen Genitaltrakts die kürzeste 5-JÜR [4, 144]. Kuk et al. konnten sogar überhaupt keine Unterschiede im Überleben zwischen den unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen finden [134]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten wie weiter oben schon diskutiert an den zum Teil geringen Fallzahlen oder an der unterschiedlichen ethnischen Herkunft der Patienten liegen.

Patienten mit MM der anorektalen Region zeigten in unseren Analysen nicht nur das kürzeste Überleben, sondern ihre schlechte Prognose spiegelte sich auch anderweitig wider. So wurde die ED häufiger in einem späteren Tumorstadium gestellt. 25,8% aller mukosaler Primärtumoren der anorektalen Region wurden im Stadium IV nach AJCC 2009 für KM erstdiagnostiziert und waren damit zu einem großen Anteil bereits fernmetastasiert. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit MM des Kopfs und Halses und MM des weiblichen Genitaltrakts die ED weniger häufig in Stadium IV gestellt. (bei MM des Kopfs und Halses in 14,6% und MM des weiblichen Genitaltrakts in 5,2%). Nicht nur zu Beginn der Beobachtungszeit hatten Patienten mit MM der anorektalen Region am häufigsten Fernmetastasen, sondern auch am Ende der Beobachtungszeit wiesen Patienten mit dieser Lokalisation am häufigsten Metastasen auf. Bei 71,9% aller Patienten mit MM der anorektalen Region wurde bis zum Ende der Beobachtungszeit mindestens eine Metastase festgestellt. Die bessere Prognose von MM des weiblichen Genitaltrakts zeigte sich auch in der Zahl der insgesamt im Verlauf entwickelten Metastasen. Im Gegensatz zu MM der anorektalen Region waren nur 47,4% aller MM des weiblichen Genitaltrakts am Ende der Beobachtungszeit metastasiert. Nicht nur entwickelten MM der anorektalen Region häufiger Metastasen als die Primärtumoren anderer Lokalisationen, sondern sie metastasierten auch deutlich schneller und scheinen demnach intrinsisch aggressiver zu sein.

Auch eine univariate Analyse im Cox-Regressionsmodell ergab, dass die Lokalisation des Primärtumors eine signifikante Auswirkung auf das Überleben hat, jedoch konnte dies in der multivariaten Analyse nicht mehr bestätigt werden.

Bei der regionären Lymphknotendisektion waren bei MM der anorektalen Region im Gegensatz zu den anderen Primärtumorlokalisationen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (82,1%) metastatische LK zu finden. Bei den anderen Lokalisationen fielen jeweils nur weniger als die Hälfte der LKD positiv aus, nämlich in 47,3% bei MM des weiblichen Genitaltrakts, in 42,2% bei MM des Kopfs und Halses und in 47,4% bei den übrigen MM.

Es bleibt zu erwähnen, dass die Lokalisation des Primärtumors nach einer Krankheitsprogression keinen Einfluss auf das weitere Überleben zu haben scheint. In einer Kaplan-Meier-Kurve mit vergleichenden Werten konnte kein Unterschied im Überleben gezeigt werden. Zu diesen speziellen Analysen der einzelnen Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation wurden keine vergleichbaren Studien in der Literatur gefunden.

Ein Grund für die sehr schlechte Prognose von MM der anorektalen Region und die weitaus bessere Prognose von MM des weiblichen Genitaltrakts könnte in den unterschiedlichen Präventionsmaßnahmen im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen liegen. So zahlen die gesetzlichen Krankenkassen zur gynäkologischen Krebsvorsorge ab einem Alter von 20 Jahren einen jährlichen Papanicolaou-Abstrich (PAP) der Cervix [151, 152]. Die

Teilnehmerrate pro Jahr beträgt dabei zwischen 36% und 51%. Über einen Zeitraum von 2 Jahren nehmen 65% der Frauen dieses Angebot wahr, über einen Dreijahreszeitraum geschätzt sogar über 80% [153]. Dagegen wird zur Früherkennung des Kolonkarzinoms eine Koloskopie erst ab einem Alter von 55 Jahren empfohlen und bezahlt, welche zudem nicht jährlich, sondern alle 10 Jahre durchgeführt wird (bei unauffälligem Befund und Fehlen besonderer Risikofaktoren) [152]. Dies bedeutet, dass Vagina und Vulva der meisten Frauen deutlich früher und häufiger fachärztlich untersucht werden, als dies für den anorektalen Bereich (bei Frauen und Männern) der Fall ist. Obwohl bei diesen Untersuchungen nicht primär nach MM gesucht wird, würden suspekta Befunde wahrscheinlich dennoch dabei auffallen und eine weitere Abklärung erfolgen. Zusätzlich nehmen Frauen Vorsorgeuntersuchungen im Allgemeinen häufiger wahr als Männer [154, 155]. Diese Konstellation führt wahrscheinlich dazu, dass MM der anorektalen Region häufig erst spät und MM des weiblichen Genitaltrakts deutlich früher erstdiagnostiziert werden. Dies könnte durchaus ursächlich für den auffälligen Unterschied der Prognosen dieser zwei Lokalisationen sein.

5.5. Einfluss einzelner Therapiemöglichkeiten auf das Überleben

Von allen analysierten Therapiemöglichkeiten zeigte als einzige die komplette chirurgische Exzision eine signifikante Verbesserung sowohl des Gesamtüberlebens als auch des progressionsfreien Überlebens. Nach einer R0-Resektion war das mediane Gesamtüberleben mit 6 Jahren deutlich länger als nach einer R1/2-Resektion mit 2,4 Jahren. Patienten mit tumorfreiem Rand nach chirurgischer Exzision entwickelten mit geringerer Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv als Patienten mit einem R1/2-Status. Auch zeigte sich eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Fernmetastase. Sowohl die univariate als auch multivariate Analyse ergab ein erhöhtes Sterberisiko für Patienten mit einem R1/R2-Status.

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist jedoch, dass es sich nicht um eine randomisierte Studie gehandelt hat. Außerdem könnten die Ergebnisse dadurch beeinflusst worden sein, dass Patienten mit einer kompletten Resektion des Primärtumors in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurden, was eine chirurgische Entfernung des MM besser möglich macht. Trotzdem wird die überlebenszeitverlängernde Bedeutung eines chirurgischen R0-Status auch von anderen Autoren beschrieben [3, 8, 150], auch wenn in der Studie von Ercelep et al. [144] kein signifikanter Unterschied zwischen einem tumorfreien Rand nach Exzision und einem R1-Status gefunden werden konnte. In einer weiteren Studie mit einem Kollektiv von Patienten mit MM des Kopfs/Halses wurde eine inkomplette Resektion ebenfalls mit einem schlechteren Überleben in Zusammenhang gebracht [156]. Allerdings zeigten hierbei nur zwei Fälle keinen tumorfreien Resektionsrand, was eine multivariate Analyse unmöglich machte. Eine konsequente und weitläufige Entfernung von MM erscheint somit in Anbetracht der hohen Anzahl von Lokalrezidiven bei MM und den positiven Ergebnissen mehrere Studien als sinnvoll. Dennoch müssen genaue Angaben des Resektionsabstands noch evaluiert werden. Zusätzlich ist eine komplette Resektion, gerade bei MM des Kopfs/Halses aus anatomischen Gründen, teilweise schwer zu erreichen [68, 157, 158].

Eine adjuvante Interferongabe zeigte in einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse keine Verbesserung im Gesamtüberleben. Auch konnte sie die Zeit bis zur ersten Metastase nicht verlängern. Als unabhängige Variable im Cox-Regressionsmodell ergab sie ebenfalls keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben nach ED. Somit scheint Interferon keine vergleichbaren Auswirkungen auf MM wie auf KM zu haben. Dennoch ist auch hier anzumerken, dass eine randomisierte Studie eine bessere Aussagekraft hätte und ein geeigneteres Design wäre. Lian et al. beschrieben ein schlechteres Überleben nach

Progression unter Interferontherapie beim MM als beim KM [159]. Jedoch zeigten sie auch, dass eine adjuvante Interferontherapie zu einem besseren Gesamtüberleben sowie Überleben nach Progression führte als ein kompletter Verzicht auf Interferongabe. Dies widerspricht unseren Daten.

Vom gesamten Patientenkollektiv erhielten 49,1% eine Systemtherapie. Insgesamt verstarben mehr Patienten mit Systemtherapie als ohne (64% vs. 29%). Dies ist allerdings wohl der Tatsache geschuldet, dass ausschließlich metastasierte Patienten eine Systemtherapie erhielten. Um die Therapieerfolge der einzelnen Systemtherapien zu untersuchen, wurden die Überlebenskurven der jeweiligen Therapien miteinander verglichen. Dabei zeigten die Kaplan-Meier-Kurven keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Systemtherapien. Ebenso konnte für Patienten mit Systemtherapie weder in univariater noch in multivariater Analyse eine Verbesserung des Überlebens ab der ersten Metastase nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten aus der bisher veröffentlichten Literatur. Entweder waren die Ansprechraten für die einzelnen Medikamente sehr niedrig, wie zum Beispiel in einer Studie aus dem Jahr 2014 von Lian et al. mit einer Ansprechrate von 12% auf Ipilimumab, oder es konnte ebenfalls kein effektives systemisches Therapieverfahren für MM identifiziert werden [8, 144].

Da im Bereich der zielgerichteten, mutationsbasierten Therapie im MM noch Forschungsbedarf besteht, soll hier noch einmal genauer auf die einzelnen gefundenen Mutationen eingegangen werden. Absolut gesehen waren Mutationen in KIT mit 18 positiven Testungen am häufigsten, gefolgt von BRAF-Mutationen (n=15) und NRAS-Mutationen (n=13). Die Mutationshäufigkeit in den Genen variierte in der bestehenden Literatur zwischen 5% und 24,3% bei NRAS, zwischen 9,6% und 39% bei KIT und zwischen 0% und 10% bei BRAF [5, 104-108].

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Annahme, dass BRAF-Mutationen in MM verglichen zum KM deutlich seltener auftreten. Unter den BRAF-Mutationen war die Substitution V600E am häufigsten. Dies korreliert mit Studien von Si et al. und Lemech et al. [104, 125]. In der weiteren Literatur wurde eine Korrelation zwischen Mutationsfrequenzen und Primärtumorlokalisation postuliert. Omholt et al. zeigte, dass im Vergleich zu anderen Lokalisationen, die meisten KIT-Mutationen bei MM des weiblichen Genitaltrakts gefunden wurden [105]. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diese Beobachtung zwar (50% der KIT-Mutationen bei MM des weiblichen Genitaltrakts, 22,2% bei MM des Kopfs und Halses und 16,7% bei MM der anorektalen Region), dennoch wäre eine größere Fallzahl nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Dies gilt ebenso für die Häufigkeit anderer bekannter Mutationen, da die meisten Studien mit eher geringen Fallzahlen durchgeführt wurden.

5.6. Stärken und Limitationen der Arbeit

Als eine der Stärken dieser Arbeit kann die im Vergleich zu den meisten bisher veröffentlichten Studien relativ große Fallzahl gesehen werden. Mehrere Studien hatten ein Gesamtkollektiv von durchschnittlich 90 Patienten (19-129 Patienten) [3, 23, 24, 144, 160]. Bisher sind wenige Studien mit größeren Fallzahlen zu diesem seltenen Melanomtyp veröffentlicht worden. Das Studienkollektiv von 444 Patienten ermöglichte eine valide statistische Auswertung und eine multivariate Analyse. Die größte vergleichbare Studie zu MM stammt aus dem Jahr 2012 mit 6438 Patienten aus insgesamt 23 europäischen Ländern [135].

Eine weitere Stärke der Arbeit ist, dass es ebenfalls kaum vergleichbar große Fallzahlen in anderen Studien gibt, die die einzelnen Lokalisationen der Primärtumore vergleichen. Die meisten Autoren haben sich auf Grund der Seltenheit des Krankheitsbildes nur auf eine Lokalisation beschränkt. Jedoch zeigten sich in dieser Dissertation deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen, welche auch bedeutende Auswirkungen auf das Überleben hatten und somit wichtige Erkenntnisse darstellen. Jedoch kamen die seltenen Primärtumorlokalisationen (MM des Gastrointestinaltrakts, MM des Penis, MM der Konjunktiva und MM des Harntrakts) zu selten vor, weswegen sie zu der Untergruppe „Andere“ zusammengefasst werden mussten. Dennoch war die Patientenzahl dieser Untergruppe für einen statistisch aussagekräftigen Vergleich mit den häufigeren Primärtumorlokalisationen zu gering.

Eine Limitation der Arbeit besteht in der retrospektiven Analyse. Das schränkt die Validität und prognostische Relevanz der Ergebnisse ein. Es brachte auch mit sich, dass bestimmte Datenpunkte nicht mehr erhoben werden konnten, welche zum Beispiel für eine genaue Stadieneinteilung nötig gewesen wären. Dies betraf vor allem die Klassifikation des AJCC für MM des Kopfs/Halses aus dem Jahr 2014. Die genaue Todesursache war aus den Krankenakten nicht immer ersichtlich, weshalb andere mögliche Todesursachen des Patienten eventuell nicht zur Kenntnis genommen wurden. Da kein standardisiertes Therapieschema für MM vorhanden war, gab es eine große Vielfalt an registrierten Therapiearten. Durch die retrospektive Datenerhebung konnte meist weder zu dem Behandlungszeitraum noch zu den genauen Wirkstoffen eine Angabe gemacht werden. Auch eignet sich eine retrospektive Datenanalyse nicht dazu, valide Aussagen über Therapieerfolge zu machen und die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Da mehrere Zentren zur Datenerhebung beitrugen, konnten Fehler bei der Erhebung erschwert kontrolliert und korrigiert werden. Zusätzlich brachte diese Art der Datenerhebung mit sich, dass die Diagnose und Evaluation der Krankheitsfälle von verschiedenen Ärzten und Pathologen mit unterschiedlicher klinischer Vorgehensweise vorgenommen wurden, was eine Variabilität und Heterogenität der Daten bedingen könnte.

5.7. Ausblick

Durch die Seltenheit des Krankheitsbildes der MM existieren insgesamt wenige Studien und keine eigenständigen Leitlinien. Das MM hat eine schlechte Prognose und zudem fehlt es an allgemeinen Standards in Diagnose- und Therapiestrategien [5, 77]. Die neuen Therapieformen, die im KM in den letzten Jahren aufkamen, müssen genauer im MM untersucht werden, denn bisher ist deren Auswirkung auf das Überleben von Patienten mit MM gering und die meisten versterben trotz aller Therapieversuche [3, 5, 31]. Kuk et al. konnten im Jahr 2016 für KM eine Verbesserung des Überlebens in den letzten Jahren gegenüber den Vorjahren nachweisen [134]. Dazu trugen vermutlich die neuen Therapiekonzepte und eine verbesserte Früherkennung bei. Doch bei den untersuchten MM blieb das Überleben über die Jahre unverändert. Dies belegt einmal mehr, wie wichtig weitere Forschung auf diesem Gebiet ist, um nicht nur die Therapie zu verbessern, sondern auch ein standardisiertes Vorgehen zu Diagnose, Klassifizierung und Therapie von MM zu schaffen. Dabei wäre es besonders wichtig, diese jeweils nicht nur für einzelne Primärlokalisationen, sondern lokalisationsübergreifend zu verfassen. Zusätzlich sollte dabei in Betracht gezogen werden, dass sich die einzelnen Lokalisationen in ihrem Krankheitsverhalten und Überleben unterscheiden.

Auch bei MM sollte mehr Wert auf die Früherkennung gelegt werden. Dies könnte unter anderem dadurch erreicht werden, dass Pigmentierungen im Anorektalbereich und im

Vulvogenitalbereich erkannt und frühzeitig biopsiert werden. Spätestens aber sollte bei rektalen Blutungen immer auch an das Vorliegen eines MM der anorektalen Region gedacht werden. Außerdem sollten bei Endoskopien des Gastrointestinaltrakts immer auch auf die Wandbeschaffenheit und auf Schleimhautpigmentierungen geachtet werden, um so die Früherkennung von MM zu verbessern.

Für die zukünftige Forschung zu MM ist eine weitere Beobachtungen der Unterschiede zwischen den Primärtumorlokalisationen ratsam. Womöglich gibt es auch ätiologisch noch heute unbekannte Unterschiede. Dazu sind weitere Studien mit größeren Studienkollektiven als bisher notwendig. Dasselbe gilt für Studien zu neuen Therapien. Aufgrund der bisher fehlenden Leitlinien und nicht ausreichenden Datenlage werden zur Therapie der MM die gleichen Therapeutika eingesetzt wie bei KM. Jedoch scheinen sie für MM nicht die gleiche Effektivität zu erzielen. Es ist wichtig, ein standardisiertes Therapieregime für MM zu finden und auch allgemein einzusetzen, um die schlechte Prognose dieses Krankheitsbildes zu verbessern.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Schleimhautmelanome sind eine seltene und heterogene klinische Variante des Melanoms. Sie unterscheiden sich sowohl biologisch als auch klinisch vom kutanen Melanom. Aufgrund ihrer Seltenheit fehlen Studien mit großen Fallzahlen übergreifend zu den verschiedenen anatomischen Lokalisationen und Prognosefaktoren sind weit weniger etabliert als im kutanen Melanom. Ziel dieser Doktorarbeit war es, prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren sowie den Stellenwert der bestehenden Therapiekonzepte im Schleimhautmelanom zu untersuchen.

Insgesamt wurden klinische Daten von 444 Patienten mit Schleimhautmelanom analysiert. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv aus Datenbanken der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums der Universität München und wurde mit Patientendaten aus 14 weiteren deutschen Hauttumorzentren ergänzt. Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode errechnet, prognostische Faktoren wurden mittels uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen analysiert.

Die häufigsten Tumorlokalisationen waren Schleimhautmelanome des Kopf- und Halsbereichs (37,2%), des weiblichen Genitaltrakts (30,4%) und des Anus und Rektums (21,8%). Die Primärtumoren der verschiedenen Lokalisationen unterschieden sich deutlich in ihrem Krankheitsverlauf und insbesondere im Überleben. Schleimhautmelanome des Anus und Rektums zeigten das schlechteste Überleben (5-Jahres-Überlebensrate 30,3%), hingegen zeigten Schleimhautmelanome des weiblichen Genitaltraktes das beste Überleben (5-Jahres-Überlebensrate 50,6%) ($p=0,030$). Zusätzlich waren die Primärtumore der Anus- und Rektumregion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dicker ($p=0,001$), hatten einen weiter fortgeschrittenen N-Status ($p=0,014$) sowie eine höhere Rate an Fernmetastasen im Krankheitsverlauf ($p=0,001$). Zur Einschätzung der Prognose eigneten sich hierbei das Klassifikationssystem nach Ballantyne sowie die AJCC-Klassifikation für das kutane Melanom. Das gesamte Studienkollektiv zeigte mit einem Gesamtüberleben von 28,7% eine eher schlechte Prognose. Als Risikofaktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben konnten das Stadium III nach Ballantyne ($p=0,002$) und ein R1- oder R2-Resektionsstatus nach chirurgischer Exzision ($p=0,001$) identifiziert werden. Risikofaktoren für eine schnellere Progression nach Erstdiagnose stellten männliches Geschlecht ($p=0,047$), ein T4-Status bei Erstdiagnose ($p=0,001$), ein positiver N-Status bei Erstdiagnose ($p=0,001$) und wiederum ein R1- oder R2-Resektionsstatus ($p=0,001$) dar. Im metastasierten Stadium hatte der Checkpoint-Blocker Nivolumab die beste Ansprechrate (23,1%), gefolgt von Pembrolizumab (11,8%) und Ipilimumab (8,6%). Bei der zielgerichteten, mutationsbasierten Therapie mit Kinasehemmstoffen zeigten BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren mit 54% eine bessere Ansprechrate als c-KIT Inhibitoren mit 10%.

In diesem Kollektiv von Patienten mit Schleimhautmelanom gingen Tumore der Anus- und Rektumregion mit der schlechtesten Prognose einher. Die stärksten Risikofaktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben waren Fernmetastasen bei Erstdiagnose und ein R1- oder R2-Resektionsstatus nach chirurgischer Exzision. Männliches Geschlecht, ein T4-Status bei Erstdiagnose, ein positiver N-Status bei Erstdiagnose und ein R1- oder R2-Resektionsstatus gingen mit rascherer Progression einher. Die Ansprechraten und Überlebenszeiten mit Checkpoint-Blockern und zielgerichteter Therapie waren deutlich schlechter im Vergleich zum kutanen Melanom.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. McLaughlin, C.C., et al., *Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.* Cancer, 2005. **103**(5): p. 1000-7.
2. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). : Berlin 2015.
3. Kim, H.S., et al., *Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 167.
4. Chang, A.E., L.H. Karnell, and H.R. Menck, *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society*. Cancer, 1998. **83**(8): p. 1664-78.
5. Tacastacas, J.D., et al., *Update on primary mucosal melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(2): p. 366-75.
6. Altieri, L., et al., *Mucosal melanomas in the racially diverse population of California*. J Am Acad Dermatol, 2016. **76**(2): p. 250-257.
7. Haiducu, M.L., et al., *Extracutaneous melanoma epidemiology in British Columbia*. Melanoma Res, 2014. **24**(4): p. 377-80.
8. Breik, O., et al., *Survival Outcomes of Mucosal Melanoma in the Head and Neck: Case Series and Review of Current Treatment Guidelines*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(9): p. 1859-71.
9. Bishop, K.D. and A.J. Olszewski, *Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis*. Int J Cancer, 2014. **134**(12): p. 2961-71.
10. Hicks, M.J. and C.M. Flaitz, *Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology*. Oral Oncol, 2000. **36**(2): p. 152-69.
11. Garbe, C., *Management des Melanoms*. 2006, Springer Medizin Verlag Heidelberg: Springer Verlag. 435.
12. Dupin, E. and N.M. Le Douarin, *Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural crest*. Oncogene, 2003. **22**(20): p. 3016-23.
13. Mackintosh, J.A., *The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin*. J Theor Biol, 2001. **211**(2): p. 101-13.
14. Plonka, P.M., et al., *What are melanocytes really doing all day long...?* Exp Dermatol, 2009. **18**(9): p. 799-819.
15. Lourenco, S.V., et al., *Establishment and characterization of an oral mucosal melanoma cell line (MEMO) derived from a longstanding primary oral melanoma*. Am J Dermatopathol, 2013. **35**(2): p. 248-51.
16. Tilholoe, M.M., et al., *Oral mucosal melanoma: some pathobiological considerations and an illustrative report of a case*. Head Neck Pathol, 2015. **9**(1): p. 127-34.
17. Aoki, H., et al., *Two distinct types of mouse melanocyte: differential signaling requirement for the maintenance of non-cutaneous and dermal versus epidermal melanocytes*. Development, 2009. **136**(15): p. 2511-21.
18. Brenner, M. and V.J. Hearing, *The protective role of melanin against UV damage in human skin*. Photochem Photobiol, 2008. **84**(3): p. 539-49.
19. Kaidbey, K.H., et al., *Photoprotection by melanin--a comparison of black and Caucasian skin*. J Am Acad Dermatol, 1979. **1**(3): p. 249-60.
20. Mihajlovic, M., et al., *Primary mucosal melanomas: a comprehensive review*. Int J Clin Exp Pathol, 2012. **5**(8): p. 739-53.
21. Hussein, M.R., *Extracutaneous malignant melanomas*. Cancer Invest, 2008. **26**(5): p. 516-34.
22. King, R., *Lentiginous melanoma*. Arch Pathol Lab Med, 2011. **135**(3): p. 337-41.
23. Keller, D.S., et al., *Outcomes in patients with mucosal melanomas*. J Surg Oncol, 2013. **108**(8): p. 516-20.
24. O'Regan, K., et al., *Metastatic mucosal melanoma: imaging patterns of metastasis and recurrence*. Cancer Imaging, 2013. **13**(4): p. 626-32.
25. Cristea, S. and J. Sage, *Is the Canonical RAF/MEK/ERK Signaling Pathway a Therapeutic Target in SCLC?* J Thorac Oncol, 2016. **11**(8): p. 1233-1241.

26. Zebary, A., et al., *KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases*. Br J Cancer, 2013. **109**(3): p. 559-64.
27. Chakraborty, R., C.N. Wieland, and N.I. Comfere, *Molecular targeted therapies in metastatic melanoma*. Pharmgenomics Pers Med, 2013. **6**: p. 49-56.
28. Sekulic, A., et al., *Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(7): p. 825-46.
29. Jovanovic, B., et al., *Lack of cytoplasmic ERK activation is an independent adverse prognostic factor in primary cutaneous melanoma*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(11): p. 2696-704.
30. Fecher, L.A., R.K. Amaravadi, and K.T. Flaherty, *The MAPK pathway in melanoma*. Curr Opin Oncol, 2008. **20**(2): p. 183-9.
31. Olszanski, A.J., *Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma*. J Manag Care Spec Pharm, 2014. **20**(4): p. 346-56.
32. Patrick, R.J., N.A. Fenske, and J.L. Messina, *Primary mucosal melanoma*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(5): p. 828-34.
33. Cazenave, H., et al., *Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families*. Br J Dermatol, 2013. **169**(3): p. 594-9.
34. Patel, S.G., et al., *Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck*. Head Neck, 2002. **24**(3): p. 247-57.
35. Meleti, M., et al., *Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy*. Head Neck, 2008. **30**(12): p. 1543-51.
36. Goldman, S., B. Glimelius, and L. Pahlman, *Anorectal malignant melanoma in Sweden. Report of 49 patients*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(10): p. 874-7.
37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF), *S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1*. AWMF Registernummer: 032/024OL, 2018.
38. Notani, K., et al., *Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2002. **40**(3): p. 195-200.
39. Nandapalan, V., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1998. **23**(2): p. 107-16.
40. McLean, N., M. Tighiouart, and S. Muller, *Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma*. Oral Oncol, 2008. **44**(11): p. 1039-46.
41. Seetharamu, N., P.A. Ott, and A.C. Pavlick, *Mucosal melanomas: a case-based review of the literature*. Oncologist, 2010. **15**(7): p. 772-81.
42. Abbasi, N.R., et al., *Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria*. JAMA, 2004. **292**(22): p. 2771-6.
43. Mendenhall, W.M., et al., *Head and neck mucosal melanoma*. Am J Clin Oncol, 2005. **28**(6): p. 626-30.
44. Leong, S.P., et al., *Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(4): p. 370-3.
45. Perez, D.R., et al., *Locoregional lymphadenectomy in the surgical management of anorectal melanoma*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2339-44.
46. Trifiro, G., et al., *Sentinel node detection by lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar melanoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(4): p. 736-41.
47. Xing, Y., et al., *Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(2): p. 129-42.
48. Dancey, A.L., B.S. Mahon, and S.S. Rayatt, *A review of diagnostic imaging in melanoma*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2008. **61**(11): p. 1275-83.
49. Kim, H., et al., *Case report: magnetic resonance imaging of vaginal malignant melanoma*. J Comput Assist Tomogr, 2003. **27**(3): p. 357-60.
50. Takehara, M., et al., *Imaging studies in patients with malignant melanoma in the female genital tract*. Int J Gynecol Cancer, 2002. **12**(5): p. 506-9.
51. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.

52. Deschler DG, M.M., Smith RV, eds., *Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification 4th ed.* Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery Foundation, 2014.
53. Gershenwald, J.E. and R.A. Scolyer, *Correction to: Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond.* Ann Surg Oncol, 2018.
54. Ballantyne, A.J., *Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases.* Am J Surg, 1970. **120**(4): p. 425-31.
55. Piura, B., *Management of primary melanoma of the female urogenital tract.* Lancet Oncol, 2008. **9**(10): p. 973-81.
56. Suwandinata, F.S., et al., *Management of vulvar melanoma and review of the literature.* Eur J Gynaecol Oncol, 2007. **28**(3): p. 220-4.
57. Frumovitz, M., et al., *Primary malignant melanoma of the vagina.* Obstet Gynecol, 2010. **116**(6): p. 1358-65.
58. Iddings, D.M., et al., *Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients?* Ann Surg Oncol, 2010. **17**(1): p. 40-4.
59. Wagner, M., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck.* Am J Clin Oncol, 2008. **31**(1): p. 43-8.
60. Borst, A. and V. Schwitter, *Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck.* Facial Plast Surg, 2011. **27**(3): p. 237-42.
61. Slingluff, C.L., Jr., et al., *Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients.* Ann Surg, 1994. **219**(2): p. 120-30.
62. Penel, N., et al., *Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins.* Laryngoscope, 2006. **116**(6): p. 993-5.
63. Gorayski, P., B. Burmeister, and M. Foote, *Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications.* Future Oncol, 2015. **11**(3): p. 525-34.
64. Tanaka, N., et al., *Oral malignant melanoma in Japan.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994. **78**(1): p. 81-90.
65. Benlyazid, A., et al., *Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **136**(12): p. 1219-25.
66. Owens, J.M., D.B. Roberts, and J.N. Myers, *The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**(8): p. 864-8.
67. Kelly, P., et al., *Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience.* Cancer, 2011. **117**(20): p. 4747-55.
68. Moreno, M.A., et al., *Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center.* Cancer, 2010. **116**(9): p. 2215-23.
69. Wushou, A., et al., *Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma.* J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(4): p. 553-8.
70. Temam, S., et al., *Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck.* Cancer, 2005. **103**(2): p. 313-9.
71. Lazarev, S., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **90**(5): p. 1108-18.
72. Iversen, K. and R.E. Robins, *Mucosal malignant melanomas.* Am J Surg, 1980. **139**(5): p. 660-4.
73. Karakousis, C.P., et al., *Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial.* Ann Surg Oncol, 1996. **3**(5): p. 446-52.
74. Reid, G.C., et al., *Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis.* Obstet Gynecol, 1989. **74**(2): p. 190-9.
75. Manolidis, S. and P.J. Donald, *Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients.* Cancer, 1997. **80**(8): p. 1373-86.
76. Krengli, M., et al., *Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(3): p. 751-9.
77. Wang, X., L. Si, and J. Guo, *Treatment algorithm of metastatic mucosal melanoma.* Chin Clin Oncol, 2014. **3**(3): p. 38.

78. Yang, A.S. and P.B. Chapman, *The history and future of chemotherapy for melanoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(3): p. 583-97, x.
79. Yi, J.H., et al., *Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia*. Melanoma Res, 2011. **21**(3): p. 223-7.
80. Chapman, P.B., et al., *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2745-51.
81. Bajetta, E., et al., *Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma*. J Clin Oncol, 1994. **12**(4): p. 806-11.
82. Thomson, D.B., et al., *Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial*. Melanoma Res, 1993. **3**(2): p. 133-8.
83. Kirkwood, J.M., et al., *Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690*. Cancer, 2002. **95**(5): p. 1101-12.
84. Tarhini, A.A., H. Gogas, and J.M. Kirkwood, *IFN-alpha in the treatment of melanoma*. J Immunol, 2012. **189**(8): p. 3789-93.
85. Achkar, T. and A.A. Tarhini, *The use of immunotherapy in the treatment of melanoma*. J Hematol Oncol, 2017. **10**(1): p. 88.
86. Kirkwood, J.M., et al., *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J Clin Oncol, 1996. **14**(1): p. 7-17.
87. Kirkwood, J.M., et al., *High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J Clin Oncol, 2000. **18**(12): p. 2444-58.
88. Kirkwood, J.M., et al., *High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801*. J Clin Oncol, 2001. **19**(9): p. 2370-80.
89. Sabel, M.S. and V.K. Sondak, *Point: Interferon-alpha for adjuvant therapy for melanoma patients*. J Natl Compr Canc Netw, 2004. **2**(1): p. 61-8.
90. Hauschild, A., et al., *Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion*. Cancer, 2008. **112**(5): p. 982-94.
91. Kirkwood, J.M., et al., *Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy*. J Clin Oncol, 2002. **20**(17): p. 3703-18.
92. Ito, A., et al., *Clinical Development of Immune Checkpoint Inhibitors*. Biomed Res Int, 2015: p. 605478.
93. Kremer, K.M., *Immune Checkpoint Blockade: A New Paradigm in Treating Advanced Cancer*. J Adv Pract Oncol, 2014. **5**(6): p. 418-31.
94. Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-64.
95. Brunner, M.C., et al., *CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation*. J Immunol, 1999. **162**(10): p. 5813-20.
96. Postow, M.A., et al., *Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma*. Oncologist, 2013. **18**(6): p. 726-32.
97. Del Vecchio, M., et al., *Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma*. Eur J Cancer, 2014. **50**(1): p. 121-7.
98. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.
99. Tarhini, A., E. Lo, and D.R. Minor, *Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors*. Cancer Biother Radiopharm, 2010. **25**(6): p. 601-13.
100. Bertrand, A., et al., *Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis*. BMC Med, 2015. **13**(1): p. 211.
101. Peng, W., et al., *PD-1 blockade enhances T-cell migration to tumors by elevating IFN-gamma inducible chemokines*. Cancer Res, 2012. **72**(20): p. 5209-18.

102. Thierauf, J., et al., *Identification and clinical relevance of PD-L1 expression in primary mucosal malignant melanoma of the head and neck*. *Melanoma Res*, 2015. **25**(6): p. 503-9.
103. D'Angelo, S.P., et al., *Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(2): p. 226-235.
104. Si, L., X. Wang, and J. Guo, *Genotyping of mucosal melanoma*. *Chin Clin Oncol*, 2014. **3**(3): p. 34.
105. Omholt, K., et al., *KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(12): p. 3933-42.
106. Curtin, J.A., et al., *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(26): p. 4340-6.
107. Beadling, C., et al., *KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(21): p. 6821-8.
108. Kong, Y., et al., *Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(7): p. 1684-91.
109. Maldonado, J.L., et al., *Determinants of BRAF mutations in primary melanomas*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(24): p. 1878-90.
110. Lerner, B.A., et al., *Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease*. *Oncology (Williston Park)*, 2017. **31**(11): p. e23-e32.
111. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. *Nature*, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
112. Curtin, J.A., et al., *Distinct sets of genetic alterations in melanoma*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(20): p. 2135-47.
113. Kim, K.B. and A. Alrwas, *Treatment of KIT-mutated metastatic mucosal melanoma*. *Chin Clin Oncol*, 2014. **3**(3): p. 35.
114. Montone, K.T., et al., *Proto-oncogene c-kit expression in malignant melanoma: protein loss with tumor progression*. *Mod Pathol*, 1997. **10**(9): p. 939-44.
115. Shen, S.S., et al., *Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array*. *J Cutan Pathol*, 2003. **30**(9): p. 539-47.
116. Antonescu, C.R., et al., *L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition*. *Int J Cancer*, 2007. **121**(2): p. 257-64.
117. Guo, J., et al., *Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2904-9.
118. Carvajal, R.D., et al., *KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2327-34.
119. Hodi, F.S., et al., *Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(26): p. 3182-90.
120. Woodman, S.E., et al., *Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates*. *Mol Cancer Ther*, 2009. **8**(8): p. 2079-85.
121. Quintas-Cardama, A., et al., *Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. **5**(12): p. 737-40.
122. Zukotynski, K., et al., *Metabolic response by FDG-PET to imatinib correlates with exon 11 KIT mutation and predicts outcome in patients with mucosal melanoma*. *Cancer Imaging*, 2014. **14**: p. 30.
123. Carvajal, R.D., et al., *Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(10): p. 2289-96.
124. Wan, P.T., et al., *Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF*. *Cell*, 2004. **116**(6): p. 855-67.
125. Lemech, C., J. Infante, and H.T. Arkenau, *The potential for BRAF V600 inhibitors in advanced cutaneous melanoma: rationale and latest evidence*. *Ther Adv Med Oncol*, 2012. **4**(2): p. 61-73.
126. Long, G.V., et al., *Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(10): p. 1239-46.

127. Chapman, P.B., et al., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2507-16.
128. Eroglu, Z. and A. Ribas, *Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy*. Ther Adv Med Oncol, 2016. **8**(1): p. 48-56.
129. Fedorenko, I.V., G.T. Gibney, and K.S. Smalley, *NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management*. Oncogene, 2013. **32**(25): p. 3009-18.
130. Ascierto, P.A., et al., *MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study*. Lancet Oncol, 2013. **14**(3): p. 249-56.
131. Johnson, D.B., et al., *Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies*. Cancer Immunol Res, 2015. **3**(3): p. 288-95.
132. Johnson, D.B. and I. Puzanov, *Treatment of NRAS-mutant melanoma*. Curr Treat Options Oncol, 2015. **16**(4): p. 15.
133. Buery, R.R., et al., *NRAS and BRAF mutation frequency in primary oral mucosal melanoma*. Oncol Rep, 2011. **26**(4): p. 783-7.
134. Kuk, D., et al., *Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis*. Oncologist, 2016. **21**(7): p. 848-54.
135. Mallone, S., et al., *Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe*. Eur J Cancer, 2012. **48**(8): p. 1167-75.
136. Gal, T.J., N. Silver, and B. Huang, *Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma*. Laryngoscope, 2011. **121**(9): p. 2026-33.
137. Jethanamest, D., et al., *Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(10): p. 2748-56.
138. Konuthula, N., et al., *The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients*. Int Forum Allergy Rhinol, 2016. **7**(1): p. 99-105.
139. van Geel, A.N., et al., *Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature*. Urology, 2007. **70**(1): p. 143-7.
140. Sugiyama, V.E., et al., *Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(2 Pt 1): p. 296-301.
141. Thompson, L.D., J.A. Wieneke, and M. Miettinen, *Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 594-611.
142. Cheung, M.C., et al., *Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(4): p. 731-8.
143. Ragnarsson-Olding, B.K., et al., *Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival*. Cancer, 1999. **86**(7): p. 1285-93.
144. Ercelep, O., et al., *Retrospective multicenter evaluation of patients diagnosed with mucosal melanoma: a study of Anatolian Society of Medical Oncology*. Tumour Biol, 2016. **37**(9): p. 12033-12038.
145. Brandwein-Gensler, M. and R.V. Smith, *Prognostic indicators in head and neck oncology including the new 7th edition of the AJCC staging system*. Head Neck Pathol, 2010. **4**(1): p. 53-61.
146. Holmstrom, M. and V.J. Lund, *Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde*. Br J Ind Med, 1991. **48**(1): p. 9-11.
147. Warszawik-Hendzel, O., et al., *Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management*. J Dermatol Case Rep, 2014. **8**(3): p. 60-6.
148. Parkhurst, M.R., et al., *Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(19): p. 6287-97.
149. Luna-Ortiz, K., et al., *Comparative study between two different staging systems (AJCC TNM VS BALLANTYNE'S) for mucosal melanomas of the Head & Neck*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2016. **21**(4): p. e425-30.
150. DeMatos, P., D.S. Tyler, and H.F. Seigler, *Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases*. Ann Surg Oncol, 1998. **5**(8): p. 733-42.
151. Onkologie, L., *Konsultationsfassung: Prävention des Zervixkarzinoms | Februar 2016*, in AWMF Leitlinien. 2016.

152. Gesundheit, B.f. *Krebsfrüherkennung - Medizinische Versorgung und Leistungen der Krankenversicherung*. 2017.
153. P. Hillemanns, P.S., M. Jentschke, *Zervixkarzinomfrüherkennung - Stand der Diskussion*. Gynäkologe, 2014. **47**: p. 334-339.
154. Vaidya, V., G. Partha, and M. Karmakar, *Gender differences in utilization of preventive care services in the United States*. J Womens Health (Larchmt), 2012. **21**(2): p. 140-5.
155. Davis, J.L., et al., *Gender differences in cancer screening beliefs, behaviors, and willingness to participate: implications for health promotion*. Am J Mens Health, 2012. **6**(3): p. 211-7.
156. Shuman, A.G., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck: predictors of prognosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **137**(4): p. 331-7.
157. Sun, C.Z., et al., *Treatment and prognosis in sinonasal mucosal melanoma: A retrospective analysis of 65 patients from a single cancer center*. Head Neck, 2014. **36**(5): p. 675-81.
158. Medina, J.E., et al., *Current management of mucosal melanoma of the head and neck*. J Surg Oncol, 2003. **83**(2): p. 116-22.
159. Lian, B., et al., *Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-alpha2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(16): p. 4488-98.
160. Mehra, T., et al., *Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112535.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.....	4
Abbildung 2.....	5
Abbildung 3.....	7
Abbildung 4.....	7
Abbildung 5.....	7
Abbildung 6.....	29
Abbildung 7.....	29
Abbildung 8.....	31
Abbildung 9.....	33
Abbildung 10.....	38
Abbildung 11.....	39
Abbildung 12.....	40
Abbildung 13.....	41
Abbildung 14.....	42
Abbildung 15.....	43
Abbildung 16.....	46
Abbildung 17.....	51
Abbildung 18.....	52
Abbildung 19.....	53
Abbildung 20.....	54
Abbildung 21.....	56
Abbildung 22.....	57
Abbildung 23.....	58
Abbildung 24.....	59
Abbildung 25.....	60
Abbildung 26.....	61
Abbildung 27.....	62
Abbildung 28.....	63
Abbildung 29.....	65
Abbildung 30.....	65
Abbildung 31.....	66
Abbildung 32.....	68
Abbildung 33.....	68
Abbildung 34.....	69
Abbildung 35.....	70

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	3
Tabelle 2	6
Tabelle 3	8
Tabelle 4	11
Tabelle 5	12
Tabelle 6	12
Tabelle 7	12
Tabelle 8	12
Tabelle 9	13
Tabelle 10	14
Tabelle 11	14
Tabelle 12	18
Tabelle 13	20
Tabelle 14	23
Tabelle 15	24
Tabelle 16	24
Tabelle 17	24
Tabelle 18	25
Tabelle 19	30
Tabelle 20	30
Tabelle 21	33
Tabelle 22	34
Tabelle 23	35
Tabelle 24	35
Tabelle 25	36
Tabelle 26	37
Tabelle 27	37
Tabelle 28	40
Tabelle 29	44
Tabelle 30	45
Tabelle 31	47
Tabelle 32	48
Tabelle 33	49
Tabelle 34	50
Tabelle 35	50
Tabelle 36	53
Tabelle 37	55
Tabelle 38	60
Tabelle 39	64
Tabelle 40	67
Tabelle 41	71
Tabelle 42	91

ANHANG

Tabelle 42:

Rohtabelle zur Datenerhebung

	Patient 1	Patient 2 (usw.)
Patientendaten		
Geburtsdatum		
Geschlecht		
Erstdiagnose		
Zeitpunkt Erstdiagnose		
Mutationsstatus		
BRAF		
NRAS		
KIT		
sonstige Mutationen		
Primarius		
Lokalisationsgruppe		
Lokalisation		
Tumordicke (mm)		
Ulzeration (ja/ nein)		
Stadium bei Erstdiagnose		
TNM (nach Einteilung für KM)		
TNM (AJCC MMHN)		
Ballantyne		
Klinischer Verlauf		
Lokalrezidiv (ja/ nein)		
falls ja, Zeitpunkt des 1. Lokalrezidivs		
falls ja, Zeitpunkt des 2. Lokalrezidivs		
Progression		
Zeitpunkt 1. Progression		
Stadium AJCC (KM) bei 1. Progression		
Zeitpunkt 1. Regionale Lymphknotenmetastasen		
Zeitpunkt 1. Fernmetastasen		
Serologie bei Zeitpunkt 1. Fernmetastase		
LDH		
S100		
CRP		
Hirismetastasen (ja/ nein)		
falls ja, Zeitpunkt		
Gesamtüberleben		
Tod (ja/ nein)		
falls Tod, Zeitpunkt des Todes		
Zeitpunkt letzte Beobachtung		
Therapie		
erste Therapieform (Chirurgie, Radiotherapie, systemische Therapie, andere)		
zweite Therapieform		
falls Chirurgie: RX/ R0/ R1/ R2		
Sentinellymphknotenbiopsie (ja/ nein)		
falls ja, positiv/ negativ		
regionale Lymphknotenbiopsie (ja/ nein)		
falls ja, befallene Lymphknoten (ja/ nein)		
Interferon adjuvant (ja/ nein)		
falls ja, low dose/ high dose		
Radiatio (adjuvant/ therapeutisch)		
Systemische Therapie		
1. Therapie (Wirkstoff)		
2. Therapie (Wirkstoff)		
3. Therapie (Wirkstoff)		
4. Therapie (Wirkstoff)		

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vor allem meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Carola Berking für die Bereitstellung des interessanten Themas, ihre vielfältige, jederzeit freundliche Unterstützung sowie ihre raschen und zeitaufwendigen Korrekturen. Weiterhin möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Dr. med. Markus V. Heppt für die intensive Unterstützung in meiner Arbeit, die immerwährenden produktiven Anregungen und seine Hilfsbereitschaft bedanken. Herrn Prof. Dr. med. L. French möchte ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie zu erstellen, danken.

Mein herzlicher Dank gilt zudem Frau Prof. Dr. med. Jutta Engel, Frau Dr. rer. biol. hum. Renate Eckel und Frau Gabriele Schubert-Fritschle für die engagierte Hilfe bei der statistischen Datenauswertung und Erstellung der Diagramme. Einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit haben auch meine Eltern und mein Freund geleistet. Auch bei ihnen möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken für ihre große Unterstützung und für die wertvollen Anregungen bei der Verfassung und Korrektur meiner Arbeit.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Retrospektiv-multizentrische Bewertung von klinisch-epidemiologischen Prognosefaktoren und neuer Therapieformen im Schleimhautmelanom“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Unterschleißheim, den 25.01.2021

X

Laura Mirlach

Laura Mirlach