

Metastasierungsverhalten und Überlebenszeitanalyse bei
Schleimhautmelanomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mann, Steven Maximilian

aus

Freiburg

2016

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Clasen

2. Berichterstatter:

PD Dr. med. Eigentler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	7
1.1.1 Inzidenz	7
1.1.2 Geschlechtsverteilung	8
1.1.3 Altersverteilung	8
1.1.4 Lokalisationen	8
1.1.5 Risikofaktoren	9
1.2 Pathophysiologie	10
1.2.1 Funktion der Melanozyten	10
1.2.2 Entstehung	10
1.2.3 Molekularbiologie	11
1.2.4 Histologie	11
1.3 Subtypen	12
1.4 Diagnostik	12
1.4.1 Diagnostik beim kutanen malignen Melanom	13
1.4.2 Empfohlene Untersuchungen für das Schleimhautmelanom	14
1.5 Staging	14
1.5.1 Staging-System für das maligne Melanom	15
1.6 Abgrenzung zum kutanen malignen Melanom	18
1.7 Therapie	19
1.7.1 Chirurgisch Resektion	20
1.7.2 Adjuvante Therapie	20
1.7.3 Fortgeschrittene Stadien	21
1.7.4 Follow-Up	21
1.8 Prognose	22
1.9 Besonderheiten der einzelnen Körperregionen	22
1.9.1 Kopf-Hals	22
1.9.2 Weibliches Genitale	24

1.9.3	<i>Anorektal</i>	26
1.10	Fragestellung	28
2	Patienten und Methoden	29
2.1	Untersuchungen	29
2.1.1	<i>Erstuntersuchung</i>	29
2.1.2	<i>Follow-Up</i>	29
2.2	Patientenkollektiv	30
2.2.1	<i>Datenbanken</i>	30
2.2.2	<i>Auswahlkriterien</i>	31
2.2.3	<i>Sitz des Primärtumors</i>	31
2.2.4	<i>Altersverteilung</i>	33
2.2.5	<i>Geschlechtsverteilung</i>	34
2.2.6	<i>Klassifikation</i>	35
2.3	Statistische Analyse	40
2.3.1	<i>Verwendete Programme</i>	40
2.3.2	<i>Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms</i>	40
2.3.3	<i>Überlebenszeitanalyse</i>	42
2.3.4	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens</i>	42
2.3.5	<i>Lokalrezidive</i>	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms	45
3.1.1	<i>Modell der Metastasierungswege</i>	45
3.1.2	<i>Zielorgane der Fernmetastasierung</i>	51
3.2	Überlebenszeiten	58
3.2.1	<i>Überleben des Gesamtkollektivs</i>	58
3.2.2	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Geschlecht</i>	59
3.2.3	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Sitz des Primärtumors</i>	60
3.2.4	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom T-Stadium bei Diagnose</i>	63
3.2.5	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Resektionsstatus</i>	64
3.2.6	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom klinischem Stadium</i>	65
3.2.7	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit der Risikogruppe</i>	67
3.2.8	<i>Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Pathway</i>	68

3.3	Progressionsfreies Überleben	69
3.3.1	<i>Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs</i>	69
3.3.2	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht</i>	70
3.3.3	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors</i>	71
3.3.4	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom T-Stadium</i>	74
3.3.5	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom klinischem Stadium</i>	76
3.3.6	<i>Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Risikogruppe</i>	77
3.4	Lokalrezidive	78
3.4.1	<i>Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektiv</i>	78
3.4.2	<i>Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors</i>	80
3.4.3	<i>Ausbildung von Lokalrezidiven nach T-Stadium</i>	82
3.4.4	<i>Ausbildung von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium</i>	84
3.4.5	<i>Ausbildung von Fernmetastasen nach Lokalrezidiv</i>	86
4	Diskussion	87
4.1	Vergleich der Kohorte mit vorherigen Studien.....	87
4.1.1	<i>Geschlechtsverteilung</i>	87
4.1.2	<i>Altersverteilung</i>	88
4.1.3	<i>Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors</i>	88
4.1.4	<i>Verteilung der T-, N- und M-Stadien</i>	89
4.2	Metastasierungsverhalten.....	90
4.2.1	<i>Zeitintervalle</i>	90
4.2.2	<i>Determinanten der Pathways</i>	92
4.2.3	<i>Fernmetastasen Lokalisationen</i>	94
4.3	Überlebenszeiten, progressionsfreies Überleben und Prognosefaktoren.....	96
4.3.1	<i>Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs</i>	97
4.3.2	<i>Einfluss des T-Stadiums</i>	97
4.3.3	<i>Einfluss der Lokalisation des Primärtumors</i>	98
4.3.4	<i>Einfluss des Resektionsstatus</i>	100

4.3.5 Einfluss des Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status	101
4.3.6 Einfluss des Geschlechts	102
4.4 Ausbildung von Lokalrezidiven.....	102
4.5 Prognose anhand der Lokalisation des Primärtumors.....	104
5 Zusammenfassung	106
6 Literaturverzeichnis	108
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	114
8 Abbildungsverzeichnis	115
9 Tabellarisches Verzeichnis.....	116
10 Veröffentlichungen	118
11 Danksagung.....	119
13 Anhang.....	120

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALM	Akral-lentiginöses Melanom
Fernmet.	Fernmetastase
IQR	Interquartile Range
JÜ	Jahresüberleben
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Lk	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna Melanom
MM	Malignes Melanom der Haut
MSM	Malignes Schleimhautmelanom
N/A	Not applicable / unzutreffend
NM	Noduläres malignes Melanom
NZN	Nävuszellnävus
PÜ	Progressionsfreies Überleben
Reg. Lk-Met.	Regionäre Lymphknoten Metastase
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Std-Abw.	Standardabweichung
Std.-Fehler	Standardfehler
Tab.	Tabelle
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einleitung

Das Schleimhautmelanom stellt eine äußerst seltene und aggressive Tumorerkrankung dar. Es unterscheidet sich vom malignen Melanom der Haut in Biologie, klinischem Verlauf und Prognose [1, 2]. Es wurde erstmals 1885 von Lincoln et al beschrieben [1]. Durch seine Rarität und den schlecht einsehbaren Lokalisationen, an denen es in Erscheinung tritt, sind bisher nur wenige Studien zu diesem Thema vorhanden. Folglich gibt es kaum Wissen über die Pathogenese und die Risikofaktoren des Schleimhautmelanoms. Derzeit existieren weder standardisierte Protokolle für das Staging noch für die Therapie [3].

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenz

Das Schleimhautmelanom stellt mit nur 0,03% der Tumordiagnosen eine sehr seltene Erkrankung dar. Die Inzidenz in den USA liegt bei ca. 0,22 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Im Gegensatz dazu liegt die des malignen Melanoms bei ca. 15,3 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr [4, 5].

Die Inzidenz des kutanen malignen Melanoms hat sich in den letzten 30 Jahren ungefähr verdreifacht und in den nächsten 20 Jahren wird eine Verdopplung erwartet [6]. Anders als beim primär kutanen malignen Melanom konnte beim Schleimhautmelanom kein Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten gezeigt werden [5, 7, 8].

Bei Kaukasiern sind ungefähr 1,3% – 1,4% der Melanome Schleimhautmelanome, 91,2% kutane Melanome, 5,2% okkuläre Melanome und 2,2% unbekanntes Ursprungs [4, 5]. Das Melanom ist insgesamt für über 75% der Tode durch Hautkrebs verantwortlich [6].

Mit Ausnahme der Mundhöhle (siehe 1.9.1) gibt es derzeit keinen Anhalt für die Prädilektion einer ethnischen Rasse für das Schleimhautmelanom [1]. Die Inzidenz ist bei Afroamerikanern, Asiaten und Kaukasiern annähernd gleich. Wobei bei

Afroamerikanern und Asiaten der Anteil der Schleimhautmelanome an allen Melanomen, aufgrund der niedrigeren Inzidenz des malignen Melanoms der Haut, höher ist. So liegt beispielsweise der Anteil der Schleimhautmelanome an allen Melanomen bei Dunkelhäutigen bei 4,7% - 13,4% [7, 9, 10].

1.1.2 Geschlechtsverteilung

Das Schleimhautmelanom ist bei Frauen etwas häufiger (65% der Patienten sind Frauen). Die Inzidenz in den USA liegt für Frauen bei 0,28 Neuerkrankungen auf 100.000 Frauen pro Jahr und für Männer bei 0,15 Neuerkrankungen auf 100.000 Männer pro Jahr. Im Gegensatz dazu ist das kutane maligne Melanom bei Männern weiter verbreitet als bei Frauen [4, 5].

Die höhere Inzidenz des Schleimhautmelanoms bei Frauen ist vermutlich durch den hohen Anteil an Melanomen des Genitaltrakts (ca. 56,5%), insbesondere der Vulva, zu erklären [4, 11]. Im Gegensatz dazu sind Männer häufiger von Schleimhautmelanomen der Mund- und Nasennebenhöhlen betroffen [12].

1.1.3 Altersverteilung

Das Mittlere Erkrankungsalter des malignen Schleimhautmelanoms (MSM) liegt bei 67Jahren, im Vergleich dazu ist das des MM etwa ein Jahrzehnt früher (55 Jahre) [5]. 65% der Patienten sind über 60 Jahre und weniger als 3% sind unter 30 Jahre [4].

1.1.4 Lokalisationen

Extrakutane maligne Melanome sind an Augen, Leptomingen und Schleimhäuten vorzufinden. Das Schleimhautmelanom tritt an den Konjunktiven, im Gastrointestinal-Trakt, in den Atemwegen und im Urogenitalsystem auf [1, 3].

Die am häufigsten beschriebenen Lokalisationen sind der Kopf-Hals-Bereich mit ca. 55%, das Anorektum mit ca. 24%, das weibliche Genital mit 18% und die Harnwege mit ca. 3% [5].

1.1.5 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung eines Schleimhautmelanoms sind weitestgehend unbekannt. Da es jedoch vorwiegend in Körperregionen ohne Sonnenexposition in Erscheinung tritt, kann die Sonnenlichtexposition als ätiologischer Risikofaktor ausgeschlossen mit Ausnahme der konjunktivalen Melanome ausgeschlossen werden. [1, 3, 13-16].

Diese Tatsache unterstützt die Hypothese der biologisch unterschiedlichen Entität des malignen Melanoms der Haut und des Schleimhautmelanoms. Die genauen Unterschiede sind jedoch bis dato noch nicht vollkommen verstanden [7]. Ein weiteres Indiz sind die annähernd gleichen Inzidenzen des Schleimhautmelanoms bei Afroamerikanern, Asiaten und Kaukasiern [5].

Lediglich für das Schleimhautmelanom der Konjunktiva konnte die Sonnenlichtexposition als ein Risikofaktor identifiziert werden. Zu 50% - 75% entwickelt es sich aus primär erworbener Melanosis und zu 20% - 25% aus Vorläuferläsionen, wie z.B. benignen konjunktivalen Nävi [1, 17-20]. Formaldehyd wird als Risikofaktor für sinonasale Schleimhautmelanome vermutet, da eine erhöhte Inzidenz bei Personen auftrat, welche beruflich mit dieser Substanz in Berührung kamen [21, 22]. Ferner konnte ein Zusammenhang zwischen Rauchen und einer erhöhten Prävalenz von pigmentierten oralen Läsionen gezeigt werden. Es ist schon länger bekannt, dass Rauchen eine orale Melanosis verursachen kann [23]. Nun konnte gezeigt werden, dass in ca. 33% der Fälle eines oralen Schleimhautmelanoms, eine orale Melanosis vorausging [1, 10, 24-27]. Bisher konnten in Studien kein Zusammenhang zwischen dem Humanen Herpes Virus, dem Humanen Papilloma Virus und dem Polyomavirus und der Ätiopathogenese des Schleimhautmelanoms hergestellt werden [28-30].

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Funktion der Melanozyten

In der Haut und im Auge dienen die Melanozyten dem Schutz vor ultravioletter Strahlung und der Pigmentation. In der Schleimhaut ist dies, aufgrund der fehlenden Sonnenexposition, nicht notwendig. Daher wird vermutet, dass Melanozyten hier antimikrobielle und immunologische Funktionen wie z.B. Phagozytose, Antigenpräsentation und Zytokinproduktion übernehmen. Ihre superfizielle Lage und ihre immunologischen Funktionen lassen vermuten, dass sie Teil des angeborenen Immunsystems sind und somit eine Abwehrfunktion in der Schleimhaut haben [31, 32]. Andere Autoren gehen von zwei verschiedenen Melanozyten Typen aus, zum einen dem nicht-kutanen/dermalen Typ und zum anderen dem epidermalen Typ. Gestützt wird diese These dadurch, dass zwar alle Melanozyten gleichen embryologischen Ursprungs sind, sich jedoch in dem sie umgebendem Gewebe unterscheiden. Somit sind sie mit unterschiedlichen Adhäsionsmolekülen mit jeweils unterschiedlichen Zelltypen verbunden und kommunizieren auf verschiedenen Signalwegen.

Hierdurch kann auf divergierende Wachstumsmuster und letztlich auch auf eine unterschiedliche Melanom-Entstehung geschlossen werden [33].

1.2.2 Entstehung

Beim malignen Melanom kommt es zur malignen Transformation von Melanozyten, im Besonderen von dendritischen Melanozyten von Haut, Auge, Schleimhaut oder Meningen [34].

Melanozyten sind neuroektodermalen Ursprungs und werden häufiger in Geweben ektodermalen Ursprungs, wie beispielsweise der Haut, der Retina oder der Uvea gefunden. Weniger häufig werden sie in Geweben endodermalen Ursprungs, wie z.B. dem Nasopharynx, dem Larynx, dem Tracheobronchialbaum oder dem Ösophagus entdeckt [16]. Dementsprechend werden Melanozyten am häufigsten in Epidermis und Dermis vorgefunden, allerdings auch an Auge, Schleimhaut und den Leptomeningen [35]. Die Dichte der Melanozyten pro mm^2 der unterschiedlichen Körperregionen ist verschieden, so liegt diese in der Mund- und Nasenschleimhaut bei ca. $1500/\text{mm}^2$, im

Vergleich dazu ist die des Penis mit $2380/\text{mm}^2$ deutlich höher (abdominale Kutis: $800/\text{mm}^2$) [7, 14].

1.2.3 Molekularbiologie

Bei 15% - 39% der Schleimhautmelanome konnten c-Kit Mutationen nachgewiesen werden [36, 37]. Das Protoonkogen c-Kit kodiert für eine Tyrosin-Kinase, welche über die Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden die Differenzierung, das Wachstum, die Migration und die Proliferation der Zelle steuert [38].

Ein Beispiel hierfür wäre die aktivierende Mutation der K46E Domäne der c-Kit-Kinase, welche bei ca. 5%- 22% der Schleimhautmelanome nachgewiesen werden kann. Diese Mutation verringert die Sensitivität gegenüber Tyrosin-Kinase-Hemmern, wie beispielsweise Imatinib [36, 39, 40].

Im Gegensatz dazu konnten in malignen Melanomen, welche auf nicht-chronisch sonnenexponierter Haut entstanden sind, nahezu keine c-Kit Mutationen nachgewiesen werden [2, 36]. Demgegenüber weisen diese häufig Mutationen des BRAF Gens auf [41, 42]. Dieses Gen kodiert für das BRAF Protein, einem Schlüsselenzym der MAPK Signalwegs, welcher Einfluss auf das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung, die Embryogenese sowie den programmierten Zelltod nimmt [43, 44].

Beim Schleimhautmelanom, sowie in akralen malignen Melanomen und malignen Melanomen, welche auf chronisch sonnenexponierter Haut entstanden sind, sind Mutationen des BRAF-Onkogens andererseits selten zu finden [2, 36, 45].

1.2.4 Histologie

Die Primärläsion ist charakterisiert durch nestartiges oder einzelnes Wachstum von atypischen Melanozyten, welche eine Kern-Membran-Irregularität aufweisen [24, 46].

Eines der wichtigsten Kriterien für die histologische Diagnosestellung eines malignen Melanoms ist der intrazelluläre Nachweis von Melanin. Da Schleimhautmelanome jedoch auch als amelanotisches Melanom auftreten können, werden hier zusätzlich andere Kriterien benötigt. Beispielsweise kann die Tyrosin-Kinase-Aktivität anhand einer Dopa-Reaktion identifiziert werden, hierzu wird jedoch frisches Gewebe benötigt

[47-49]. Da frisches Gewebe jedoch nicht immer verfügbar ist, sind histologische Marker essentiell.

Die histologische Diagnosestellung kann bei positiver Färbung von folgenden immunhistochemischen Markern erleichtert werden [22, 24, 50]: S-100, HMB-45, MART-1/Melan-A, Microphthalmia transcription factor, Vimentin und NKI/C-3.

Des Weiteren sind Schleimhautmelanome durch häufige Angioinvasion, Multizentrität, schwache lymphoplasmatische Reaktion des Tumors, frühe Metastasierung und häufige Rezidive charakterisiert [1, 7]. Häufiger Nachweis von mikroskopischen Invasionen in Blut- und Lymphgefäße sind Ausdruck der Aggressivität der MSM und Korrelat für die insgesamt schlechte Prognose [51].

1.3 Subtypen

Die verschiedenen Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterscheiden sich in Biologie, Morphologie und Histologie. Es lassen sich folgende vier Subtypen unterscheiden: Lentigo-Maligna Melanom (LMM), Superfiziell spreitendes Melanom (SSM), Noduläres Melanom (NM) und Akrolentiginöses Melanom (ALM). Darüber hinaus gibt es Vorläuferläsionen, wie beispielsweise das In-Situ Melanom und die Lentigo maligna [52].

Die häufigsten Subtypen beim malignen Schleimhautmelanom sind [1, 53, 54]:

1. Akrolentiginöses Melanom
2. Superfiziell spreitendes Melanom
3. Noduläres Melanom
4. Lentigo Maligna Melanom

1.4 Diagnostik

Überwiegend wird das Schleimhautmelanom erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Hierfür werden mehrere Ursachen verantwortlich gemacht: die schlecht einsehbaren Lokalisationen, an denen es in Erscheinung tritt, die meist fehlenden Frühsymptome und das ausgeprägte Netzwerk an Blut- und Lymphgefäßen der Schleimhaut [7, 55].

Derzeit gibt es für das Schleimhautmelanom noch keine Leitlinien, daher wird meist auf die des kutanen malignen Melanoms zurückgegriffen.

1.4.1 Diagnostik beim kutanen malignen Melanom

Laut den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft für das maligne Melanom sollte zunächst zur Differentialdiagnose des Pigmenttumors eine Dermatoskopie erfolgen und die Pigmentläsion anhand der ABCD-Regel beurteilt werden [56]:

- A = Asymmetrie der Läsion
- B = unregelmäßige Begrenzung
- C = inhomogene Farbe (Colorit)
- D = Durchmesser > 6mm

Andere mögliche dermatoskopische Scores sind die modifizierte Musteranalyse, die Bewertungsmethode nach Menzies und die 7-Punkte-Checkliste [57]. Darüber hinaus sollte eine klinische Untersuchung der ableitenden Lymphwege erfolgen und bei Melanomen > 1,0 mm Tumordicke zusätzlich eine Lymphknotenultraschalluntersuchung. Die letztendliche Diagnosesicherung erfolgt mittels Exzisionsbiopsie mit anschließender histologischer Befundung oder mittels Totalexzision auf Verdacht mit histologischer Diagnose durch Schnitttrandkontrolle Ex post [56]. Diese sollte folgende Angaben enthalten:

- Melanom Typ
- Tumordicke nach Breslow
- Invasionslevel nach Clark
- Ulzeration
- Regression
- Anzahl an Mitosen
- Einbruch in Perineuralscheiden, Lymph- oder Blutgefäße
- Mikrosatelliten

Bei Melanomen > 1mm ist zudem eine Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknotens) zur Stadieneinteilung notwendig, sowie ein Labor mit BSG, Blutbild, LDH, alkalischer Phosphatase und Protein S100 [56].

Eine Ausbreitungsdiagnostik kann bei dünnen Melanomen und sollte bei invasiven Melanomen > 1mm durchgeführt werden. Diese umfasst:

- Sonographie der regionären Lymphknoten
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Sonographie des Abdomens einschließlich des Beckens und des Retroperitoneums

Bei Risikopatienten können außerdem weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden, wie z.B. CT, MRT und PET [58].

1.4.2 Empfohlene Untersuchungen für das Schleimhautmelanom

Von diversen Autoren werden speziell für das Schleimhautmelanom folgende Untersuchungen empfohlen:

- Gründliche körperliche Untersuchung um ein primär kutanes Melanom auszuschließen [7]
- Ophthalmologische Untersuchung um ein primär okuläres Melanom auszuschließen [3]
- Kontrolle der Serum-Laktat-Dehydrogenase im Verlauf [7]
- Schnittbildgebung von: Hirn, Thorax, Abdomen und Becken um das Ausmaß des Primärtumors abzuschätzen und evtl. vorhandene Metastasen zu detektieren [7]
- Evtl. PET-CT für initiales Staging und Follow-Up [34, 59]
- Immunhistochemie: Protein S-100, HMB-45, Melan-A, Mart-1, Tyrosinase [3]

1.5 Staging

Derzeit gibt es keine standardisierten Guidelines bzw. kein universelles Staging-System für das Schleimhautmelanom. Aufgrund der Unterschiede des Schleimhautmelanoms zum malignen Melanom wird die Verwendung des Staging-System des malignen Melanoms für das Schleimhautmelanom derzeit kontrovers diskutiert. Je nach Körperregion werden Staging-Systeme für andere Malignome der entsprechenden

Körperregion verwendet, wie beispielsweise das FIGO Staging-System für Karzinome der Vulva [1, 3, 60].

Ein Staging-System speziell für das Schleimhautmelanom ist notwendig für ein adäquates Staging, die Therapieplanung, die Prognosestellung und für den Vergleich der Daten von verschiedenen Institutionen. Meist wird hierbei auf das Staging-System für das maligne Melanom der AJCC zurückgegriffen [1].

1.5.1 Staging-System für das maligne Melanom

Die beiden folgenden Tabellen fassen das Staging-System der AJCC von 2009 für das maligne Melanom der Haut zusammen.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des malignes Melanoms der Haut Teil 1 [61]

Primärtumor (T)		
T-Stadium	Tumordicke	Ulzerations- und Mitosestatus
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden*	-
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	-
Tis	Karzinoma in Situ	-
T1	< 1,00 mm	a: ohne Ulzeration und Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzerationen oder Mitosen ≥ 1/mm ²
T2	1,01 mm – 2,00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzerationen
T3	2,01 mm – 4,00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzerationen
T4	> 4,00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzerationen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des malignes Melanoms der Haut Teil 2 [61]

Regionäre Lymphknoten (N)		
N-Stadium	Anzahl befallener Lymphknoten	Ausmaß des Befalls
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	-
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	-
N1	1	a: Mikrometastasen** b: Makrometastasen***
N2	2 – 3	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen c: Satelliten oder in-transit Metastasen ohne regionäre Lymphknotenbeteiligung
N3	≥ 4 oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder in-transit Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	a: Mikrometastasen b: Makrometastasen
Fernmetastasen (M)		
M-Stadium	Lokalisation	Serum LDH
MX	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	-
M0	keine Fernmetastasen	-
M1a	Haut, Subkutis, nicht regionäre Lymphknoten	normal
M1b	Lunge	normal
M1c	jedes andere viszerale Organ	normal
	beliebige Fernmetastase	erhöht

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor
 ** Mikrometastasen werden anhand einer Sentinel Lymphknoten Biopsie diagnostiziert
 *** Makrometastasen werden als pathologisch gesicherte klinisch detektierbare Lymphknotenmetastasen definiert

Tabelle 3: Stadieneinteilung des malignen Melanoms der Haut [61]

Klinisches Staging*				Pathologisches Staging**							
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M				
0	Tis	0	0	0	Tis	0	0				
Ia	1a	0	0	Ia	1a	0	0				
Ib	1b	0	0	Ib	1b	0	0				
	2a	0	0		2a	0	0				
IIa	2b	0	0	IIa	2b	0	0				
	3a	0	0		3a	0	0				
IIb	3b	0	0	IIb	3b	0	0				
	4a	0	0		4a	0	0				
IIc	4b	0	0	IIc	4b	0	0				
III	Jedes T	≥ 1	0	IIIa	1-4a	1a	0				
					1-4a	2a	0				
				IIIb	1-4b	1a	0				
					1-4b	2a	0				
				IIIc	1-4a	1b	0				
					1-4a	2b	0				
					1-4a	2c	0				
					1-4b	1b	0				
									1-4b	2b	0
									1-4b	2c	0
Jedes T	3	0									
IV	Jedes T	Jedes N	1	IV	Jedes T	Jedes N	1				

* Das klinische Staging beinhaltet das Mikrostaging des Primärtumors sowie die klinische und/oder radiologische Suche nach Metastasen

** Das pathologische Staging beinhaltet das Mikrostaging des Primärtumors sowie den Lymphknotenstatus nach SLNB oder kompletter Lymphadenektomie

1.6 Abgrenzung zum kutanen malignen Melanom

Das maligne Melanom der Haut und das Schleimhautmelanom unterscheiden sich in: Alters-, Geschlechts- und Rassenverteilung, sowie in den Überlebensraten und auf molekularer Ebene [3].

Tabelle 4: Unterschiede malignes Melanom und Schleimhautmelanom [1, 3]

	Malignes Melanom	Schleimhautmelanom
Inzidenz [4]	15,3 / pro 100.000 Einwohner	0,22 pro 100.000 Einwohner
Tendenz der Inzidenz [5, 8]	Steigend	Stabil
Anteil an allen Melanomen [4, 5]	91,2%	1,4%
Durchschnittsalter bei Diagnose [5]	55,3 Jahre	67 Jahre
Präsentation bei Diagnose [1]	< 30% mit fortgeschrittener Erkrankung	> 50% mit fortgeschrittener Erkrankung
Amelanotische Präsentation [62-64]	1,8 - 8,1%	20 – 25%
Schwarz : Weiß Verhältnis [4]	1 : 16	1 : 2
Risikofaktoren	UV-Licht	Größtenteils unbekannt
Aktivierende c-KIT Mutationen [36, 39, 65]	< 5%	15-22%
BRAF [41, 66, 67]	50-60%	Selten
Häufige Orte für Metastasen [11, 68]	Haut 13 – 38% Lk-Fernmetastasen 5 - 34% Subkutanes Bindegewebe 32% Lunge 18 - 36% Leber 14 - 20% ZNS 2 - 20% Knochen 4 – 17%	Lunge 54% Leber 35% Knochen 25%
Staging	AJCC	Nicht vorhanden

Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie für den Primärtumor	Nicht empfohlen	Empfohlen für die Bestrahlung des Primärtumorbetts
Therapie [5]	91,5% nur chirurgische Therapie	57% nur chirurgische Therapie 19% zusätzlich Radiotherapie
5-Jahres Überleben [5]	80,8%	25%

Die Unterscheidung eines primären Schleimhautmelanoms zu einem nicht bekannten oder sich zurückgebildeten primären malignen Melanom der Kutis oder einem primär okulärem Melanom ist schwierig [1, 34, 69]. Hinweise auf ein primäres Schleimhautmelanom sind [34, 70]:

- Die Krankengeschichte des Patienten gibt keine Hinweise auf Veränderungen der Haut, welche mit einem malignen Melanom assoziiert sind
- Die körperliche Untersuchung ergibt keine Pathologien
- Keine anderen inneren Organe sind betroffen
- Typisches Wiedererscheinungsmuster (z.B. Primärtumor Blase, Wiedererscheinung im kleinen Becken)
- Typische und atypische Melanozyten am Rande der Läsion ähnlich denen, welche in der Peripherie primär kutaner maligner Melanome zu finden sind [34, 71]
- In Situ Melanom oder radiale Wachstumsphase als Unterscheidungsmerkmal gegen Metastasen [7, 69, 72]

Durch die späte Diagnose und Ulzerationen sind Vorläuferläsionen oft nicht mehr vorhanden oder nicht mehr sichtbar. Daher sollte bei einer Biopsie der Rand immer mit eingeschlossen werden, denn dieser könnte Vorläuferläsionen enthalten [7].

1.7 Therapie

Die Therapie umfasst meist die operative Entfernung in Kombination mit einer Bestrahlung des Primärtumorbetts.

1.7.1 Chirurgisch Resektion

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl und kann zur Heilung führen [1, 73]. Bisher konnte kein Überlebensvorteil einer radikalen Exzision, mit größerem Sicherheitsabstand und zusätzlicher Entfernung der lokoregionären Lymphknoten, gegenüber einer konservativen lokalen Exzision gezeigt werden [51]. Beispielsweise wurde dies für das Schleimhautmelanom des Anorektums bestätigt, indem die abdominoperineale Resektion (= radikale Exzision) mit der lokalen Exzision bei Patienten in Stadium I bis III verglichen wurde [51, 74].

Für das maligne Melanom der Haut wird bei klinisch eindeutigem Befund eine Exzision mit Sicherheitsabstand empfohlen: bei in-Situ-Melanomen 0,5 cm, bei bis zu 2 mm Tumordicke 1 cm und bei über 2 mm Tumordicke 2 cm. Für besondere Lokalisationen, wie z.B. im Gesicht oder an den Akren, sind auch geringere Sicherheitsabstände mit mikroskopisch kontrollierter Chirurgie möglich. Bei Melanomverdacht ist eine komplette Exzision mit kleinem Sicherheitsabstand angezeigt. Ist die primäre diagnostische Exzision problematisch, beispielsweise bei Sitz im Gesicht, kann zunächst eine Probebiopsie durchgeführt werden [56].

1.7.2 Adjuvante Therapie

Derzeit liegen keine Studien zur adjuvanten Bestrahlung oder systemischen Therapie des Schleimhautmelanoms vor. Jedoch weisen die meisten Patienten bei Diagnose bereits Mikrometastasen auf, weshalb eine adjuvante Bestrahlung des Primärtumorbetts und der regionären Lymphknoten empfohlen wird [1].

Als adjuvante Chemotherapie kommt häufig Interferon-lpha-2b in Frage. C-Kit-Tyrosin-Kinase-Hemmer wie z.B. Imatinib oder Sunitinib werden derzeit in klinischen Studien erprobt [3].

Chemotherapeutika wie z.B. Dacarbazin, Temolozomid, Hochdosis-IL-2 oder das „Darmouth-Regime“, welche bei fortgeschrittenem malignen Melanomen zum Einsatz kommen, wurden beim Schleimhautmelanom noch nicht systematisch untersucht. In kleineren Studien lag die Ansprechrate auf Single-Agent-Therapie mit Dacarbazin nur bei 7 – 14% [1, 75-77].

1.7.3 Fortgeschrittene Stadien

Metastasierte Schleimhautmelanom Patienten (Stadium IV) werden meist nach dem Standard Regime für kutane maligne Melanome behandelt oder nehmen an klinischen Studien teil. Diese klinischen Studien sind häufig jedoch nicht selektiv für das Schleimhautmelanom, sondern umfassen meist Stadium IV Patienten aller Melanom Typen. Für die Gestaltung dieser Studien werden immer häufiger die molekularen Subtypen berücksichtigt [1].

1.7.4 Follow-Up

Beim malignen Melanom wird eine risikoadaptierte Nachsorge in Abhängigkeit vom Stadium des Patienten empfohlen. Diese sollte über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren stattfinden (siehe Tabelle 5). Die Nachsorge umfasst eine körperliche Untersuchung, eine Sonographie der regionären Lymphknoten (ab Stadium IB) und eine Bestimmung des Tumormarkers S100B. Ab Stadium IIc ist ein kraniales MRT, sowie Ganzkörper-CT empfohlen. In Abhängigkeit vom Tumorstadium können weitergehende Untersuchungen wie beispielsweise eine Abdomen-Sonographie, ein Röntgen-Thorax, Ganzkörper- CT, MRT, PET/CT oder eine Knochenszintigraphie angezeigt sein. Darüber hinaus wird jeder Patient zur Selbstuntersuchung angeleitet um etwaige Rezidive oder Zweitmelanome möglichst früh zu erkennen [78].

Tabelle 5: Nachsorge Schema für das maligne Melanom [78]

Jahr	1 – 3	4 - 5	6 – 10
Stadium IA	6 monatlich	Jährlich	jährlich
Stadium IB - IIB	3 monatlich	6 monatlich	6 - 12 monatlich
Stadium IIC – IV*	3 monatlich	3 monatlich	6 monatlich

* gilt nur für R0-resizierte Patienten

Ähnlich dem Follow-Up Schema des malignen Melanoms, wird ein enges Follow-Up-Schema für das Schleimhautmelanom über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren empfohlen. Dieses beinhaltet unter anderem. eine gründliche körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren [1].

1.8 Prognose

Durch die Rarität, die Aggressivität, das Auftreten an meist okkulten Lokalisationen, die spärlichen Frühsymptome und der daraus resultierenden meist späten Diagnose ist das Schleimhautmelanom meist mit einer schlechten Prognose assoziiert [3]. Mit der besten Prognose assoziiert ist eine frühe Entdeckung und Exzision der Läsion. Wobei selbst Patienten in frühen Stadien, vermutlich aufgrund okkulter Metastasen bei Diagnose, eine relativ schlechte Prognose aufweisen [1, 5, 24].

Die größte Problematik stellen eine insuffiziente Lokaltherapie und Fernmetastasen dar. Zum metastasierten Schleimhautmelanom existieren derzeit nur wenige Daten, da die meisten Studien zum metastasierten Melanom unabhängig vom Primärtumor verlaufen [1, 69, 79, 80]. Trotzdem kann jedoch von einer kürzeren Überlebenszeit und einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik bei Vorhandensein von Fernmetastasen ausgegangen werden [61, 81]. Für das Schleimhautmelanom konnte ein Überlebensvorteil bei einer Tumordicke von < 2 mm gegenüber einer Tumordicke von > 2 mm nachgewiesen werden [7, 82]. Somit ist die Tumordicke ein prognostischer Marker [32, 83].

1.9 Besonderheiten der einzelnen Körperregionen

1.9.1 Kopf-Hals

1.9.1.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom im Kopf- und Halsbereich (Malignant Melanoma of the Head and Neck, MMHN) stellt 55% der Schleimhautmelanome und 1% aller Melanome dar [5, 24, 84]. Hiervon sind ca. 55% sinonasal (80% Nasenhöhle, 20% Nasennebenhöhle) und 40% oral vorzufinden. Weniger häufig wird das Schleimhautmelanom an Pharynx, Larynx und Ösophagus detektiert [34, 79, 80].

Das mittlere Erkrankungsalter bei sinonasalen Schleimhautmelanomen liegt bei ca. 70 Jahren, wohingegen die meisten Patienten mit Sitz der Läsion in der Mundhöhle bereits vor dem 40 Lebensjahr erkranken [7, 25]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [7, 24, 79].

1.9.1.2 Klinik und Verlauf

Prädilektionsstellen in der Mundhöhle sind der harte Gaumen, der Alveolarkamm, seltener die Lippen, die Wangenschleimhaut, der Mundboden und die Zunge[24]. In der Nasenhöhle sind bevorzugt die laterale Wand und die Nasenmuscheln betroffen, von den Nasennebenhöhlen sind in absteigender Häufigkeit betroffen: Sinus maxillaris, Sinus ethmoidalis, Sinus frontalis und Sinus sphenoidalis [7, 24, 79, 80].

Nur selten werden sinonasale Schleimhautmelanome per Zufall, beispielsweise bei einer flexiblen Endoskopie, entdeckt [7]. Typische Symptome bei sinonasaler Lokalisation sind Epistaxis, unilaterale Obstruktion und in fortgeschrittenen Stadien: Schmerz, Proptosis und Diplopie [22, 54, 85].

Dem Schleimhautmelanom der Mundhöhle gehen kaum Frühsymptome voraus und in einem Drittel der Fälle präsentiert es sich amelanotisch [7]. Aus diesem Grund wird es häufig mit einer Latenz von mehreren Wochen bis zu 2 Jahren per Zufall im Rahmen einer Zahnuntersuchung entdeckt. Folglich werden die meisten Patienten in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, häufig mit einer Tumordicke von > 4mm [79, 86, 87]. Typische Symptome sind Blutungen, Ulzerationen und schlecht sitzender Zahnersatz [1, 24, 25]. Einem Drittel der oralen Schleimhautmelanome geht eine orale Melanosis voraus, welche möglicherweise die radiale bzw. die horizontale Wachstumsphase repräsentieren könnte [25, 88].

Als Risikofaktor für sinonasale Schleimhautmelanome werden polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe diskutiert, für deren Entgiftung die Melanozyten der Nasen- und Nasennebenhöhlen verantwortlich gemacht werden [51, 89].

1.9.1.3 Therapie

Ungeachtet des Lymphknotenbefalls bleibt die Exzision des Primärtumors Therapie der Wahl [80, 85]. Gleichwohl ist eine R0-Resektion aufgrund der engen anatomischen Gegebenheiten im Kopf-Hals Bereich schwierig. Die äußert sich in einer hohen Quote von Lokalrezidiven (50- 90 %) [1, 88, 90, 91].

Indikationen für eine adjuvante Radiotherapie sind mikro- bzw. makroskopischer Residualtumor, Lymphknotenbeteiligung sowie um Lokalrezidive in palliativen Situationen zu therapieren. Das Gebiet der Bestrahlung beinhaltet das Primärtumorbett,

sowie die erste Lymphknoten Station [7, 80, 85, 92]. Die postoperative Bestrahlung verlängert nicht die Überlebenszeit, hat jedoch positive Effekte auf die lokale Kontrolle [93].

Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie ist aufgrund mangelnder Studien ungewiss, wird jedoch von manchen Autoren als ein positiver Effekt auf die Überlebenszeit beschrieben [34].

Die prophylaktische Lymphknotenentfernung (Neck dissection) wird von den meisten Autoren nicht standardmäßig empfohlen und bleibt für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung reserviert [1, 7, 54, 80].

1.9.1.4 Prognose

Das 2-Jahres Überleben liegt bei ca. 54%, die Angaben zum 5-Jahres Überleben schwanken zwischen 10 – 32% [1, 5, 7, 24, 50]. Spezifisch für das Schleimhautmelanom der Nasenhöhle liegt das 5-Jahres Überleben bei 31%, für das der Nasennebenhöhlen bei nahezu 0% und für Schleimhautmelanome der Mundhöhle bei 12,3% [24]. Bei Erstvorstellung weisen 20% der Patienten Lymphknotenmetasen und 10% Fernmetastasen auf [24].

1.9.2 Weibliches Genitale

1.9.2.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom des weiblichen Genitales (Malignant Melanoma of the Female Genital Tract, MMFG) stellt 18% der Schleimhautmelanome und 3% der bei Frauen diagnostizierten Melanome dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 – 70 Jahren [5, 11, 94].

Am häufigsten sind Vulva und Vagina betroffen, seltener Cervix, Ovarien und Uterus. Ungefähr 20% der Patienten präsentieren sich mit Multilokalität [7, 11, 95].

1.9.2.2 Klinik und Verlauf

Typische Symptome sind Blutungen, Pruritus, Brennen, Schmerzen, Miktionsbeschwerden, polyploide Masse, inguinale Schwellung und abnorme Ausscheidung [7, 34].

Prädilektionsstellen sind mit absteigender Häufigkeit: Labia minora, Labia majora und Clitoris. Wobei lediglich Melanome der Labia minora und der Clitoris als primäre Schleimhautmelanome angesehen werden. Melanome der Labia majora werden als maligne Melanome der Haut eingestuft. Schleimhautmelanome der Vagina treten meist im kaudalen Anteil der Vagina auf [1, 7].

Risikofaktoren dafür sind u.a. chronische Entzündung, virale Infektionen, chemische Irritationen und positive Familienanamnese [1, 94, 96].

1.9.2.3 Therapie

Therapie der Wahl ist die Exzision der Läsion. Momentan liegen keine Beweise für den Vorteil einer radikalen Operation gegenüber einer lokalen bzw. konservativen Exzision mit R0-Resektionsstatus, bezüglich Überlebenszeit, Rezidivkontrolle und Ausbildung von Fernmetastasen, vor [7, 97-99].

Eine radikale inguinofemorale Lymphadenektomie bleibt Patienten mit positiven Lymphknotenbefall vorbehalten [34, 97]. Eine Sentinel-Lymphknoten Biopsie wird für Vulvamelanome > 1mm empfohlen [1, 100, 101].

Die adjuvante Radiotherapie, sowie die adjuvante Chemotherapie, zeigen bei Rezidiven und Fernmetastasen kaum Wirkung und haben nur im palliativen Setting einen Stellenwert [7, 34].

1.9.2.4 Prognose

Der Lymphknotenstatus stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Entscheidenden Einfluss nehmen außerdem: Tumordicke, Ulzeration und Amelanosis [7, 34, 97, 98].

Obwohl sich 70% der Patienten mit klinisch lokalem Befund präsentieren ist die Prognose trotzdem ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das

Schleimhautmelanom der Vulva beträgt 27-59% und für das Schleimhautmelanom der Vagina 13-33% [7, 34, 102, 103].

1.9.3 Anorektal

1.9.3.1 Epidemiologie

Das Schleimhautmelanom des Anorektum stellt 0,4-1,6% aller Melanome, 24% der Schleimhautmelanome, jedoch nur < 1% aller maligner Tumore im Anorektum dar [5, 34, 82]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50-70 Jahren [1].

1.9.3.2 Klinik und Verlauf

Typische Symptome sind Schmerzen, Blutungen, ulzerierte polyploide Masse, Probleme bei der Darmentleerung, Gewichtsverlust und Pruritus. Oft werden diese Symptome mit benignen Erkrankungen wie beispielsweise Hämorrhoiden oder Polypen verwechselt. Resultat hiervon sind verzögerte Diagnosen [1, 7, 34].

Die meisten Melanome entstehen an der Übergangsschleimhaut im Analkanal, denn hier herrscht die größte Dichte an Melanozyten [51]. Zur Diagnostik gehören u.a. die Proktoskopie inklusive Biopsie und um die Tumorgöße zu detektieren die endoluminale Sonographie [34].

1.9.3.3 Therapie

Für die chirurgische Resektion des anorektalen Schleimhautmelanoms gibt es kein Standard Regime. Zur Auswahl stehen die lokale bzw. konservative Resektion mit niedriger Morbidität und die großzügige abdominoperineale Resektion mit funktionellen Kompromissen und einer höheren Morbidität. Möglicherweise besitzt die lokale Exzision in Kombination mit der Bestrahlung des Beckens und der inguinalen Lymphknotenentfernung dieselbe Wirksamkeit wie die abdominoperineale Resektion. Empfohlen wird die abdominoperineale Resektion bei lokal ausgedehntem Befund, sowie bei Lokalrezidiven [1, 34, 82, 104].

Ein verlängertes Überleben nach prophylaktischer Lymphknotenentfernung konnte bisher nicht gezeigt werden [7].

Eine Radiotherapie kommt in Kombination mit einer Operation, sowie im palliativen Setting, in Frage [34, 105]. Vereinzelt wird in Fallberichten über ein verlängertes Überleben nach postoperativer Chemotherapie berichtet [106].

1.9.3.4 Prognose

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 6% und die mittlere Überlebenszeit bei 25 Monaten [7, 107, 108].

Prognostische Faktoren sind u.a. das Stadium bei Diagnose, der Lymphknotenstatus und die Tumordicke. Die Tumordicke beträgt meist > 2mm. Ungefähr 80% der Patienten stellen sich in klinisch lokalisierten Stadien vor, bei 10% liegen Lymphknotenmetastasen und bei 10% Fernmetastasen vor [1, 7, 82, 104, 109].

1.10 Fragestellung

Das Schleimhautmelanom ist eine äußerst seltene Neoplasie, obgleich mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Nichtsdestotrotz sind die Daten bezüglich des Überlebens, der prognostischen Faktoren und des Metastasierungsverhaltens rar. Derzeit existiert kein separates Staging System für das primäre Schleimhautmelanom. Weiterhin ist noch unklar ob das Schleimhautmelanom anhand des Regimes für das kutane maligne Melanom „gestaged“ und therapiert werden sollte, oder ob separate Regime erstellt werden müssen. Somit ist auch keine zuverlässige Prognose der Erkrankung möglich. Aufgrund der Unterschiede in Biologie und klinischem Verlauf wird die Anwendung des Staging Systems des primär kutanen malignen Melanoms kontrovers diskutiert. Um das Follow-Up Regime optimal zu gestalten ist es notwendig den stufenweisen Verlauf der Erkrankung zu beschreiben. Hierzu gehört die Analyse der Stadien adaptierten Zeitintervalle und die daran angepasste Bildgebung. Beim malignen Melanom der Haut ist beispielsweise bekannt, dass im Verlauf der Erkrankung diverse Metastasierungswege existieren. Der Tumor kann sich zunächst in das umgebende Gewebe ausbreiten (In-Transit Metastase), direkt in die regionären Lymphknoten oder direkt Fernmetastasen ausbilden [110].

Im Gegensatz dazu liegen beim Schleimhautmelanom nur wenige Daten in Form von Fallbeispielen zu den Orten der Metastasierung und zu den Metastasierungswegen vor. Deshalb war es das Ziel dieser Studie u.a. die Zielorgane der Fernmetastasierung zu evaluieren, sowie das Metastasierungsverhalten zu untersuchen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Zeitintervalle gelegt.

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation war es prognostische Marker für das Schleimhautmelanom zu identifizieren, welche helfen ein Klassifikationssystem zu etablieren. Hierzu wurden die Überlebenszeit, das progressionsfreie Überleben, sowie der Trend zur Ausbildung von Lokalrezidiven in Abhängigkeit bestimmter Risikokonstellationen kalkuliert.

Patienten und Methoden

1.11 Untersuchungen

1.11.1 Erstuntersuchung

Jeder Patient bekam nach Diagnose des Primären Schleimhautmelanoms eine standardisierte Erstuntersuchung. Unter anderem wurde hierbei die Lokalisation des Primärtumors, die Tumordicke nach Breslow, die Tumorgöße und die Tumorausbreitung ermittelt.

Im Anhang befindet sich als Beispiel das Standard Formular zur Ersterhebung des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

1.11.2 Follow-Up

Wenn möglich erfuhr jeder Patient regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren. Je nach Stadium der Erkrankung gestalteten sich die risikoadaptierten Intervalle des Nachsorgeschemas.

Bei jeder Nachsorgeuntersuchung wurde eine Inspektion (falls notwendig eine endoskopische Inspektion des Primärtumors) und Palpation des gesamten Integuments durchgeführt. Ab Stadium IB wurde zusätzlich die Bestimmung des Tumormarker S100 und eine Sonografie der Primärnarbe, der Transitstrecke und der regionären Lymphknoten empfohlen. Ab Stadium IIC wurde eine radiologische Diagnostik (GK-CT, CCT, ggf. PET-CT, C-MRT) empfohlen. Des Weiteren wurden die Patienten zur Selbstuntersuchung angeleitet und bekamen Informationen über klinische Zeichen einer Metastase [56].

Aufgrund der sich im Verlauf seit 1984 mehrmals ändernden Leitlinien bezüglich der Nachsorge des malignes Melanoms und dem technischen Fortschritt auf dem Gebiet der Bildgebung wird an dieser Stelle nur auf das aktuellste Nachsorgeschema eingegangen [56]. So erhielten Patienten mit Diagnose des Schleimhautmelanoms vor Erscheinung der S3-Leitlinie von 2009 z.T. abweichende Follow-Up Regime, sowie abweichende weiterführende Diagnostik.

Im Anhang befindet sich das Standard Formular zur Folgerhebung des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die durchschnittliche Follow-Up Periode.

Tabelle 6: Nachsorgeschema [56]

Stadium	Jahr 1 – 3	Jahr 4 - 5	Jahr 6 - 10
IA	6-monatlich	jährlich	jährlich
IB – IIB	3-monatlich	6-monatlich	6- bis 12-monatlich
IIC – IV*	3-monatlich	3-monatlich	6-monatlich

* Für R0-resizierte Stadien

Tabelle 7: Follow-Up Periode (n = 116)

Mittelwert	46,8 Monate
Standardabweichung	52,3 Monate

1.12 Patientenkollektiv

1.12.1 Datenbanken

An der Universitätsklinik Tübingen wurde im Zeitraum vom 10.09.1984 bis zum 15.02.2011 bei 166 Patienten ein Primäres Schleimhautmelanom diagnostiziert. Dieses wurde definiert als ein malignes Melanom, welches primär im Bereich der Schleimhaut, jeglicher anatomischer Region, entstanden ist. 118 der Patienten wurden im Zentralregister malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft erfasst und 48 der Patienten im Register des Comprehensive Cancer Center Tübingen.

Nach dem zusammenführen beider Datenbanken und dem Entfernen von Duplikaten erfüllten 116 dieser Patienten die für die Studie vorgegebenen Kriterien (siehe 1.12.2).

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 27 Jahre (10.09.1984 – 22.12.2011).

Zur Kontrolle und Vervollständigung der Patientendaten und um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren wurden alle vorhanden Patientenakten nochmals im klinikinternen Patientenverwaltungsprogramm (SAP, Centricity Web) und/oder im Archiv der Dermatologie der Universität Tübingen gesichtet.

1.12.2 Auswahlkriterien

Damit ein Datensatz ausgewertet wurde, mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

- Klinisch bestätigte Diagnose Primäres Schleimhautmelanom
- Kein anderer Tumor diagnostiziert
- Regelmäßiges Follow-Up

Folgende Daten wurden ausgewertet:

- Geburtsdatum / Alter
- Geschlecht
- Diagnosedatum
- Lokalisation des Primärtumors
- Tumordicke
- TNM-Klassifikation
- Klinisches Stadium
- Auftreten von Satellitenmetastasen und deren Diagnostik
- Auftreten von In-Transit Metastasen und deren Diagnostik
- Auftreten von Lymphknotenmetastasen und deren Diagnostik
- Auftreten von Fernmetastasen und deren Diagnostik
- Auftreten von Lokalrezidiven und deren Diagnostik
- Operationen
- Resektionsstatus
- Todesdatum (falls nicht verstorben wurde der letzter Vitalstatus vermerkt)

1.12.3 Sitz des Primärtumors

Um Unterschiede zwischen den Lokalisationen des Primärtumors zu bestimmen wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt: Gastrointestinal Trakt, Konjunktiva, Obere Atemwege, Penis, Vagina und Vulva.

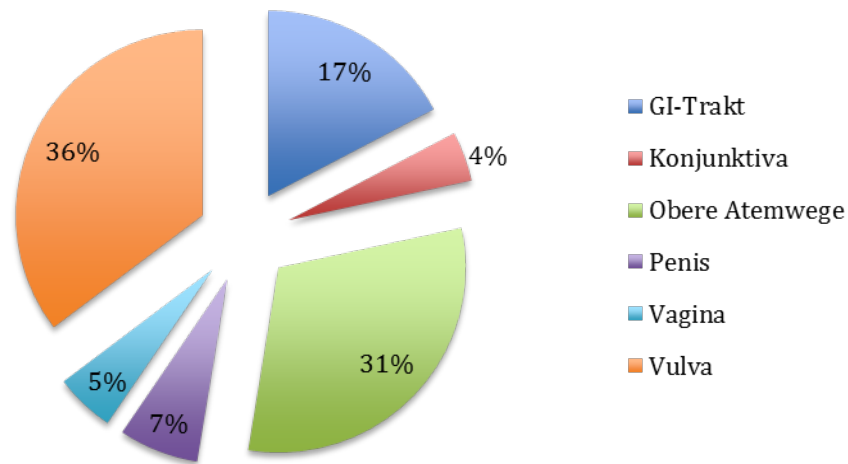


Abbildung 1: Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors (n = 116)

Die in anderen Studien häufig vorzufindende Gruppe Weibliches Genitale wurde aufgrund der unterschiedlichen Epithelien in die beiden Gruppen Vulva und Vagina aufgeteilt. Wegen der Rarität der im Gastrointestinal Trakt vorzufindenden Schleimhautmelanome wurden die einzelnen Subgruppen zur Gruppe Gastrointestinal Trakt zusammengefasst. Die Gruppe Gastrointestinal Trakt umfasst Schleimhautmelanome des Dünndarms, der Gallenblase, des Magens, des Ösophagus, des Rektum und des Anus. Die Lokalisationen Nasenhöhle, Nasennebenhöhle und Mundhöhle wurden zur Gruppe Obere Atemwege zusammengefasst (siehe Abbildung 1 und Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors (n = 116)

Lokalisation	Anzahl
Gastrointestinal Trakt	20 (17,2%)
Konjunktiva	5 (4,3%)
Obere Atemwege	36 (31,0%)
Penis	8 (7,0%)
Vagina	6 (5,2%)
Vulva	41 (35,3%)

1.12.4 Altersverteilung

Der Median des Alters bei Diagnose des Gesamtkollektivs lag bei 66,5 Jahren und der Mittelwert bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, der älteste 89 Jahre (siehe Abbildung 2).

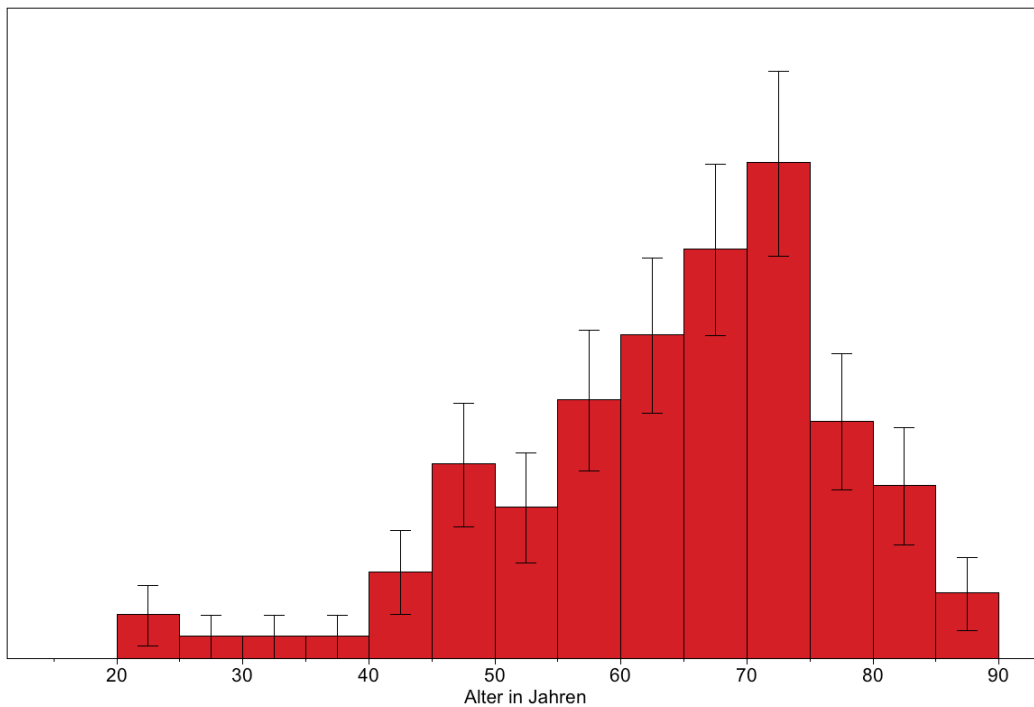


Abbildung 2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Das höchste Durchschnittsalter war bei Patienten mit Sitz des Primärtumors im Gastrointestinal Trakt (Mittelwert: 66,4 Jahre) vorzufinden, das niedrigste bei Patienten mit Sitz des Primärtumors in der Vagina (Mittelwert: 60,3 Jahre). Das Durchschnittsalter der jeweiligen Lokalisationen kann Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Altersdurchschnitt in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors in Jahren (n = 116)

Lokalisation	Mittelwert	Std.-Abw.	Median	IQR
Gesamt	64	13,4	66,5	57,3 – 72,6
GI-Trakt	66,5	8,1	67	63 – 70,6
Konjunktiva	63,6	15,7	65	48 – 78,5
Obere Atemwege	64,9	13	64	53,3 – 72,8
Penis	63,1	19	72,5	45,3 – 78,6
Vagina	60,3	8,2	61	55 – 68
Vulva	62,7	15,2	67	57,5 – 72,5

1.12.5 Geschlechtsverteilung

Von den 116 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 85 (73,3%) weiblich und 31 (26,7%) männlich (siehe

Tabelle 10). Somit sind nahezu dreimal so viele Frauen wie Männer in die Studie aufgenommen worden.

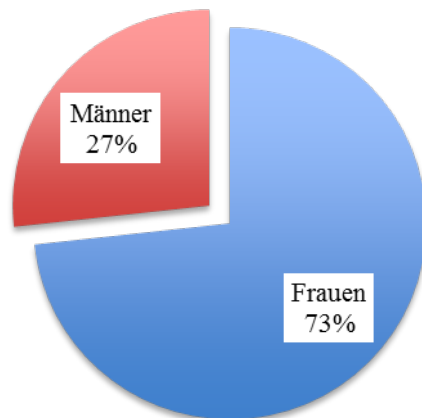


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

Frauen waren am häufigsten an der Vulva (48,2%) und den Oberen Atemwegen (27,1%) betroffen, Männer an den Oberen Atemwegen (41,9%), dem Gastrointestinal Trakt (29%) und dem Penis (25,8%).

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 116)

Lokalisation	Männlich	Weiblich
GI-Trakt	9 (29,%)	11 (12,9%)
Konjunktiva	1 (3,2%)	4 (4,7%)
Obere Atemwege	13 (41,9%)	23 (27,1%)
Penis	8 (25,8%)	-
Vagina	-	6 (7,1%)
Vulva	-	41 (48,2%)
Gesamt	31 (100%)	85 (100%)

1.12.6 Klassifikation

1.12.6.1 Tumordicke

Die erhobene Tumordicke nach Breslow wurde den Akten entnommen. In 51 Fällen konnte sie retrospektiv nicht ermittelt werden. Die größte durchschnittliche Tumordicke mit 11,5 mm wies die Kohorte mit Sitz des Primärtumors im Gastrointestinal Trakt auf, die geringste mit durchschnittlich 0,7 mm die Kohorte mit Sitz des Primärtumors an den Konjunktiven.

Tabelle 11: Tumordicke in mm in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 65)

Lokalisation	Mittelwert	Std.-Abw.	Median	Min. - Max
Gesamt	4,9	6,1	2,9	0,1 – 30
GI-Trakt	11,5	11,6	7	2,1 - 30
Konjunktiva	0,7	0,6	0,7	0,3 – 1,1
Obere Atemwege	7,3	6,8	5	0,1 – 21
Penis	2,1	1,4	2	0,4 – 4
Vagina	6,3	4,5	6,5	1,2 – 12
Vulva	2,9	2,5	2	0,2 - 9

1.12.6.2 TNM-Klassifikation

Die TNM Klassifikation erfolgte nach den Vorgaben des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) von 2009 (7th Edition). Das T-Stadium wurde bei 81 Patienten bereits bei Diagnose nach TNM klassifiziert oder es lagen ausreichend Daten vor, um diese retrospektiv zu klassifizieren (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: TNM-Klassifikation 1 (n = 116)

Lokalisation	T-Stadium					
	Tx	Tis	T1	T2	T3	T4
GI-Trakt	8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (50%)	6 (50%)
Konjunktiva	2	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0 (0%)
Obere Atemwege	20	0 (0%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	4 (25%)	9 (56,3%)
Penis	0	0 (0%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	0 (0%)
Vagina	0	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	0 (0%)	4 (66,7%)
Vulva	5	2 (5,7%)	6 (17,1%)	11 (31,4%)	9 (25,7%)	8 (22,9%)
Gesamt	35	2 (2,5%)*	10 (12,4%)	18 (22,2%)	24 (29,6%)	27 (33,3%)

* Prozentangaben beziehen sich auf die 81 Patienten bei denen der T-Status ermittelt werden konnte

Bei 99 Patienten war der Status der regionären Lymphknoten bekannt. 18 dieser Patienten hatten bei Diagnose des Schleimhautmelanoms bereits Metastasen der regionären Lymphknoten (18,2%). Am häufigsten präsentierten sich Patienten mit Sitz des Primärtumors im Gastrointestinal Trakt (37,5%) und am seltensten Patienten mit Sitz des Primärtumors an den Oberen Atemwegen (10,7%) mit regionären Lymphknoten Metastasen bei Diagnose (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: TNM-Klassifikation 2 (n = 116)

Regionäre Lymphknoten			
Lokalisation	Nx	N0	N1-3
GI-Trakt	4	10 (62,5%)	6 (37,5%)
Konjunktiva	0	5 (100%)	0 (0%)
Obere Atemwege	8	25 (89,3%)	3 (10,7%)
Penis	0	6 (75%)	2 (25%)
Vagina	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Vulva	5	30 (83,3%)	6 (16,7%)
Gesamt	17	81 (81,8%)*	18 (18,2%)

* Prozentangaben beziehen sich auf die 99 Patienten bei denen der N-Status ermittelt werden konnte

Bei 107 Patienten konnte der Fernmetastasen Status ermittelt werden. Fünf (4,7%) dieser Patienten zeigten bei Diagnose bereits Fernmetastasen, wobei bei vier dieser fünf Patienten der Primärtumor in den Oberen Atemwegen lag und bei einem im Gastrointestinal Trakt.

Fernmetastasen wurden an folgenden Organen gefunden: Auge, Blase, Haut, Cerebrum, Knochen, Leber, nicht-regionäre Lymphknoten, Lunge, Magen, Milz, Nebenniere, Niere, Pankreas, Peritoneum, Rektum, Schilddrüse und Urethra.

Tabelle 14: TNM-Klassifikation 3 (n = 116)

Fernmetastasen			
Lokalisation	Mx	M0	M1
GI-Trakt	1	18 (94,7%)	1 (5,3%)
Konjunktiva	0	5 (100%)	0 (0%)
Obere Atemwege	5	27 (87,1%)	4 (12,9%)
Penis	0	8 (100%)	0 (0%)
Vagina	0	6 (100%)	0 (0%)
Vulva	3	38 (100%)	0 (0%)
Gesamt	9	102 (95,3%)*	5 (4,7%)

* Prozentangaben beziehen sich auf die 107 Patienten bei denen der M-Status ermittelt werden konnte

1.12.6.3 Resektionsstatus

Im Falle einer Exzision wurde der Resektionsstatus ermittelt. Dabei bedeutete ein R0-Befund eine Resektion ohne Residualtumor, bei einem R1-Befund konnten Tumorzellen in der Randschnittkontrolle nachgewiesen werden. Bei einem Rx-Befund ist nicht nachvollziehbar ob alle Tumorzellen vollständig entfernt wurden. 102 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum operiert. Wobei bei 75,9% postoperativ ein R0- und bei 24,1% ein R1-Status vorlag. Bei 44 Patienten war kein Resektionsstatus bekannt (Rx), diese wurden daher nicht in die Berechnung der Raten eingeschlossen. 41,2% der operierten Patienten erfuhr im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv. Am häufigsten wurden im Randschnitt residuale Tumorzellen bei den Lokalisationen Konjunktiva (50%) und Vagina (100%) gefunden.

Tabelle 15: Resektionsstatus und Lokalrezidiv (n = 102)

Lokalisation	Operation	R0	R1	Rx	Rezidiv
Gesamt	102	44 (75,9%)	14 (24,1%)	44	42 (41,2%)
GI-Trakt	19	7 (70%)	3 (30%)	9	6 (31,6%)
Konjunktiva	3	1 (50%)	1 (50%)	1	1 (33,3%)
Obere Atemwege	26	7 (77,8%)	2 (22,2%)	17	12 (46,2%)
Penis	8	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2	3 (37,5%)
Vagina	6	0 (0%)	2 (100%)	4	4 (66,7%)
Vulva	40	25 (86,2%)	4 (13,8%)	11	16 (40%)

1.12.6.4 Klinisches Staging

Da es derzeit kein separates Staging-System für das Schleimhautmelanom gibt, empfiehlt das U.S. National Institute of Health eine Klassifikation anhand von klinischen Kriterien [34]. Es werden drei Stadien unterschieden:

- I. Lokale Erkrankung
- II. Metastasen der regionären Lymphknoten
- III. Fernmetastasen

Hierbei gleicht das Stadium I den Stadien 0, I und II des klinischem Staging-Systems der AJCC für das maligne Melanom und die Stadien II und III den Stadien III und IV

[61]. Bei 100 Patienten waren die notwendigen Daten, um ein klinisches Staging durchzuführen, vorhanden.

Tabelle 16: Einteilung nach klinischem Stadium in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 100)

Lokalisation	Klinisches Stadium			
	I	II	III	Nicht klassifiziert
GI-Trakt	9 (45%)	6 (30%)	1 (5%)	4
Konjunktiva	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Obere Atemwege	22 (61,1%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)	7
Penis	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	0
Vagina	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0
Vulva	30 (73,2%)	6 (16,7%)	0 (0%)	5
Gesamt	77 (66,4%)	18 (15,5%)	5 (4,3%)	16

1.12.6.5 Hochrisikogruppe

Patienten mit Stadium N1-3 oder Stadium M1 wurden als Hochrisikogruppe definiert. Patienten mit Status N0/M0 wurden analog als Patienten mit niedrigem Risiko eingestuft.

1.13 Statistische Analyse

1.13.1 Verwendete Programme

Alle statistischen Berechnungen, sowie die Abbildungen der Überlebenszeitanalyse, der Berechnung des progressionsfreie Überleben und der Ausfalldiagramme wurden mit JMP 10.0 für Mac ausgeführt. Die Tabellen wurden mit Numbers'09 Version 2.1 (436) für Mac und Microsoft Word für Mac 2011 erstellt, das Literaturverzeichnis mit End Note X5 für Mac. Die Fließdiagramme wurden mit yEd Version 3.10.2 für Mac erstellt.

1.13.2 Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms

Beim malignen Melanom sind diverse Metastasierungswege bekannt. Meier et al definierten vier verschiedene Pathways [110]:

- I. Primärtumor → Satelliten oder in-transit Metastasen → regionäre Lymphknotenmetastasen → Fernmetastasen
- II. Primärtumor → Satelliten oder in-transit Metastasen → Fernmetastasen
- III. Primärtumor → regionäre Lymphknotenmetastasen → Fernmetastasen
- IV. Primärtumor → Fernmetastasen

Nach Analyse der stufenweisen Progression der Erkrankung jedes Patienten wurde ein Modell der Metastasierungswege für das Schleimhautmelanom erstellt (siehe Abschnitt 1.14.1).

1.13.2.1 Berechnung der Zeitintervalle der Metastasierungswege

Anhand des erstellten Modells zum Metastasierungsverhaltens des Schleimhautmelanoms wurden die Zeitintervalle bis zum Auftreten von Metastasen der regionären Lymphknoten und Fernmetastasen berechnet.

Das Zeitintervall bis zum Auftreten von Metastasen der regionären Lymphknoten wurde definiert als Zeit von Diagnosedatum bis zur Diagnose der regionären Lymphknoten

Metastasen, analog wurde die Zeit vom Diagnosedatum bis zur Diagnose von Fernmetastasen als Zeitintervall bis zum Auftreten von Fernmetastasen definiert.

In Abschnitt 1.14.2.3 wurde das Zeitintervall bis zum Auftreten von Fernmetastasen berechnet, unabhängig davon ob zuvor oder zeitgleich Metastasen der regionären Lymphknoten gebildet wurden ($n = 54$). In Abschnitt 1.14.1.2 wurden nur jene Patienten in die Berechnung einbezogen welche zuerst Fernmetastasen entwickelt hatten ($n = 30$). Dies entspricht Pathway II des Modells der Metastasierungswege für das Schleimhautmelanom (siehe 1.14.1).

Berechnet wurden der Mittelwert und der Standardfehler. Außerdem wurden ein Ausfalldiagramm nach der Kaplan-Meier Methode erstellt, anhand dessen der Anteil der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen nach einem, zwei und drei Jahren kalkuliert wurde. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

1.13.2.2 Analyse der Einflussfaktoren für den Metastasierungsmodus

Nach Identifizierung der verschiedenen Metastasierungswege, wurde untersucht bei welchen Tumormerkmalen welcher Metastasierungsweg erfolgte (Sitz des Primärtumors, T-Stadium und Geschlecht). Graphisch wurden die Metastasierungswege in einem Fließdiagramm dargestellt. Für Vergleiche von Raten der diversen Gruppen wurde der Likelihood-Test verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

1.13.2.3 Zielorgane der Fernmetastasierung

Ermittelt wurde der Anteil der Patienten des Gesamtkollektivs, sowie der einzelnen Lokalisationen, welche im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen entwickelt haben. Weiterhin wurden die Zielorgane der ersten Station der Fernmetastasierung und die Zielorgane der Fernmetastasierung im gesamten Beobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs, sowie der einzelnen Lokalisationen und in Abhängigkeit vom gewählten Metastasierungsmuster identifiziert.

1.13.3 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeiten wurden nach der Kaplan-Meier Methode mit dem Programm JMP 10.0 berechnet. Der Zeitraum zwischen Diagnosedatum und Todesdatum wurde als Überlebenszeit definiert. Ist ein Patient im Untersuchungszeitraum vom 10.09.1984 bis zum 22.12.2011 nicht verstorben, wurde der letzte Vitalstatus als Zielereignis gewertet und der jeweilige Patient in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Berechnet wurden das Überleben des Gesamtkollektivs, das Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht, das Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (Gastrointestinal Trakt, Konjunktiva, Obere Atemwege, Penis, Vagina und Vulva), das Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium, das Überleben in Abhängigkeit zuvor definierter Risikogruppen (N1-3 oder M1 = Hochrisikogruppe), das Überleben in Abhängigkeit vom Metastasierungsweg, das Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, sowie das Überleben in Abhängigkeit vom klinischem Stadium. Berechnet wurden jeweils das 2-, 5- und 10-Jahresüberleben, sowie der Mittelwert und der Standardfehler. Gruppenvergleiche wurden mit dem Logrank Test durchgeführt. Ausgehend von einem generellen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde, aufgrund eines möglichen multiplen Test Problems ($n = 7$), eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. P-Wert $< 0,007$ wurden dementsprechend als signifikant bewertet.

1.13.4 Analyse des progressionsfreien Überlebens

Das progressionsfreie Überleben wurde ebenfalls nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Definiert wurde das progressionsfreie Überleben als Zeitraum vom Diagnosedatum bis zum Auftreten eines Zielereignisses. Dieses konnte sein: Lokalrezidiv, Intransitmetastase, Satellitenmetastase, Lymphknotenmetastase, Fernmetastase oder Tod. Zeigte ein Patient im Untersuchungszeitraum vom 10.09.1984 bis zum 22.12.2011 kein Ereignis, wurde der letzte Vitalstatus als Zielereignis gewertet und der jeweilige Patient in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Berechnet wurden das progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs, das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht, das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors, das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium, das progressionsfreie

Überleben in Abhängigkeit zuvor definierter Risikogruppen (N1-3 oder M1 = Hochrisikogruppe), das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Metastasierungsweg, das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus, sowie das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom klinischem Stadium. Berechnet wurden das 2-, 5- und 10-Jahres progressionsfreie Überleben, sowie der Mittelwert und der Standardfehler.

Gruppenvergleiche wurden mit dem Logrank Test durchgeführt. Ausgehend von einem generellen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde, aufgrund eines möglichen multiplen Test Problems ($n = 6$), eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. P-Wert $< 0,008$ wurden dementsprechend als signifikant bewertet.

1.13.5 Lokalrezidive

Berechnet wurde das Zeitintervall vom Datum der Operation bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs. In die Berechnung eingeschlossen wurden alle operierten Patienten mit bekanntem OP-Datum, bekanntem Todesdatum bzw. Datum des letzten Vitalstatus, sowie Datum des ersten Lokalrezidivs.

Es wurde ein Ausfalldiagramm anhand der Kaplan-Meier Methode erstellt. Erfuhr ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums postoperativ kein Lokalrezidiv wurde das Todesdatum bzw. der letzte Vitalstatus als Zielereignis gewertet und dieser Patient in den Berechnungen zensiert. Aus diesem Ausfalldiagramm wurde der Mittelwert des Zeitintervalls Operationsdatum bis Datum des Lokalrezidivs mit Standardfehler abgeleitet, sowie der Anteil der Patienten mit Lokalrezidiv nach einem, zwei und fünf Jahren ermittelt. Daraufhin wurden diverse Gruppen erstellt, welche anhand des Logrank Tests verglichen wurden. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Folgende Gruppenvergleiche wurden durchgeführt: Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs des Gesamtkollektivs, in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege, Konjunktiva, Penis, Vagina und Vulva), in Abhängigkeit vom T-Stadium (Tis, T1, T2, T3 und T4), in Abhängigkeit vom gewählten Metastasierungsweg (siehe Modell der Metastasierungswege für das Schleimhautmelanom Abschnitt 1.14.1) und in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

(Stadium I, Stadium II und Stadium III). Zusätzlich wurde das Zeitintervall von Diagnose des Lokalrezidivs bis zum Auftreten einer Fernmetastase kalkuliert.

Ergebnisse

Im Rahmen der retrospektiven Studie untersuchten wir zunächst das Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms. Daraufhin wurden die Überlebenszeit, sowie das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit bestimmter Risikokonstellationen kalkuliert. Zuletzt eruierten wir Risikofaktoren für die Ausbildung von Lokalrezidiven.

1.14 Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms

1.14.1 Modell der Metastasierungswege

Beim Schleimhautmelanom konnten analog zu den Metastasierungswegen des malignen Melanoms (siehe Abschnitt 1.13.2) folgende Metastasierungswege (Pathways) identifiziert werden:

- I. Primärtumor → Regionäre Lymphknotenmetastasen → Fernmetastasen
- II. Primärtumor → Fernmetastasen

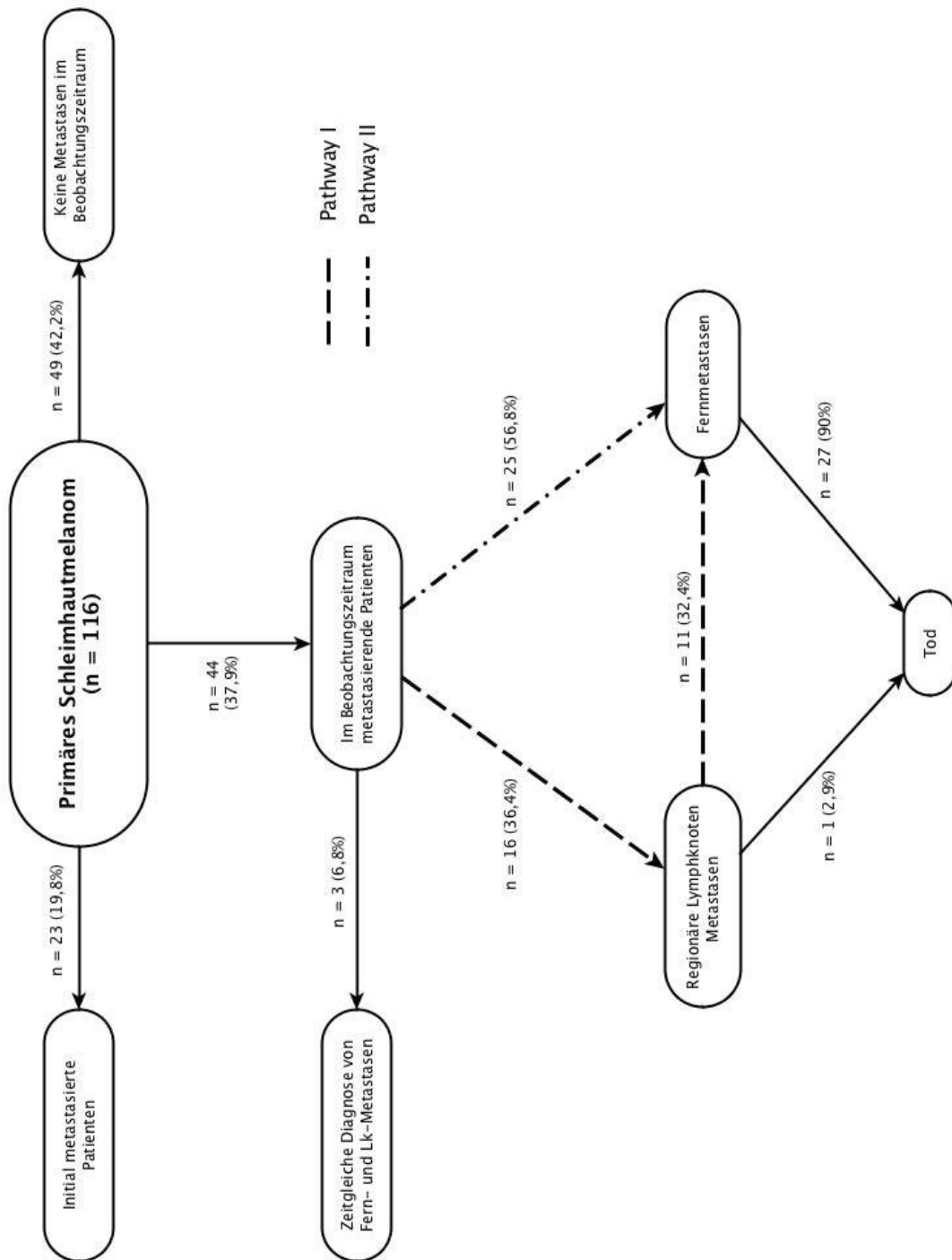


Abbildung 4: Überblick über Metastasierungswege des Schleimhautmelanoms

1.14.1.1 Pathway I

In dieser Studie bildeten 34 (29,3% des Gesamtkollektivs) Patienten zunächst regionäre Lymphknotenmetastasen aus. 18 (52,9%) dieser Patienten zeigten bei Diagnose bereits regionäre Lymphknotenmetastasen. Diese Patienten gingen nicht in die Berechnung der Zeitintervalle ein. Bei Patienten mit N0-Status bei Diagnose (n = 16) kam es durchschnittlich nach 20,1 Monaten zu regionären Lymphknotenmetastasen. Der Standardfehler lag hier bei 4,3 Monaten (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Tabelle 17).

11 (32,4%) Patienten bildeten im Anschluss Fernmetastasen aus. Der Mittelwert für dieses Zeitintervall lag bei 10,2 Monaten mit einem Standardfehler von 2,4 Monaten.

9 dieser 11 Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum. Hier lag der Mittelwert bei 14,6 Monaten mit einem Standardfehler von 6,1 Monaten.

Fünf der Patienten bildeten keine Fernmetastasen aus. Einer dieser fünf Patienten verstarb 15,5 Monate nach Diagnose der regionären Lymphknotenmetastasen.

4 (11,8%) Patienten erfuhren nach Diagnose der regionären Lymphknotenmetastase im Beobachtungszeitraum keinen Progress.

Der Mittelwert des Zeitintervalls von Diagnose bis zum Tod lag bei 55 Monaten mit einem Standardfehler von 9,5 Monaten. 6 Patienten sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben und wurden daher in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Tabelle 17: Mittelwerte in Monaten des Pathway I

Zeitintervall	Mittelwert	Std.-Fehler
Diagnose bis reg. Lk-Met. (n = 16)	20,1	4,3
Reg. Lk-Met. bis Fernmet. (n = 11)	10,2	2,4
Diagnose bis Fernmet (n = 11)	33,5	6,7
Fernmet. bis Tod (n = 11)	14,6	6,1
Diagnose bis Tod (n = 16)	55,0	9,5

1.14.1.2 Pathway II

Im Beobachtungszeitraum traten bei 30 (25,9%) Patienten primär Fernmetastasen auf. Bei fünf dieser Patienten waren bereits bei Diagnose Fernmetastasen nachzuweisen, wobei vier Patienten der Lokalisation Obere Atemwege und ein Patient der Lokalisation Gastrointestinal Trakt zugeordnet werden konnte. Diese fünf Patienten gingen nicht in die Berechnung der Zeitintervalle ein.

Durchschnittlich bildeten diese 25 Patienten nach 21 Monaten Fernmetastasen aus. Der Standardfehler lag bei 4,3 Monaten.

Zwei der Patienten bildeten im Untersuchungszeitraum sekundär Metastasen der regionären Lymphknoten aus. Hier liegt der Mittelwert bei 3,6 Monaten mit einem Standardfehler von 0,8 Monaten. Beide Patienten verstarben letztlich im Beobachtungszeitraum. Durchschnittlich verstarben diese 29,2 Monate nach Diagnose der regionären Lymphknotenmetastasen (Standardfehler 22 Monate).

23 Patienten bildeten im Beobachtungszeitraum keine regionären Lymphknotenmetastasen aus. 16 dieser Patienten verstarben. Der Mittelwert des Intervalls von Nachweis der ersten Fernmetastasen bis zum Tod liegt bei 24,5 Monaten mit einem Standardfehler von 5,8 Monaten. Sieben dieser 23 Patienten sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben und wurden in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Der Mittelwert des Zeitintervalls von Diagnose bis zum Tod lag bei 55,9 Monaten mit einem Standardfehler von 11,2 Monaten. 7 Patienten sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben und wurden daher in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Tabelle 18: Mittelwerte in Monaten des Pathway II

Zeitintervall	Mittelwert	Std.-Fehler
Diagnose bis Fernmet. (n = 25)	21,0	4,3
Fernmet. bis reg. Lk-Met. (n = 2)	3,6	0,8
Reg. Lk-Met. bis Tod (n = 2)	29,2	22,0
Diagnose bis Tod (n = 25)	55,9	11,2
Fernmet. bis Tod (n = 25)	22,8	6,0

1.14.1.3 Pathway in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors

Abhängig vom Sitz des Primärtumors unterschieden sich die Raten für die Pathways I und II. Schleimhautmelanome der Konjunktiva verfolgten bevorzugt Pathway I (60%). Keiner dieser Patienten verfolgte Pathway II. Schleimhautmelanome der Oberen Atemwege wählten häufig Pathway II (44,1%). Ähnliche Raten bezüglich der Pathways I und II wiesen Schleimhautmelanome des Gastrointestinal Trakts (40% und 35%) und der Vagina (33,3% und 33,3%) auf. Bei Sitz des Schleimhautmelanoms an Penis oder Vulva kam es meist (62,5% und 60%) zu keinen Metastasen. Wurden Metastasen ausgebildet wurde gehäuft Pathway I gewählt (37,5% und 25%).

Tabelle 19: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 113)

Lokalisation	Pathway I	Pathway II	Keine Metastasen
GI-Trakt	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)
Konjunktiva	3 (60%)	0 (0%)	2 (40%)
Obere Atemwege	8 (23,5%)	15 (44,1%)	11 (32,4%)
Penis	3 (37,5%)	0 (0%)	5 (62,5%)
Vagina	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
Vulva	10 (25%)	6 (15%)	24 (60%)

Drei Patienten bildeten simultan regionäre Lymphknoten- und Fernmetastasen aus und konnten somit keinem der Pathways sicher zugeordnet werden. Diese Patienten wurden daher nicht in die Berechnungen eingeschlossen. Zwei dieser drei Patienten können der Lokalisation Obere Atemwege und einer der Lokalisation Vulva zugeordnet werden. Es konnte ein signifikanter Unterschied für die Wahl des Pathways in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors nachgewiesen werden (P-Wert im Likelihood-Quotienten Test = 0,02).

1.14.1.4 Pathway in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bei Schleimhautmelanomen mit einer Tumordicke < 1mm (Tis und T1) wurden im Beobachtungszeitraum weder Metastasen der regionären Lymphknoten, noch Fernmetastasen detektiert. Bildeten T2-Tumore Metastasen aus (ca. 30%), wurde bevorzugt Pathway I verfolgt (80%). T3-Tumore wählten zu 41,7% Pathway I, genauso

häufig bildeten sie keine Metastasen aus, seltener wurde hier Pathway II verfolgt. Schleimhautmelanome mit einer Tumordicke > 4mm (T4) wählten zu 42,3% Pathway II, weniger häufig Pathway I (34,6%) und seltener bildeten sie keine Metastasen aus (23,1%).

Tabelle 20: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 79)

T-Stadium	Pathway I	Pathway II	Keine Metastasen
Tis	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
T1	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
T2	4 (23,5%)	1 (5,9%)	12 (70,6%)
T3	10 (41,7%)	4 (16,7%)	10 (41,7%)
T4	9 (34,6%)	11 (42,3%)	6 (23,1%)

Zwei Patienten konnten keinem der Pathways zugeordnet werden, da simultan Metastasen der regionären Lymphknoten sowie Fernmetastasen diagnostiziert wurden. Aus diesem Grund wurden diese nicht in die Berechnungen eingeschlossen. Bei einem dieser beiden Patienten lag ein T2- und bei dem anderen ein T4-Stadium vor. Es konnte ein signifikanter Unterschied für die Wahl des Pathways in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors nachgewiesen werden (P-Wert im Likelihood-Quotienten Test = 0,0001).

1.14.1.5 Pathway in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Wahl des Pathways in Abhängigkeit vom Geschlecht identifiziert werden. Ein Trend ist jedoch erkennbar. Frauen scheinen häufiger keine Metastasen zu entwickeln. Bei den Männern hingegen ist kein Muster festzustellen.

Tabelle 21: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom Geschlecht (n = 113)

Geschlecht	Pathway I	Pathway II	Keine Metastasen
Frauen	25 (29,7%)	18 (16%)	41 (48,8%)
Männer	9 (31%)	12 (41,4%)	8 (27,6%)

84 Frauen und 29 Männer gingen in die Berechnung ein. Drei der Patienten konnten keinem der Pathways zugeordnet werden, da simultan Metastasen der regionären

Lymphknoten sowie Fernmetastasen diagnostiziert wurden. Zwei dieser Patienten waren männlich und ein Patient war weiblich. Der P-Wert im Likelihood-Quotienten Test lag bei 0,07.

1.14.2 Zielorgane der Fernmetastasierung

Von den 116 ausgewerteten Patienten wiesen 54 Patienten im Verlauf Fernmetastasen auf. Mit 66,7%, 65% und 61% war der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen bei den Lokalisationen Vagina, Gastrointestinal Trakt und Obere Atemwege am größten. Seltener bildeten Patienten mit Sitz des Primärtumors an Vulva, Penis und Konjunktiva Fernmetastasen aus (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen (n = 116)

Lokalisation	Patienten mit Fernmet.	Patienten insgesamt
Gastrointestinal Trakt	13 (65%)	20
Konjunktiva	1 (20%)	5
Obere Atemwege	22 (61%)	36
Penis	2 (25%)	8
Vagina	4 (66,7%)	6
Vulva	12 (29,3%)	41
Gesamt	54 (46,6%)	116

1.14.2.1 Erste Station der Fernmetastasierung

Es wurden 12 verschiedene Organe als erste Station der Fernmetastasierung für das Schleimhautmelanom identifiziert. Am häufigsten wurde in Lunge, Leber und nicht-regionäre Lymphknoten metastasiert (28,6%, 14,3% und 9,5%). Die Raten für die anderen Zielorgane sind vergleichbar niedrig (2,4% - 4,8%).

Bei 12 Patienten konnte die Lokalisation der Fernmetastase nicht ermittelt werden. Hiervon saß der Primärtumor bei drei Patienten im Gastrointestinal Trakt, bei einem an der Konjunktiva, bei 7 in den Oberen Atemwegen und bei einem an der Vulva.

Wurden Fernmetastasen an mehr als einer Lokalisation gefunden, wurden diese Patienten als disseminiert metastasierte Patienten deklariert. Bei Erstdiagnose einer

Fernmetastasierung waren bereits 21,4% der Patienten primär disseminiert metastasiert, im Verlauf entwickelten weitere 13 Patienten ein disseminiertes Metastasierungsmuster (39,4% der Patienten mit primär singulärem Metastasierungsort).

Tabelle 23: Zielorgane der ersten Station der Fernmetastasierung Teil 1 (n = 42)

Lokalisation	Anzahl	GI-Trakt	Konjunktiva	Obere Atemwege
Lunge	12 (28,6%)	3 (30%)	0 (0%)	5 (33,3%)
Disseminiert (>1 Lokalisation)	9 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)
Leber	6 (14,3%)	2 (20%)	0 (0%)	4 (26,7%)
Nicht-regionäre Lymphknoten	4 (9,5%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Hirn	2 (4,8)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Auge	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)
Harnblase	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Knochen	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)
Magen	1 (2,4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Milz	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)
Nebenniere	1 (2,4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Niere	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)
Peritoneum	1 (2,4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Urethra	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gesamt	42 (100%)	10 (100%)	0 (100%)	15 (100%)

Tabelle 24: Zielorgane der ersten Station der Fernmetastasierung Teil 2 (n = 42)

Lokalisation	Penis	Vagina	Vulva
Lunge	0 (0%)	0 (0%)	4 (36,4%)
Disseminiert (>1 Lokalisation)	1 (50%)	4 (100%)	2 (18,2%)
Leber	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nicht-regionäre Lymphknoten	1 (50%)	0 (0%)	2 (18,2%)
Hirn	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Auge	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Harnblase	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Knochen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Magen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Milz	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nebenniere	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Niere	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Peritoneum	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Urethra	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Gesamt	2 (100%)	4 (100%)	11 (100%)

1.14.2.2 Stationen der Fernmetastasierung insgesamt

Insgesamt wurden beim Gesamtkollektiv von n=116 Patienten im Beobachtungszeitraum in 90 Organen Fernmetastasen detektiert. Anders als im Abschnitt 1.14.2.1 wurden hier alle Stationen der Fernmetastasierung eines Patienten miteinbezogen. Hatte beispielsweise ein Patient im Verlauf mehr als eine Fernmetastase, so wurden alle Zielorgane der Fernmetastasierung einzeln notiert (siehe Abbildung 5, Tabelle 25 und Tabelle 26).

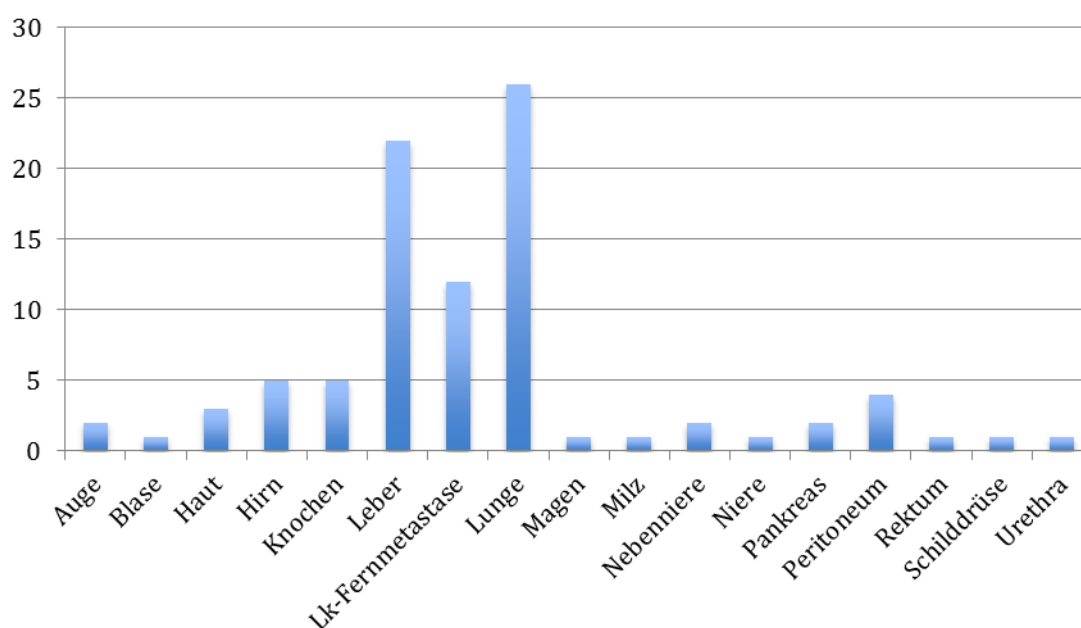


Abbildung 5: Zielorgane der Fernmetastasierung (n = 42 Patienten)

Am häufigsten wurden Lunge, Leber und nicht-regionäre Lymphknoten befallen (28,9%, 24,44% und 13,3%). Selten wurde auch in Haut, Hirn, Knochen und Peritoneum metastasiert (3,3%, 5,6%, 5,6% und 4,4%). Die Raten für die Zielorgane Auge, Blase, Magen, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Rektum, Schilddrüse und Urethra sind vergleichbar niedrig (1,1% - 2,2%).

Tabelle 25: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt Teil 1 (n = 42 Patienten)

Metastase	Gesamtkollektiv	GI-Trakt	Konjunktiva	Obere Atemwege
Auge	2 (2,2%)	0 (0%)	0	2 (5,6%)
Blase	1 (1,1%)	0 (0%)	0	0 (0%)
Haut	3 (3,3%)	0 (0%)	0	1 (2,8%)
Hirn	5 (5,6%)	1 (7,7%)	0	2 (5,6%)
Knochen	5 (5,6%)	0 (0%)	0	4 (11,1%)
Leber	22 (24,4%)	3 (23,1%)	0	9 (25%)
Nicht-regionäre Lymphknoten	12 (13,3%)	1 (7,7%)	0	3 (8,3%)
Lunge	26 (28,9%)	3 (23,1%)	0	11 (30,6%)
Magen	1 (1,1%)	1 (7,7%)	0	0 (0%)
Milz	1 (1,1%)	0 (0%)	0	1 (2,8%)

Ergebnisse

Nebenniere	2 (2,2%)	1 (7,7%)	0	0 (0%)
Niere	1 (1,1%)	0 (0%)	0	1 (2,8%)
Pankreas	2 (2,2%)	0 (0%)	0	1 (2,8%)
Peritoneum	4 (4,4%)	2 (15,4%)	0	1 (2,8%)
Rektum	1 (1,1%)	0 (0%)	0	0 (0%)
Schilddrüse	1 (1,1%)	1 (7,7%)	0	0 (0%)
Urethra	1 (1,1%)	0 (0%)	0	0 (0%)
Gesamt	90 (100%)	13 (100%)	0 (100%)	36 (100%)

Tabelle 26: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt Teil 2 (n = 42 Patienten)

Metastase	Penis	Vagina	Vulva
Auge	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Blase	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)
Haut	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,4%)
Hirn	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,4%)
Knochen	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)
Leber	0 (0%)	4 (36,4%)	6 (22,2%)
Nicht-regionäre Lymphknoten	2 (66,7%)	1 (9,1%)	5 (18,5%)
Lunge	0 (0%)	3 (27,3%)	9 (33,3%)
Magen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Milz	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nebenniere	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
Niere	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pankreas	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
Peritoneum	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Rektum	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
Schilddrüse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Urethra	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)
Gesamt	3 (100%)	11 (100%)	27 (100%)

Bei Patienten welche dem Metastasierungsmodus von Pathway I folgten wurden am häufigsten Fernmetastasen in Leber (21,1%), nicht-regionären Lymphknoten (21,1%) und Lunge (18,4%) detektiert. Folgten Patienten dem Metastasierungsmodus von

Pathway II kam es häufiger zu Metastasen in Lunge (32,7%) und Leber (28,6%), seltener in nicht-regionären Lymphknoten (8,2%) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt in Abhängigkeit des Pathway (n = 42 Patienten)

Metastase	Pathway I	Pathway II
Auge	0 (0%)	2 (4,1%)
Blase	0 (0%)	1 (2%)
Haut	1 (2,6%)	2 (4,1%)
Hirn	3 (7,9%)	2 (4,1%)
Knochen	1 (2,6%)	4 (8,2%)
Leber	8 (21,1%)	14 (28,6%)
Nicht-regionäre Lymphknoten	8 (21,1%)	4 (8,2%)
Lunge	7 (18,4%)	16 (32,7%)
Magen	1 (2,6%)	0 (0%)
Milz	1 (2,6%)	0 (0%)
Nebenniere	2 (5,3%)	0 (0%)
Niere	1 (2,6%)	0 (0%)
Pankreas	2 (5,3%)	0 (0%)
Peritoneum	3 (7,9%)	1 (2%)
Rektum	0 (0%)	1 (2%)
Schilddrüse	0 (0%)	1 (2%)
Urethra	0 (0%)	1 (2%)
Gesamt	38 (100%)	49 (100%)

1.14.2.3 Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen

Im folgenden wurde das Zeitintervall bis zum Auftreten von Fernmetastasen unabhängig vom gewählten Pathway berechnet. Bei 54 (46,6%) der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zur Ausbildung von Fernmetastasen. Fünf dieser Patienten wiesen bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf, weitere 10 Patienten bereits Metastasen der regionären Lymphknoten. Diese 15 Patienten gingen nicht in die Berechnung des Zeitintervalls ein. Bei Patienten mit N0/M0-Status bei Diagnose (n = 39) wurden durchschnittlich nach 23,2 Monaten Fernmetastasen detektiert. Der Standardfehler lag bei 3,5.

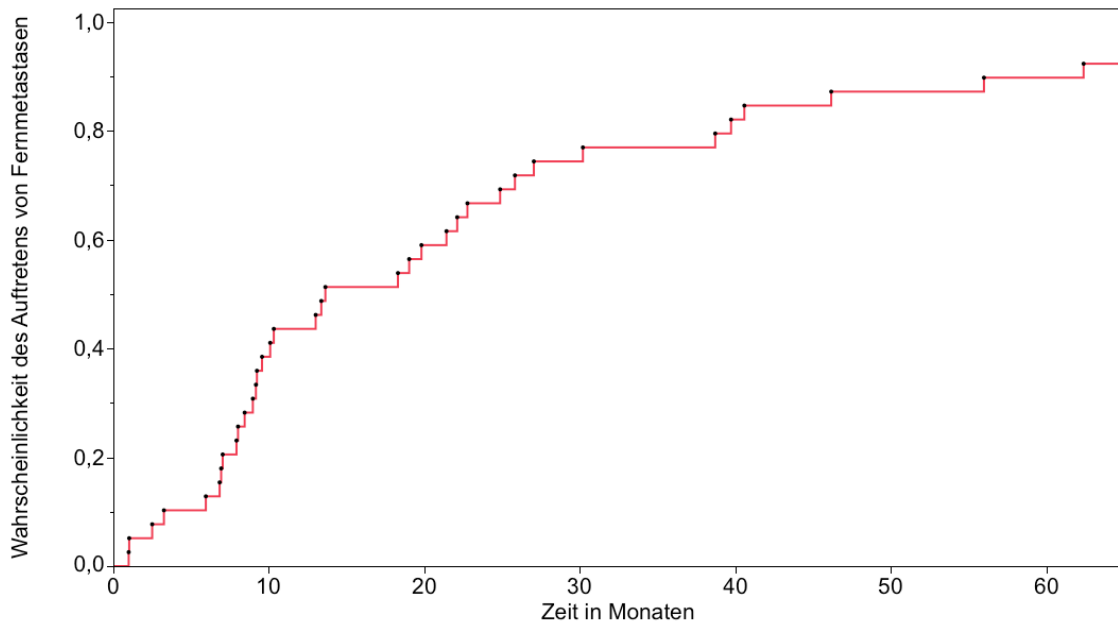


Abbildung 6: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (n = 42 Patienten)

Nach einem Jahr hatten 43,6% der Patienten, welche im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen entwickelten, Fernmetastasen ausgebildet. Nach zwei Jahren waren dies bereits 66,7% und nach fünf Jahren 89,7%.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors nachgewiesen werden, ein Trend ist jedoch erkennbar (P-Wert = 0,3).

Tabelle 28: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Monaten (n = 42 Patienten)

Lokalisation	Anzahl (n)	Mittelwert (in Monaten)	Std.-Fehler (in Monaten)	Min. (in Monaten)	Max. (in Monaten)
GI-Trakt	8	16,8	6,1	1	46,2
Konjunktiva	1	62,4	*	62,4	62,4
Obere Atemwege	16	23	5,4	1	78
Penis	1	22,1	*	22,1	22,1
Vagina	3	9,7	1,9	6,8	13,4
Vulva	10	29	8,6	8	89
Gesamt	39	23,2	3,5	1	89

* Berechnung nicht möglich, da nur ein Patient mit dieser Lokalisation vorhanden

1.15 Überlebenszeiten

1.15.1 Überleben des Gesamtkollektivs

Der Stichprobenumfang bei dieser Berechnung betrug 116 Patienten. 49 dieser Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Nicht verstorbene Patienten gingen zensiert in die Berechnung nach Kaplan-Meier ein. Durchschnittlich verstarben Patienten mit der Diagnose Schleimhautmelanom nach 93,3 Monaten. Nach fünf Jahren waren bereits fast die Hälfte der Patienten verstorben (5-Jahresüberlebensrate 55,8%) (siehe Abbildung 7 und Tabelle 29).

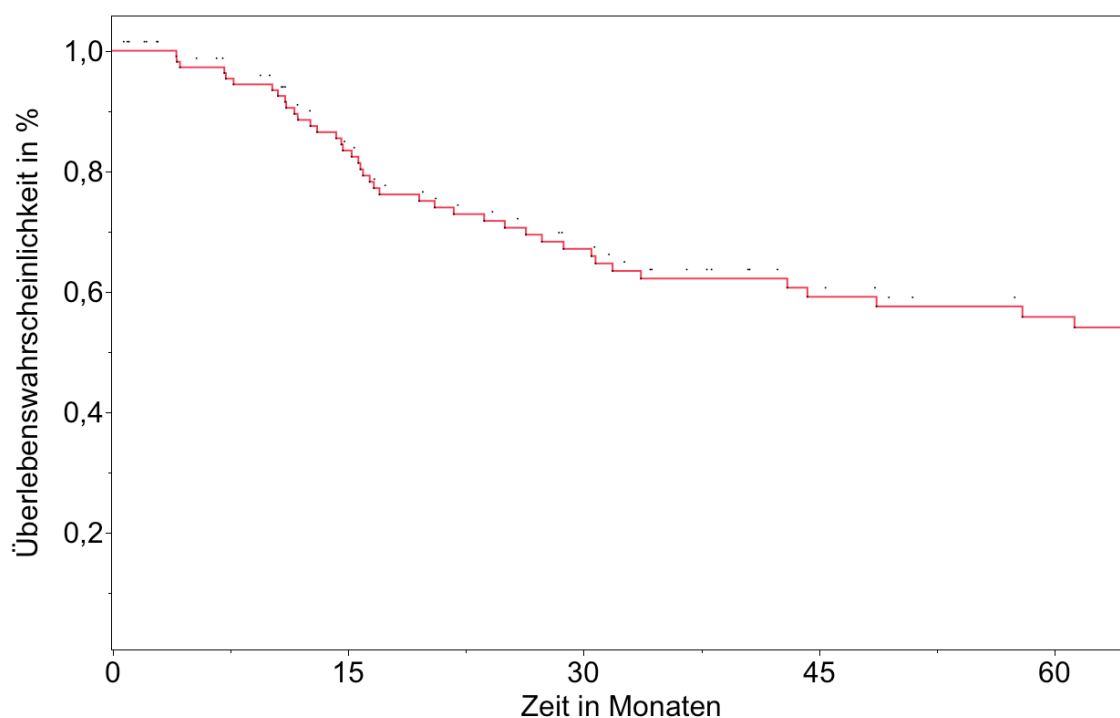


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier (n = 116) [111]

Tabelle 29: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs (n = 116)

Mittelwert	93,3 Monate
Standardfehler	9 Monate
2-Jahres Überleben	71,7 %
5-Jahres Überleben	55,8 %
10-Jahres Überleben	38,3 %

1.15.2 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Geschlecht

Im Vergleich der beiden Gruppen Weiblich (n = 85) und Männlich (n = 31) konnte kein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Überleben gezeigt werden. Ein Trend ist jedoch erkennbar. 16 männliche und 51 weibliche Patienten sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben und gingen zensiert in die Berechnung ein. Der Logrank-Test der Gruppenvergleiche ergab einen P-Wert von 0,3. Die durchschnittliche Überlebenszeit der weiblichen Patienten ist mit einem Mittelwert von 99,3 Monaten höher als das der männlichen Patienten mit 50,4 Monaten. Gleiches gilt für die 5-Jahresüberlebensraten (59,4% vs. 46,1%).

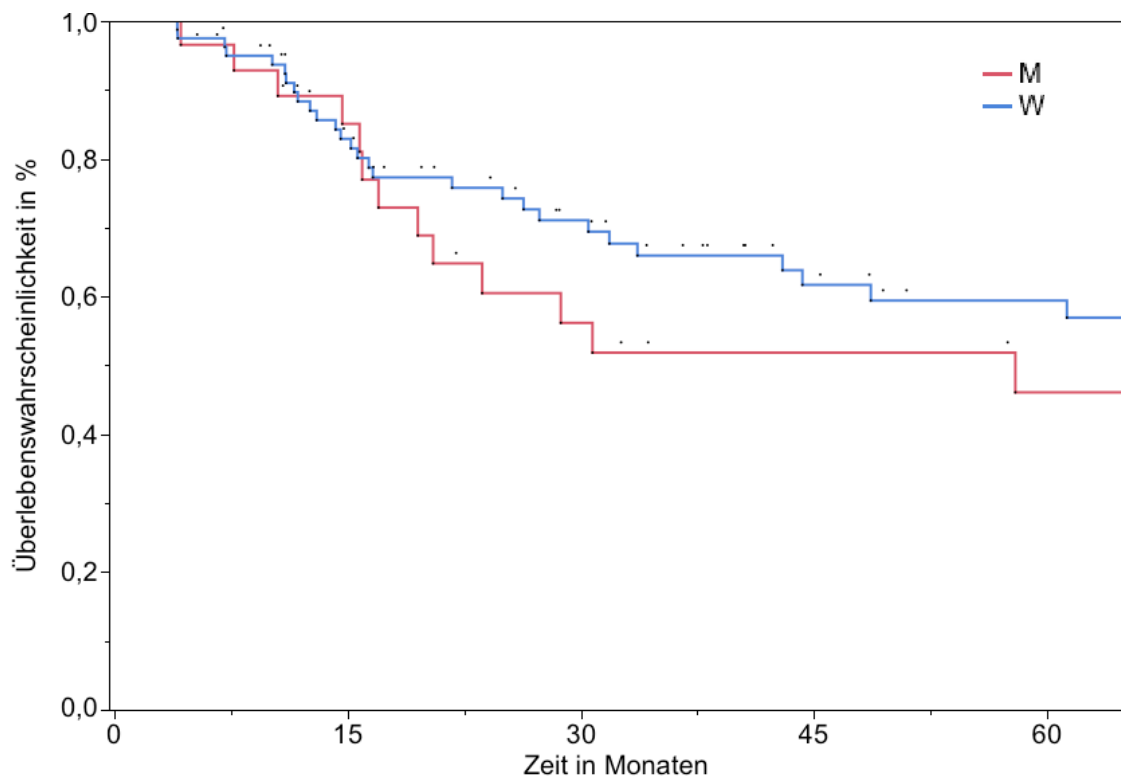


Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse nach Geschlecht (n = 116)

Tabelle 30: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Geschlecht (n = 116)

	Weiblich	Männlich
Mittelwert	99,3 Monate	50,4 Monate
Standardfehler	10,6 Monate	6,8 Monate
2-Jahres Überleben	75,8 %	60,5 %
5-Jahres Überleben	59,4 %	46,1 %
10-Jahres Überleben	42,5 %	23,1 %

1.15.3 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Sitz des Primärtumors

Das Patientenkollektiv wurde in die Gruppen Gastrointestinal Trakt (n = 20), Konjunktiva (n = 5), Obere Atemwege (n = 36), Penis (n = 8), Vagina (n = 6) und Vulva (n = 41) eingeteilt. Anhand der Kaplan-Meier Methode wurden die Überlebenszeiten der verschiedenen Körperregionen miteinander verglichen. 67 (Gastrointestinal Trakt: 7, Konjunktiva: 3, Obere Atemwege:16, Penis:7, Vagina: 4, Vulva: 30) Patienten sind im Beobachtungszeitraum nicht verstorben und gingen zensiert in die Berechnung ein. Der P-Wert im Vergleich aller Körperregionen ist mit 0,0004 im Logrank-Test signifikant. Zusätzlich wurden die drei Gruppen mit den größten Fallzahlen (Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vulva) mit dem Logrank Test verglichen und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 9). Der P-Wert im Logrank-Test im Vergleich dieser drei Gruppen lag bei 0,0001.

Tabelle 31: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Körperregion Teil I (n = 116)

Lokalisation	Mittelwert (in Monaten)	Std.-Fehler (in Monaten)
GI-Trakt	38,5	9,2
Konjunktiva	58,7	15,6
Obere Atemwege	46,5	6
Penis	30,8	*
Vagina	11,5	0,4
Vulva	133,3	13,9

* von der Lokalisation Penis ist nur ein Patient im Untersuchungszeitraum verstorben, deshalb konnte auch keine Standardfehler und auch kein Median berechnet werden

Tabelle 32: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Körperregion Teil II (n = 116)

Lokalisation	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
GI-Trakt	47,4	24,4	0
Konjunktiva	75	75	0
Obere Atemwege	59	40,6	21,3
Penis	100	83,3	83,3
Vagina	53,3	N/A	N/A
Vulva	91,2	78,6	64,5

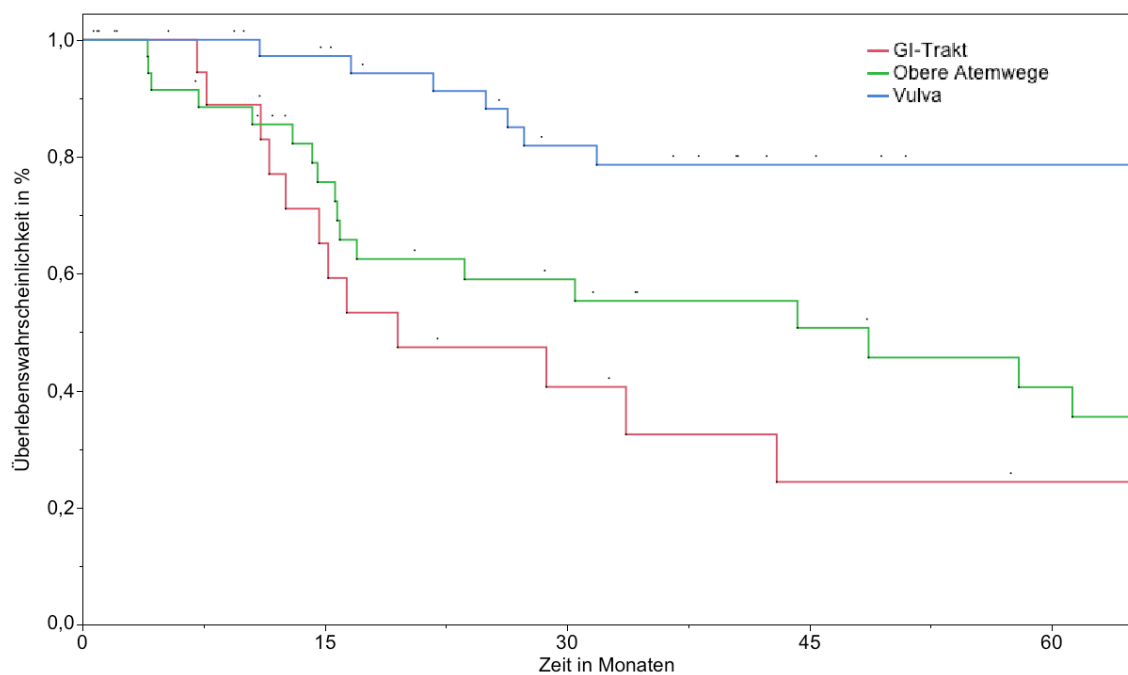


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse nach Körperregion der Körperregionen Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vulva (n = 116) [111]

1.15.3.1 Vergleich der Überlebenszeitanalyse von Vulva und Non-Vulva

Nach Analyse der Überlebenszeiten der einzelnen Lokalisationen schien die Lokalisation Vulva, gegenüber allen anderen Lokalisationen, mit einem deutlich längerem Überleben verbunden zu sein (Mittelwert Vulva 133,3 Monate vs. Mittelwert Non-Vulva Lokalisationen < 100 Monate). Deshalb wurden nun in einer separaten Analyse die Überlebenszeiten aller Vulva Fälle gegen alle Non-Vulva Fälle

aufgetragen. Der P-Wert im Logrank-Test im Vergleich der Überlebenszeiten der Vulva- und Non-Vulva-Patienten lag bei 0,0006.

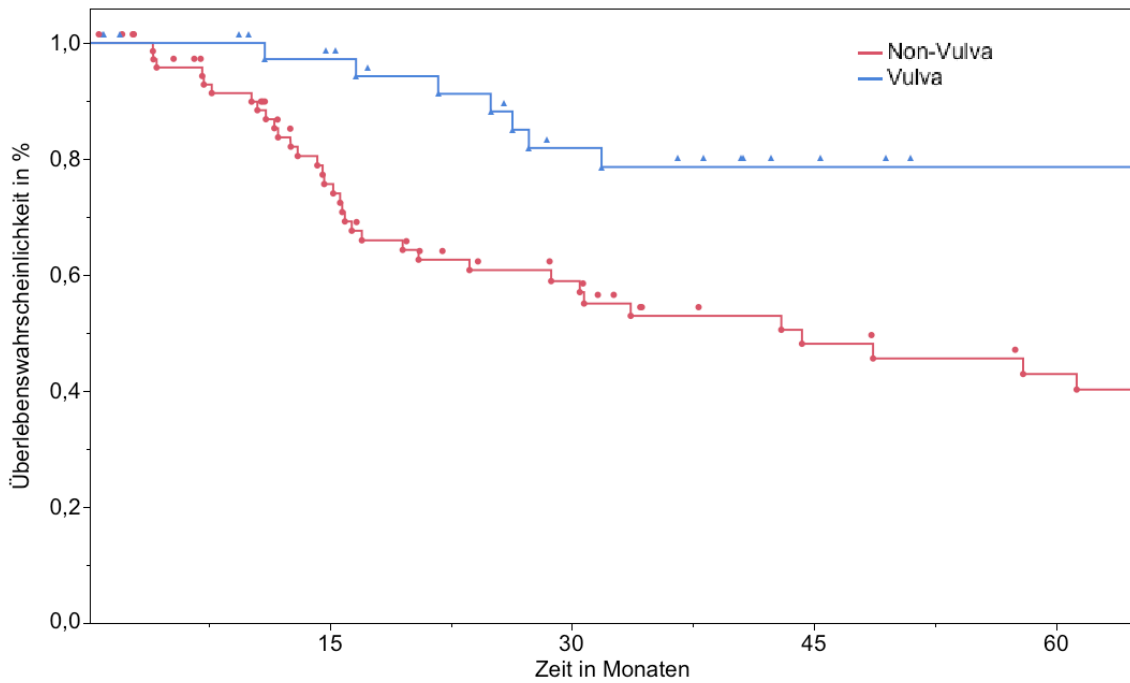


Abbildung 10: Vergleich der Überlebenszeitanalyse von Vulva und Non-Vulva (n = 116) [111]

Tabelle 33: Ergebnisse des Vergleichs der Überlebenszeitanalysen von Vulva und Non-Vulva (n = 116)

	Vulva	Non-Vulva
Mittelwert (in Monaten)	133,3	50,8
Standardfehler (in Monaten)	13,9	4,9
2-JÜ (%)	91,2	60,5
5-JÜ (%)	78,6	42,9
10-JÜ (%)	64,5	22,3

1.15.4 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Diagnose

Anhand der TNM-Klassifikation des AJCC [61] wurden die 116 Patienten in die Gruppen Tis (n = 2), T1 (n = 10), T2 (n = 18), T3 (n = 24), T4 (n = 27) eingeteilt (siehe Abschnitt 1.12.6.2). Die 35 als Tx klassifizierten Patienten gingen nicht in die Berechnung ein.

Von den Gruppen Tis und T1 konnten keine Mittelwerte berechnet werden, da kein Patient dieser Gruppen im Untersuchungszeitraum verstorben ist und somit alle Patienten als zensiert in die Berechnung nach Kaplan-Meier eingingen.

Abbildung 11 stellt graphisch die Berechnung nach Kaplan-Meier dar. Da die 2-, 5- und 10-Jahresüberlebenszeiten der beiden Gruppen Tis und T1 identisch sind, überlagern sich die jeweiligen Kurven.

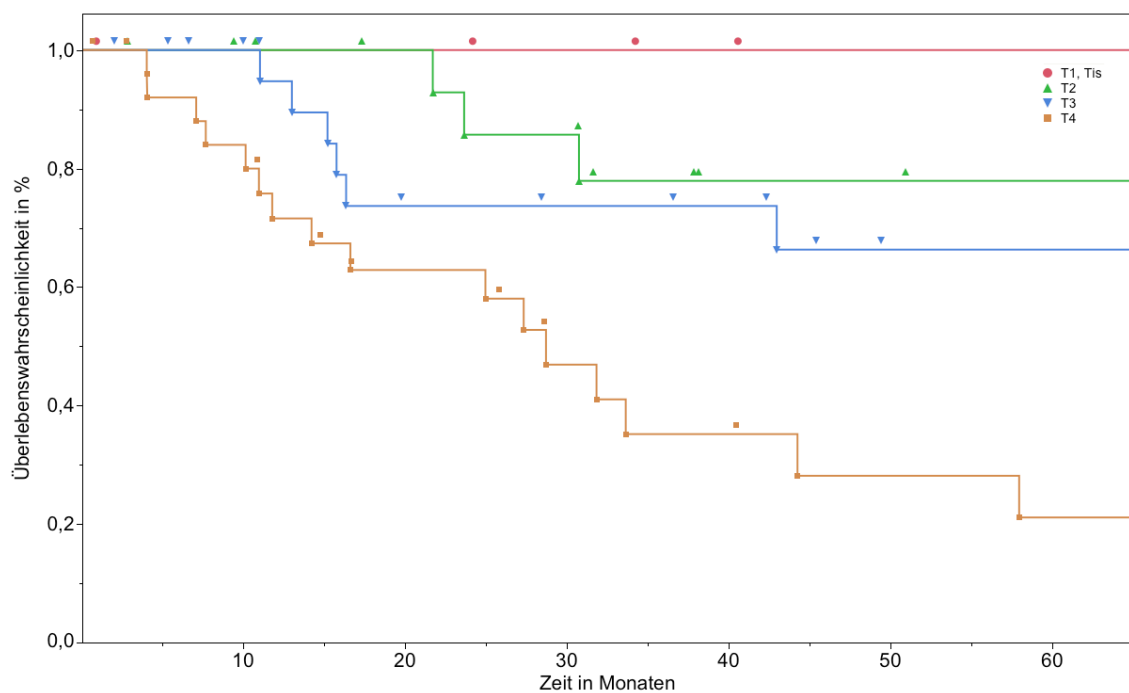


Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 81) [111]

Der P-Wert im Logrank der Gruppenvergleiche lag bei $<0,0001$. Mit steigendem T-Stadium fallen die 5-Jahresüberlebenszeiten. So weisen Tis- und T1-Tumore 5-Jahresüberlebensraten von 100% auf, T2-Tumore von 77,9%, T3-Tumore von 66,3% und T4-Tumore von 21,1%.

Tabelle 34: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach T-Stadium Teil I (n = 81)

T-Stadium	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
Tis	*	*
T1	*	*
T2	118,3	15,5
T3	35,4	3,2
T4	36,5	6,4

* keiner dieser Patienten ist im Beobachtungszeitraum verstorben. Somit konnten weder Mittelwert noch Standardfehler berechnet werden

Tabelle 35: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach T-Stadium Teil II (n = 81)

T-Stadium	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
Tis	100	100	100
T1	100	100	100
T2	85,7	77,9	77,9
T3	73,7	66,3	66,3
T4	62,9	21,1	N/A*

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 10-JÜ zu berechnen

1.15.5 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Resektionsstatus

Bei 58 Patienten konnte der Resektionsstatus ermittelt werden. Diese 58 Patienten wurden in die Gruppen R0 und R1 eingeteilt. Bei 44 dieser Patienten lag ein R0-Status und bei 14 ein R1-Status vor. Der P-Wert im Logrank-Test im Vergleich der Überlebenszeiten der R0- und R1-Patienten lag bei 0,049.

Durchschnittlich überlebten Patienten mit einer R0-Resektion (104,1 Monate) 60 Monate länger, als Patienten mit einer R1-Resektion (44 Monate). Nach fünf Jahren waren 28,7% der Patienten mit R0-Resektion und 47,6% der Patienten mit R1-Resektion verstorben (siehe Tabelle 36, Tabelle 37 und Abbildung 12).

Tabelle 36: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus Teil I (n = 58)

Resektionsstatus	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
R0	104,1	10,6
R1	44	10,1

Tabelle 37: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus Teil II (n = 58)

Resektionsstatus	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
R0	83,4	71,3	61,1
R1	62,9	52,4	39,3

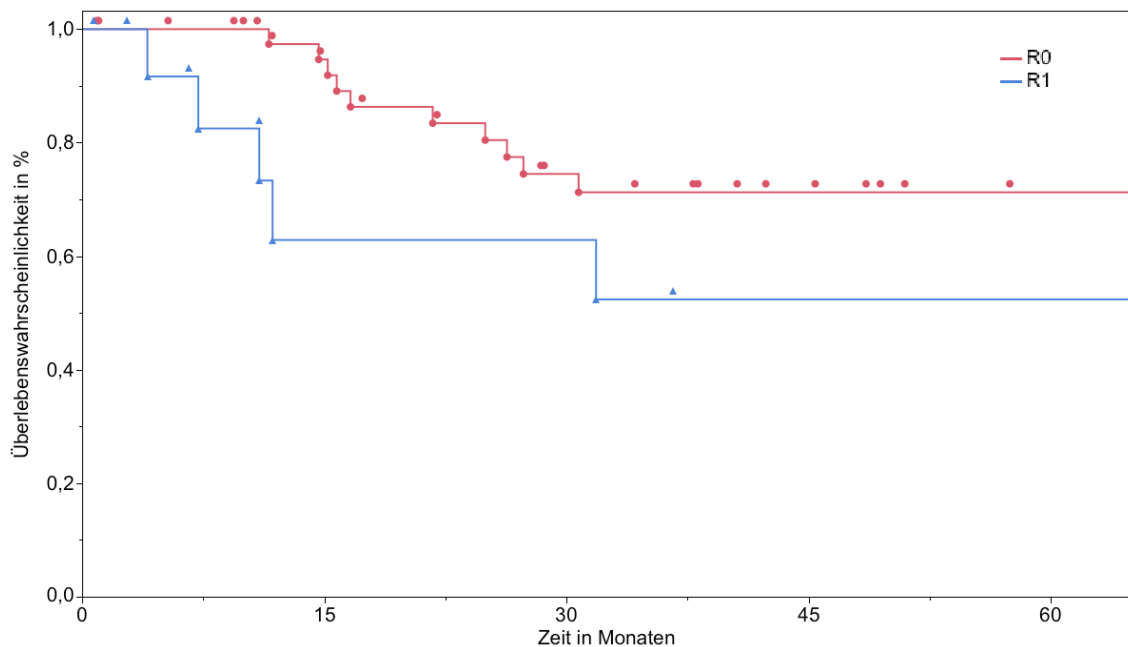


Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus (n = 58)

1.15.6 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom klinischem Stadium

Das Patientenkollektiv wurde in die Gruppen I, II und III anhand der klinischen Klassifikation nach den Empfehlungen des U.S. National Institute of Health eingeteilt. Bei 100 Patienten lagen ausreichend Daten vor um ein klinisches Staging durchzuführen. 77% der Patienten befanden sich bei Diagnose im Stadium I, 18% im Stadium II und 5% Patienten im Stadium III.

Der P-Wert im Logrank-Test der Gruppenvergleiche lag bei 0,03. Mit steigendem Stadium sanken die mittleren Überlebenszeiten. So lag der Mittelwert bei Stadium I Patienten bei 87,7 Monaten, bei Stadium II Patienten bei 37,5 Monaten und bei Stadium III Patienten bei 28,5 Monaten. Analoges gilt für die 5-Jahresüberlebensraten.

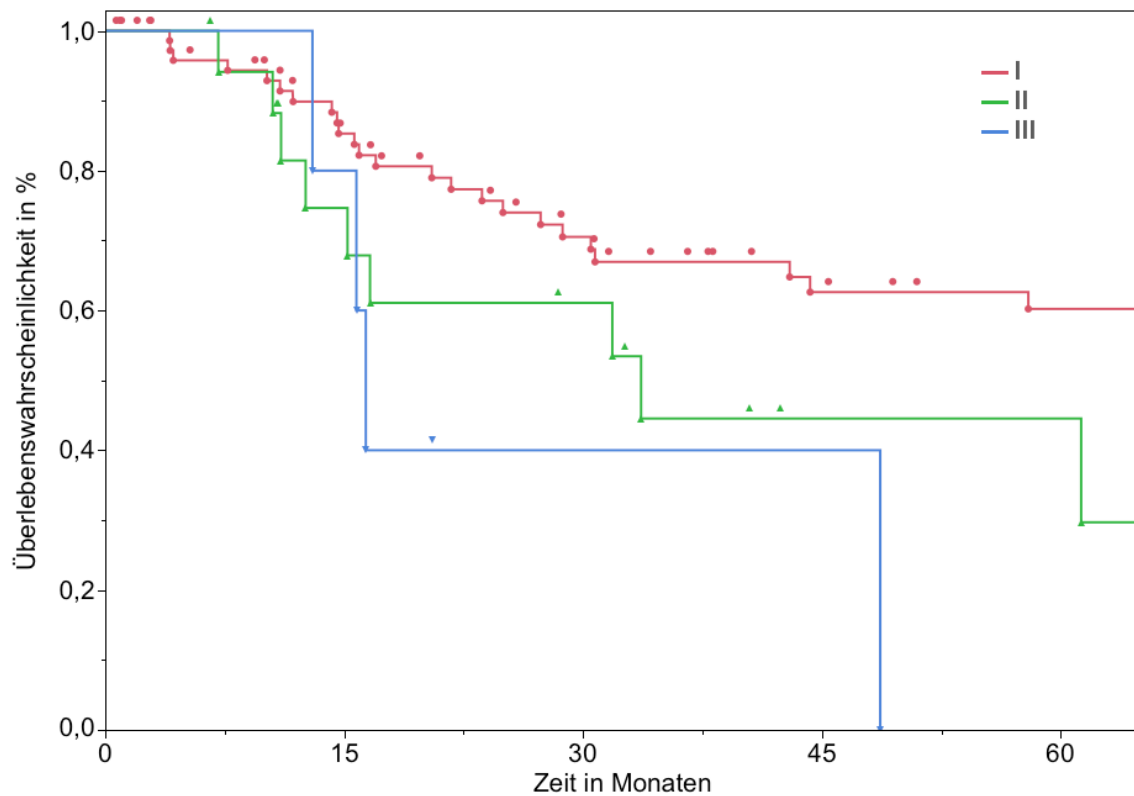


Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse nach klinischen Stadium (n = 100) [111]

Tabelle 38: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Stadium Teil I (n = 100)

Stadium	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
I	87,7	8
II	37,5	6,3
III	28,5	8,5

Tabelle 39: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Stadium Teil II (n = 100)

Stadium	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
I	75,7	60,2	46
II	61,1	44,5	N/A*
III	40	0	0

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 10-JÜ zu berechnen

1.15.7 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit der Risikogruppe

Die Überlebenszeiten der Hochrisikogruppe (siehe Abschnitt 2.2.6.5) wurden mit denen von Patienten mit Status N0/M0 (n = 93) nach der Kaplan-Meier Methode verglichen. Der P-Wert im Logrank-Test der Gruppenvergleiche lag bei 0,01. Die 5-Jahresüberlebensrate für hochrisiko Patienten lag bei 31,8%, für Patienten mit N0/M0-Status bei 61,3% (siehe Abbildung 14, Tabelle 40 und Tabelle 41).

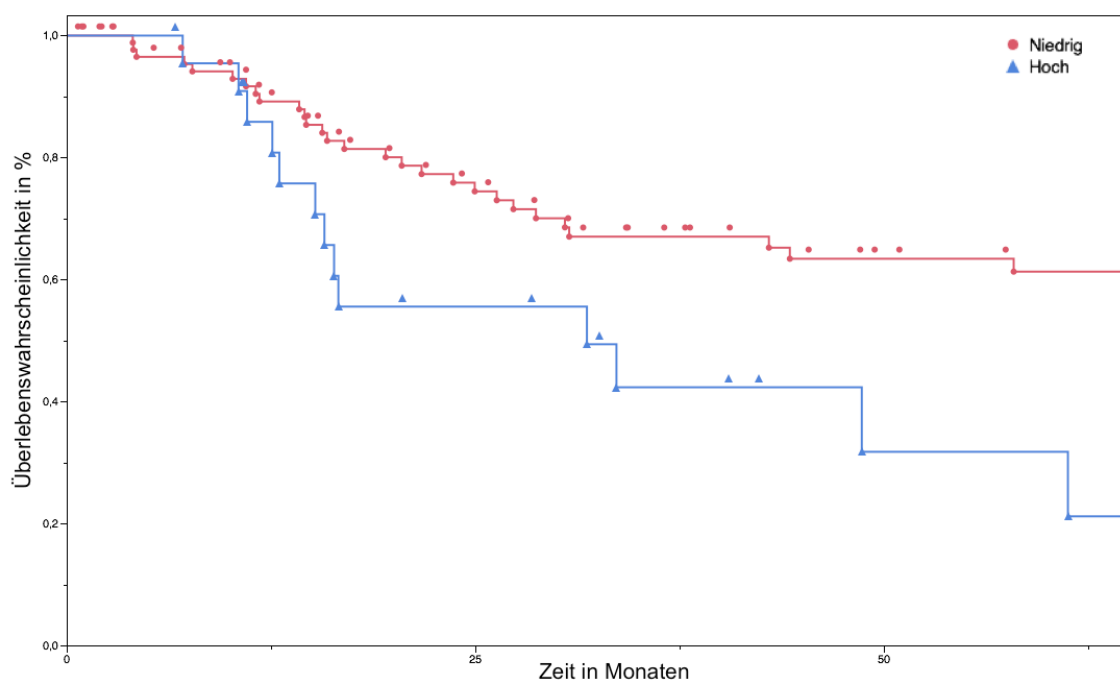


Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe (n = 116)

Tabelle 40: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe Teil I (n = 116)

Risikogruppe	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
Hoch	34,8	5,1
Niedrig	102,1	10

Tabelle 41: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe Teil II (n = 116)

Risikogruppe	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
Hoch	55,6	31,8	N/A*
Niedrig	75,9	61,3	43,3

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 10-JÜ zu berechnen

1.15.8 Überlebenszeitanalyse in Anhängigkeit vom Pathway

Das Patientenkollektiv wurde anhand der in Abschnitt 1.14.1 erstellten Metastasierungswege eingeteilt und das Überleben dieser Gruppen verglichen.

Von den 116 Patienten verfolgten 34 Patienten Pathway I (18 Patienten initial mit Lymphknoten Metastasen) und 30 Patienten Pathway II (5 Patienten initial mit Fernmetastasen). Bei drei Patienten wurden Metastasen der regionären Lymphknoten und Fernmetastasen simultan detektiert, weshalb nicht differenziert werden konnte welche Metastasen zunächst auftraten. Folglich konnten diese drei Patienten keinem der Pathways zugeordnet werden.

Es konnten signifikante Unterschiede im Überleben der Pathways I und II in der Berechnung nach Kaplan-Meier festgestellt werden. Der P-Wert im Logrank Test der Gruppenvergleiche lag bei $<0,0001$ (siehe Abbildung 15, Tabelle 42 und Tabelle 43).

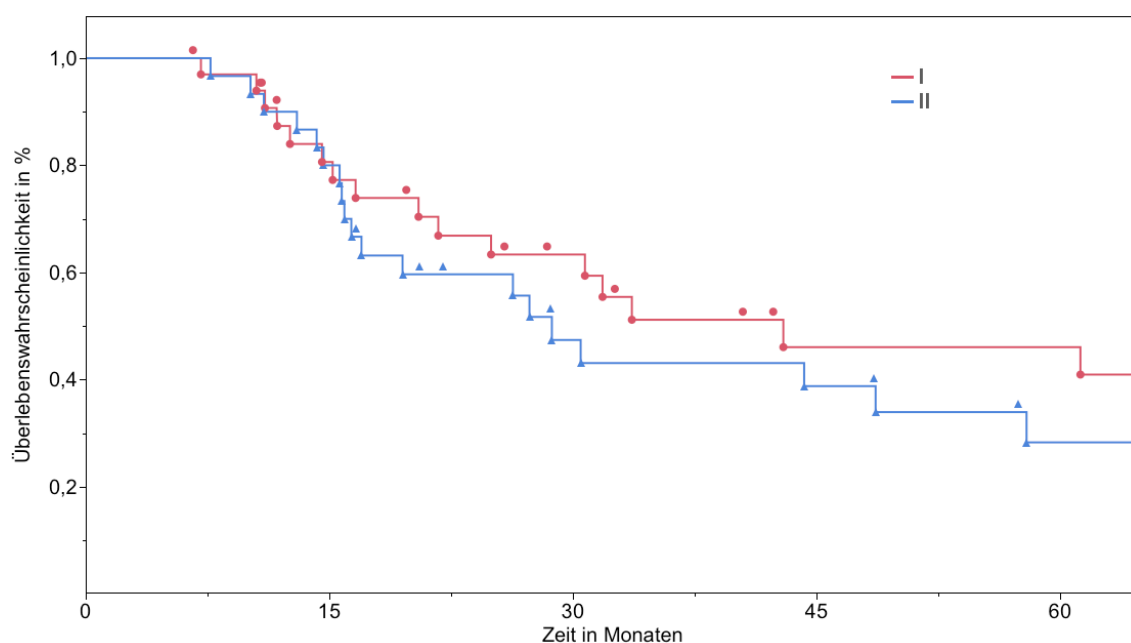


Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse nach Pathway (n = 64)

Patienten des Pathway II mit 28,3% hatten eine geringere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten des Pathway I mit 46,1%. Patienten der Pathways I und II wiesen ähnliche mittlere Überlebenszeiten auf (50,9 Monate und 51,8 Monate).

Tabelle 42: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der einzelnen Pathways Teil I (n = 64)

Pathway	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
I	50,9	6,8
II	51,8	9,9

Tabelle 43: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der einzelnen Pathways Teil II (n = 64)

Pathway	2-JÜ (%)	5-JÜ (%)	10-JÜ (%)
I	66,9	46,1	N/A
II	59,7	28,3	17,0

1.16 Progressionsfreies Überleben

Um die Erstellung eines Staging-System, sowie eines Stadien adaptierten Follow-Up Regimes zu ermöglichen wurde neben der Überlebenszeit außerdem das progressionsfreie Überleben (PÜ) berechnet. Genaueres zur Berechnung siehe Abschnitt 1.13.4.

1.16.1 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

Der Stichprobenumfang bei dieser Berechnung betrug 116 Patienten. 76 der Patienten erfuhren im Beobachtungszeitraum einen Progress. Die restlichen 40 Patienten gingen zensiert in die Berechnung nach Kaplan-Meier ein. Durchschnittlich kam es nach 34,4 Monaten zu einem Progress der Erkrankung.

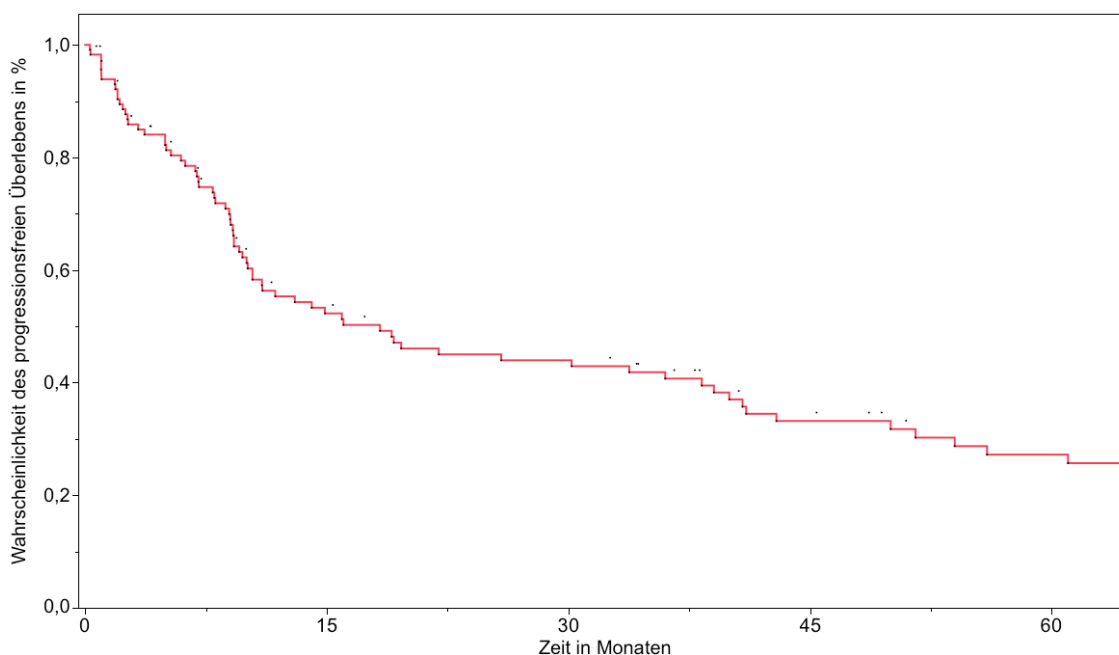


Abbildung 16: Analyse des progressionsfreien Überleben des Gesamtkollektivs (n = 116)

Tabelle 44: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n = 116)

Mittelwert	34,4 Monate
Standardfehler	3,3 Monate
Min. – Max.	0,3 – 296,4 Monate
2-Jahres progressionsfreies Überleben	45,2 %
5-Jahres progressionsfreies Überleben	27,4 %
10-Jahres progressionsfreies Überleben	20 %

1.16.2 Analyse des progressionsfreien Überlebens in Anhängigkeit vom Geschlecht

Im Beobachtungszeitraum erfuhren 53 (62,4%) weibliche und 23 (74,2%) männliche Patienten einen Progress, dementsprechend wurden 32 (37,7%) weibliche und 8 (25,8%) männliche Patienten in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Im Schnitt erfuhren männliche Patienten ca. 10 Monate früher einen Progress als weibliche (25,6 Monate vs. 37,4 Monate) (siehe Tabelle 45 und Abbildung 17).

Im Gegensatz zum Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen weiblich (n = 85) und männlich (n = 31), konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich des

progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Der P-Wert im Logrank-Test der Gruppenvergleiche lag bei 0,04.

Tabelle 45: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überleben nach Geschlecht (n = 116)

	Weiblich	Männlich
Mittelwert (in Monaten)	37,4	25,6
Standardfehler (in Monaten)	3,9	6
2-Jahres PÜ (%)	50,6	29,5
5- Jahres PÜ (%)	30,3	19,6
10- Jahres PÜ (%)	23,1	9,8

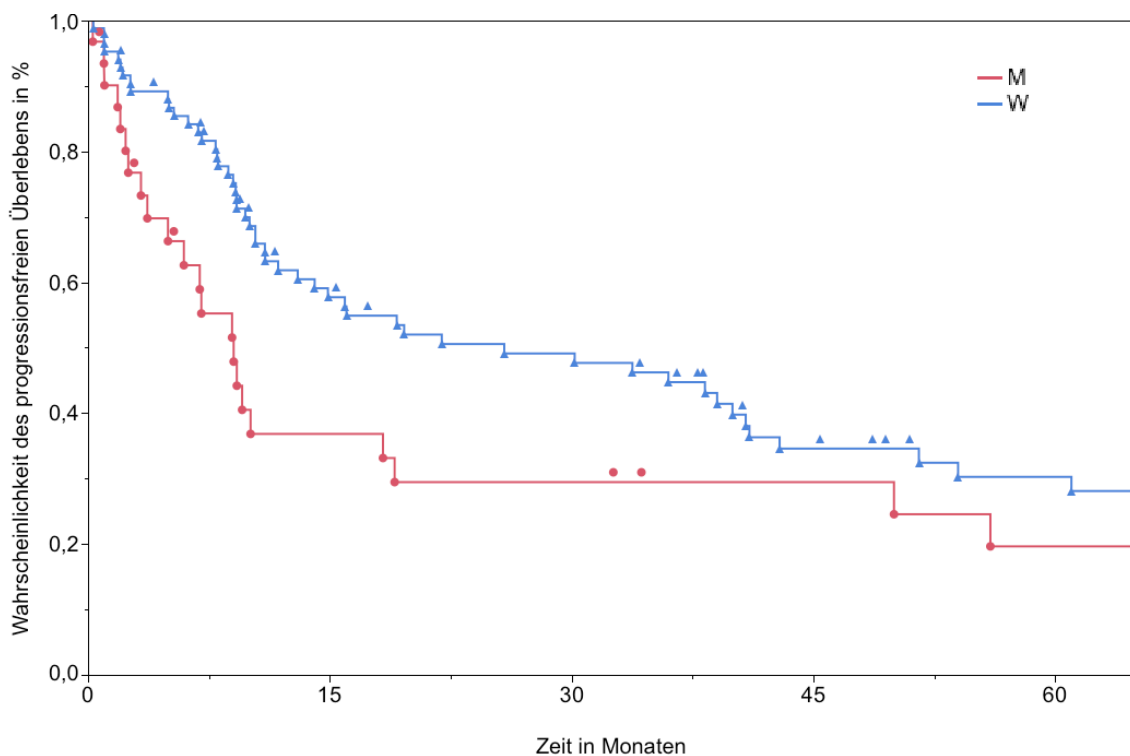


Abbildung 17: Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Geschlecht (n = 116)

1.16.3 Analyse des progressionsfreien Überlebens in Anhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Anhand der Kaplan-Meier Methode wurde das progressionsfreie Überleben der Gruppen Gastrointestinal-Trakt (n = 20), Konjunktiva (n = 5), Obere Atemwege (n = 36), Penis (n = 8), Vagina (n = 6) und Vulva (n = 41) mit einander verglichen. 76

(65,5%) der Patienten erfuhren im Beobachtungszeitraum einen Progress (Gastrointestinal-Trakt 15, Konjunktiva 4, Obere Atemwege 27, Penis 4, Vagina 6, Vulva 20). 40 Patienten (34,5%) gingen zensiert in die Berechnung ein. Der P-Wert im Logrank-Test lag bei unter 0,0001.

Das kürzeste progressionsfreie Überleben lag bei Patienten mit Sitz des Schleimhautmelanoms an Vagina und im Gastrointestinal-Trakt vor (durchschnittlich 5,9 Monate und 14,7 Monate). Mit durchschnittlich 49,3 und 49,9 Monaten wiesen Patienten mit Sitz des Primärtumors an Penis und Vulva das längste progressionsfreie Überleben auf (siehe Tabelle 46 und Tabelle 47).

Tabelle 46: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Lokalisation Teil I

Lokalisation	Mittelwert (Monate)	Standardfehler (Monate)
GI-Trakt	14,7	3,6
Konjunktiva	27,7	10,3
Obere Atemwege	24,8	4,2
Penis	49,3	16,3
Vagina	5,9	1,6
Vulva	49,9	5,8

Tabelle 47: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Lokalisation Teil II

Lokalisation	2- Jahres PÜ (%)	5- Jahres PÜ (%)	10- Jahres PÜ (%)
GI-Trakt	27,6	9,2	N/A
Konjunktiva	40	0	0
Obere Atemwege	38,7	14,5	9,7
Penis	60	60	30
Vagina	0	0	0
Vulva	64,2	46	35,5

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 10-PÜ zu berechnen

In Abbildung 18 ist das progressionsfreie Überleben der drei Körperregionen mit den größten Fallzahlen (Gastrointestinal-Trakt, Vulva und Obere Atemwege) dargestellt. Der P-Wert im Logrank-Test im Vergleich dieser drei Gruppen lag bei 0,0004.

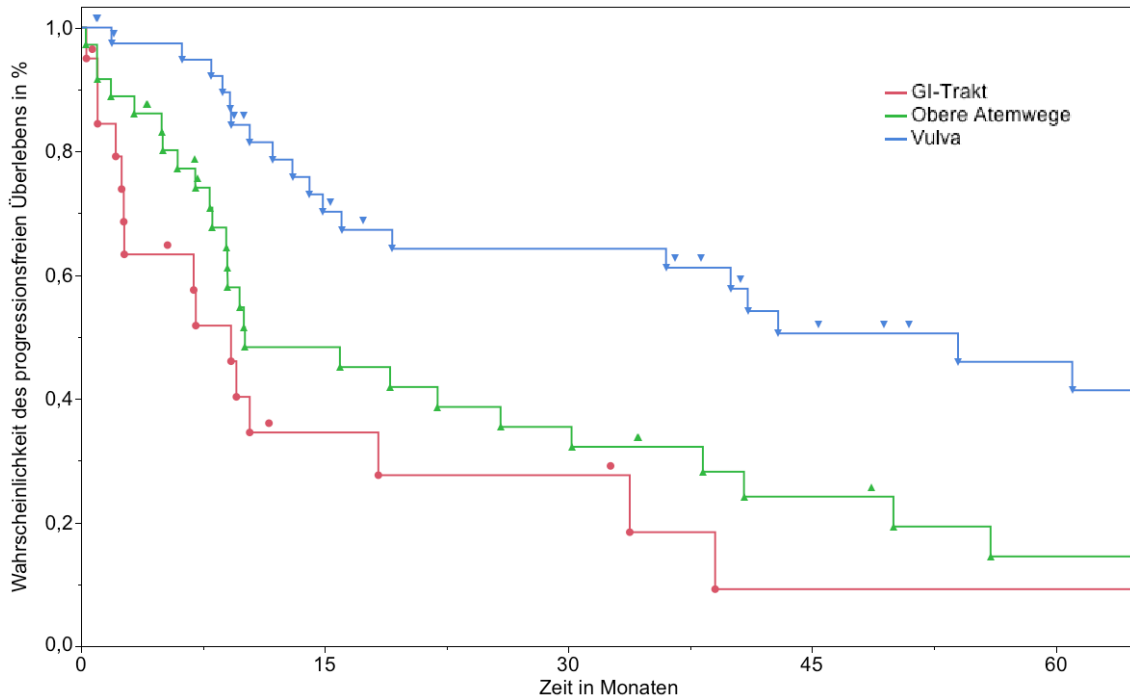


Abbildung 18: Analyse des progressionsfreien Überleben nach Körperregion (n = 97)

1.16.3.1 Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Vulva- und Non-Vulva-Patienten

Berechnet wurden das progressionsfreie Überleben der beiden Gruppen Vulva (n = 41) und Non-Vulva (n = 75). 20 (48,8%) Patienten der Gruppe Vulva und 56 (74,7%) Patienten der Gruppe Non-Vulva erfuhren im Beobachtungszeitraum einen Progress.

Tabelle 48: Ergebnisse des Vergleichs des progressionsfreien Überlebens von Vulva und Non-Vulva Patienten (n = 116)

	Vulva	Non-Vulva
Mittelwert (Monate)	49,9	25,6
Standardfehler (Monate)	5,8	3,5
2- Jahres PÜ (%)	64,2	34,8
5- Jahres PÜ (%)	46	17,4
10- Jahres PÜ (%)	35,5	11,4

Der P-Wert im Logrank-Test im Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Vulva- und Non-Vulva-Patienten lag bei 0,0004. Patienten mit Sitz des Primärtumors an Vulva erlitten im Schnitt 25 Monate später einen Progress, als Patienten mit

Schleimhautmelanom einer anderen Körperregionen. Berechnet wurden das progressionsfreie Überleben der beiden Gruppen Vulva (n = 41) und Non-Vulva (n = 75). 20 (48,8%) Patienten der Gruppe Vulva und 56 (74,7%) Patienten der Gruppe Non-Vulva erfuhren im Beobachtungszeitraum einen Progress.

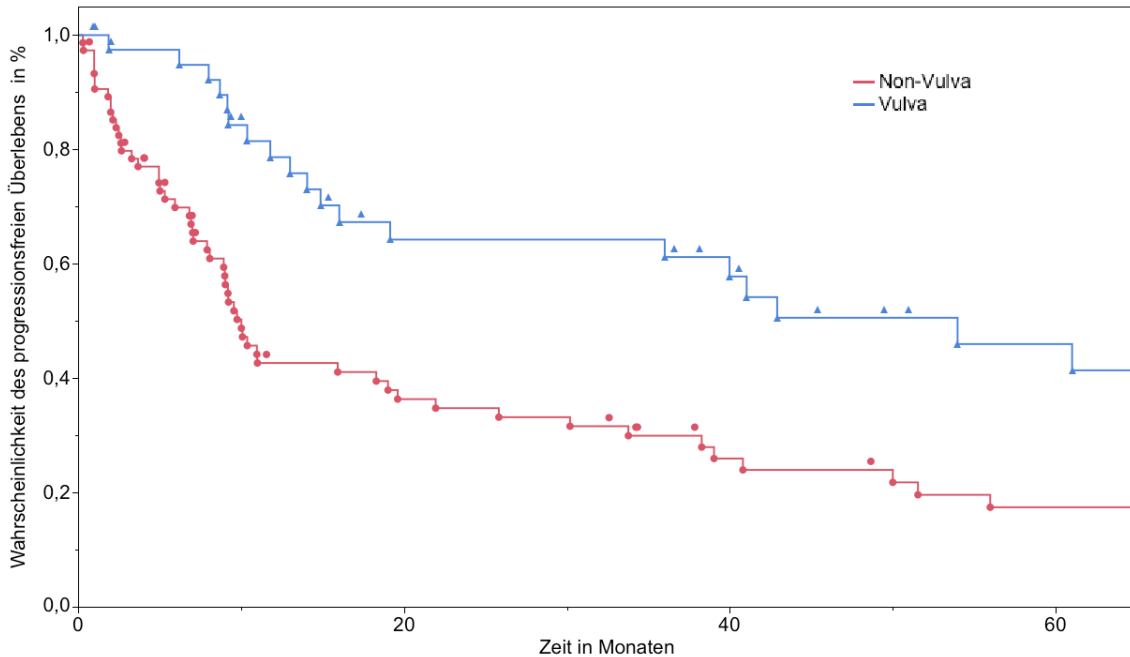


Abbildung 19: Analyse des progressionsfreien Überlebens der Vulva- und Non-Vulva-Patienten (n = 116)

1.16.4 Analyse des progressionsfreien Überlebens in Anhängigkeit vom T-Stadium

Analog zu den Berechnungen in Abschnitt 1.15.4 wurde das Patientenkollektiv nach dem T-Stadium eingeteilt um das jeweilige progressionsfreie Überleben zu berechnen. 49 (60,5%) der Patienten erfuhren im Beobachtungszeitraum einen Progress (Tis: 0, T1: 3, T2: 9, T3: 15, T4: 22), somit wurden 32 Patienten in der Berechnung zensiert. Da keiner der Tis-Patienten im Beobachtungszeitraum einen Progress erfuhr und somit alle als zensiert in die Berechnung eingingen, war es nicht möglich den Mittelwert zu ermitteln.

Der P-Wert im Logrank Test der Gruppenvergleiche lag bei 0,001. Mit steigendem T-Stadium fallen die Raten für die 5-Jahres progressionsfreie Überleben.

Tabelle 49: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach T-Stadium Teil I (n = 81)

T-Stadium	Mittelwert (Monate)	Standardfehler (Monate)
Tis	N/A*	N/A*
T1	65,5	11,4
T2	50,2	9,3
T3	20,9	3,5
T4	13,3	2,4

* keiner des Tis-Patienten erfuhr im Beobachtungszeitraum einen Progress. Somit gingen alle Patienten als zensiert in die Berechnung ein, folglich konnte kein Mittelwert berechnet werden

Tabelle 50: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach T-Stadium Teil II (n = 81)

T-Stadium	2- Jahres PÜ (%)	5- Jahres PÜ (%)	10- Jahres PÜ (%)
Tis	100	100	100
T1	77,8	77,8	51,9
T2	62,7	4	32,3
T3	40,3	29,4	29,4
T4	21,4	8,6	N/A*

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 10-PÜ zu berechnen

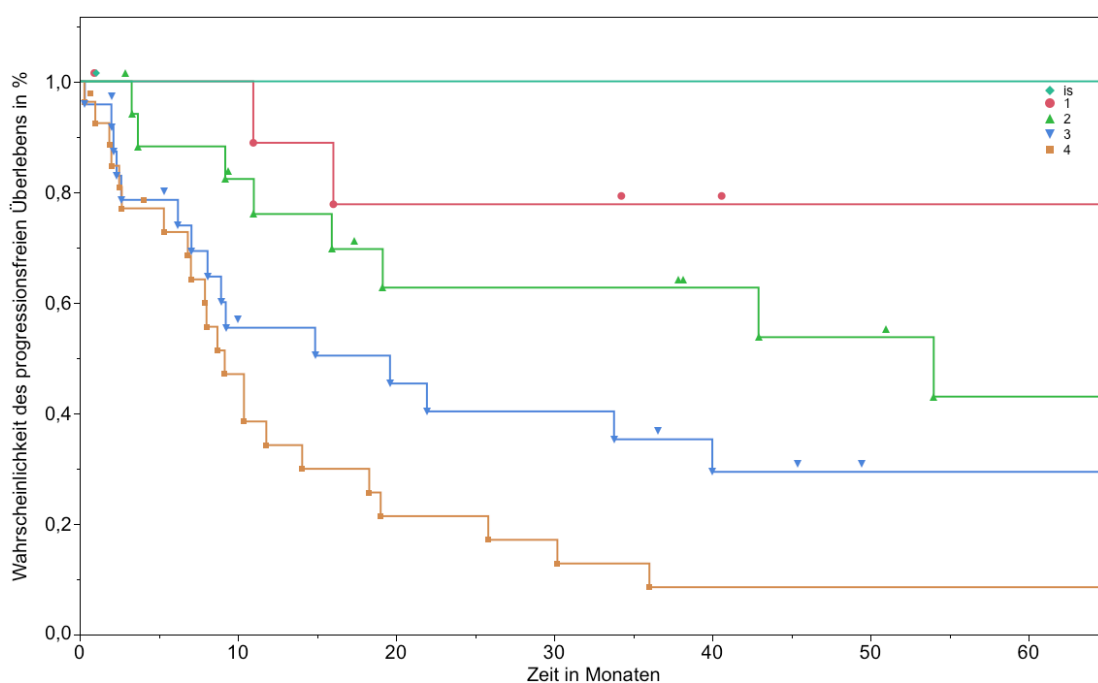


Abbildung 20: Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom T-Stadium nach Kaplan-Meier (n = 81)

1.16.5 Analyse des progressionsfreien Überlebens in Anhängigkeit vom klinischem Stadium

Im folgendem wurden wie in Abschnitt 1.15.6 die klinischen Stadien bei der Berechnung Berücksichtigt. Nach der Kaplan-Meier Methode wurden das progressionsfreie Überleben der Stadien I, II und III miteinander verglichen. Der P-Wert im Logrank-Test der Gruppenvergleiche lag bei 0,001. Mit steigendem klinischen Stadium verkürzte sich das progressionsfreie Überleben (siehe Tabelle 51, Tabelle 52 und Abbildung 21).

Tabelle 51: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Stadium Teil I (n = 100)

Stadium	Mittelwert (in Monaten)	Standardfehler (in Monaten)
I	39,5	4,3
II	13,2	3,6
III	6,3	1,7

Tabelle 52: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Stadium Teil II (n = 100)

Stadium	2- Jahres PÜ (%)	5- Jahres PÜ (%)	10- Jahres PÜ (%)
I	48,7	33,7	27,3
II	22,2	0	0
III	20	N/A*	N/A*

* die Follow-Up Periode dieser Patientengruppe war zu gering um das 5- bzw. 10-PÜ zu berechnen

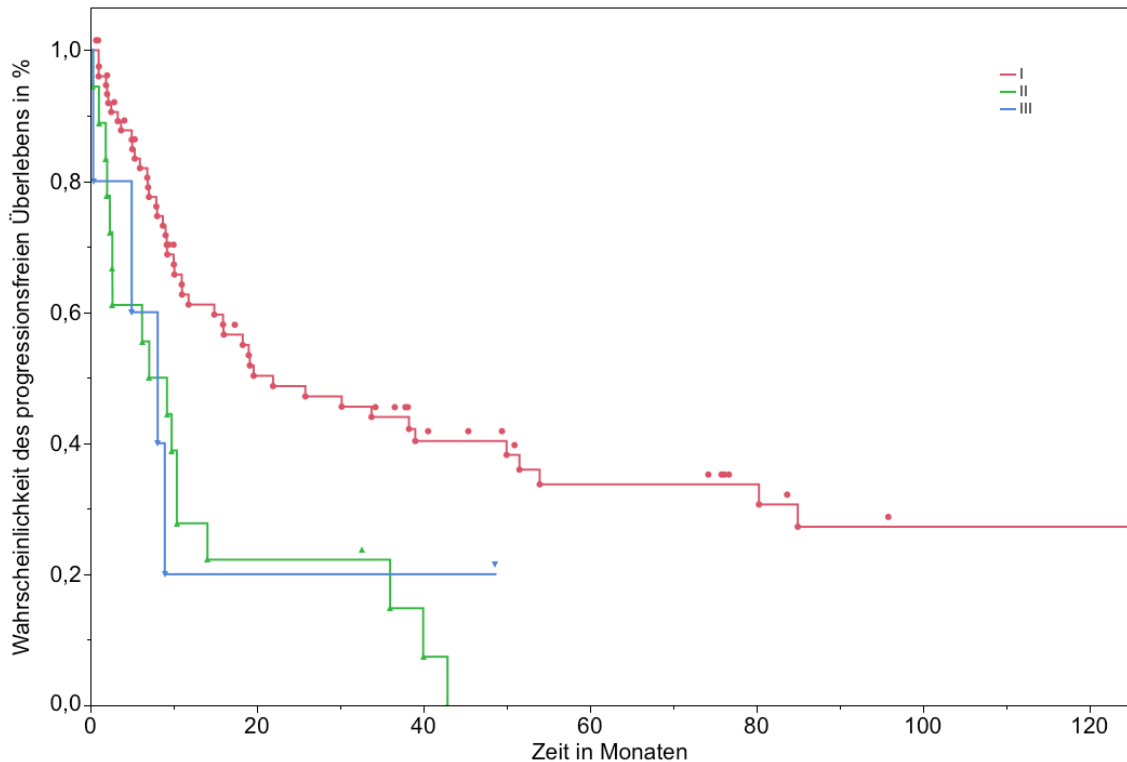


Abbildung 21: Analyse des progressionsfreien Überlebens Anhand der klinischen Stadien (n = 100, die Follow-Up Periode für das Stadium III war zu gering um das 5- bzw. 10-PÜ zu berechnen)

1.16.6 Analyse des progressionsfreien Überlebens in Anhängigkeit von der Risikogruppe

Patienten mit Stadium N1-3 oder Stadium M1 wurden als Hochrisikogruppe (n = 23) definiert. Das progressionsfreie Überleben dieser Hochrisikogruppe wurden mit denen von Patienten mit Status N0/M0 (n = 93) nach der Kaplan-Meier Methode verglichen. Mit einem P-Wert von unter 0,0001 im Logrank-Test konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Patienten der Hochrisikogruppe wiesen, mit durchschnittlich 13,2 Monaten, ein kürzeres progressionsfreie Überleben, als Patienten mit N0/M0-Status auf (Mittelwert: 39,7 Monate).

Tabelle 53: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe Teil I (n = 116)

Risikogruppe	Mittelwert (Monate)	Standardfehler (Monate)
Hoch	13,2	3,2
Niedrig	39,7	3,8

Tabelle 54: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe Teil II (n = 116)

Risikogruppe	2- Jahres PÜ (%)	5- Jahres PÜ (%)	10- Jahres PÜ (%)
Hoch	21,7	N/A	N/A
Niedrig	51,3	33,5	24,5

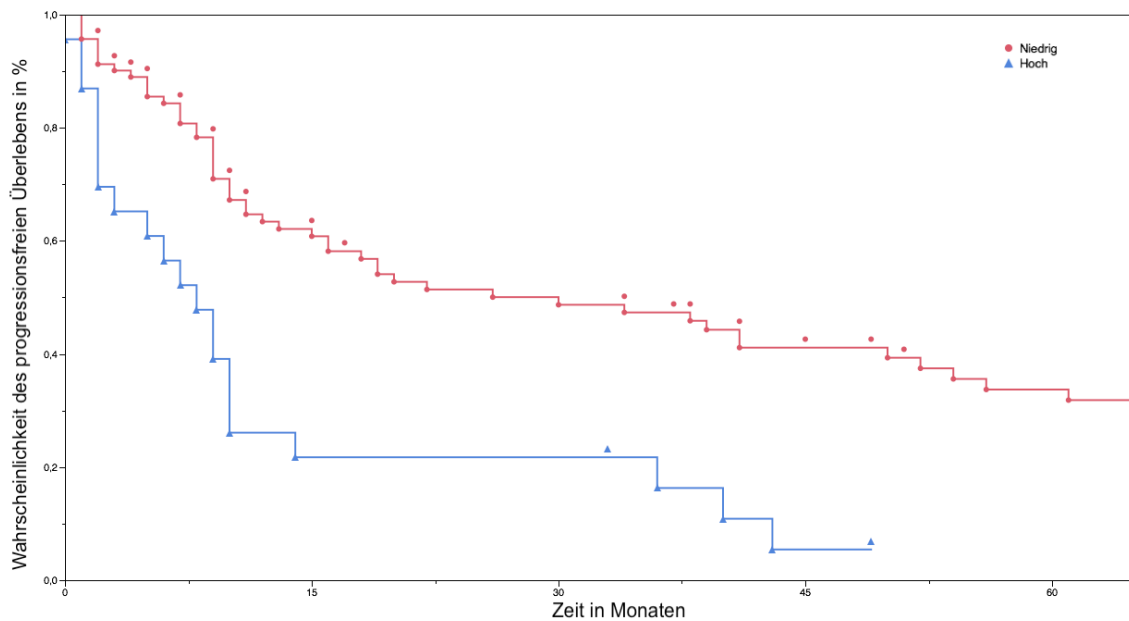


Abbildung 22: Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe (n = 116)

1.17 Lokalrezidive

1.17.1 Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden 102 Patienten im Beobachtungszeitraum operiert. Bei 84 dieser Patienten waren alle nötigen Daten vorhanden um den Lokalrezidiv-Status beurteilen zu können. 35 (41,7%) dieser 84 Patienten bildeten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv aus.

Das Zeitintervall wurde als Zeitraum vom Datum der ersten Operation bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs definiert. Kam es im Untersuchungszeitraum nicht zu einem Lokalrezidiv wurde dieser Patient gemäß der Kaplan-Meier Methode zensiert. Durchschnittlich kam es nach 51,7 Monaten zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Der Standardfehler lag bei 4,3 Monaten (siehe Tabelle 55).

Tabelle 55: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektivs Teil I (n = 84)

Anzahl der Lokalrezidive	35 (41,7%)
Mittelwert	51,7 Monate
Standardfehler	4,3 Monate

Tabelle 56: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektivs Teil II (n = 84)

Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs in %	
Nach einem Jahr	24,5
Nach 2 Jahren	30,8
Nach 3 Jahren	49,6

Abbildung 23 stellt ein Ausfalldiagramm zur Entwicklung eines Lokalrezidivs dar. Die Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv innerhalb eines Jahres nach Operation zu entwickeln lag durchschnittlich bei 24,5%, innerhalb von 2 Jahren bei 30,8% und innerhalb von 5 Jahren bei 49,6% (siehe Tabelle 56).

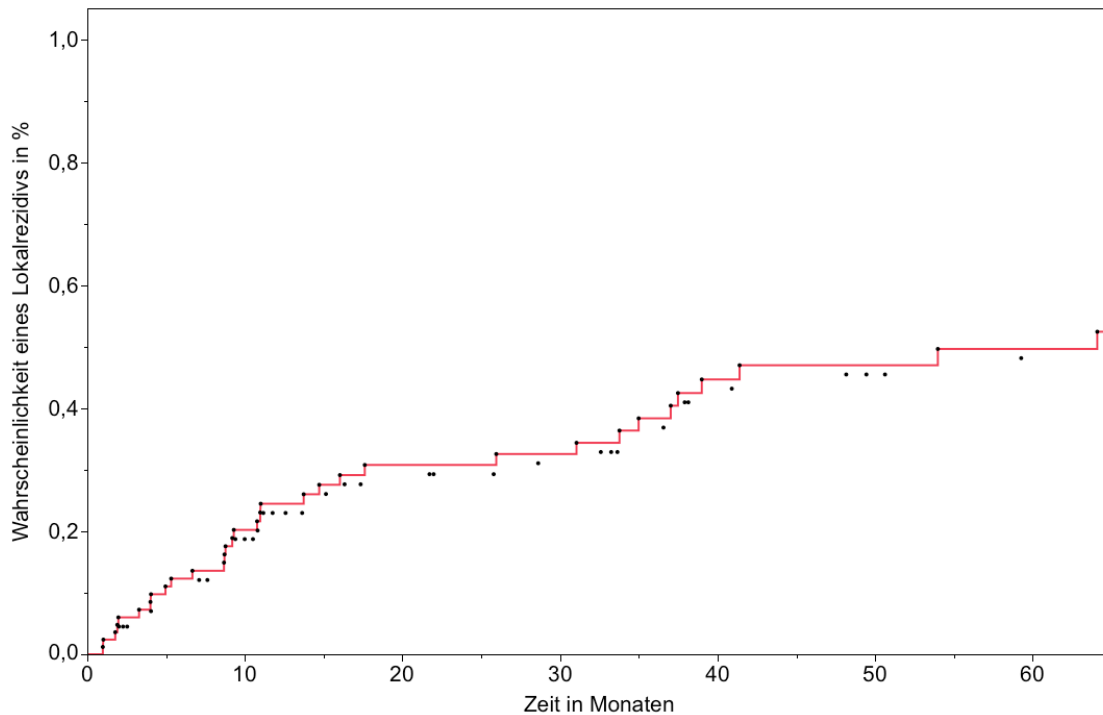


Abbildung 23: Ausfalldiagramm zur Entwicklung eines Lokalrezidivs (n = 85)

1.17.2 Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors

Analog zur Berechnung des Gesamtkollektivs wurden die Mittelwerte des Zeitintervalls bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs der verschiedenen Körperregionen anhand eines Ausfalldiagramms berechnet.

Am häufigsten bildeten Schleimhautmelanome der Vagina und der Oberen Atemwege Lokalrezidive aus (66,7% und 50%), seltener Schleimhautmelanome des Gastrointestinal-Trakts und der Konjunktiva (26,7% und 33,3%) (siehe Tabelle 57).

Tabelle 57: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 84)

Lokalisation	Anzahl	Anzahl der Lokalrezidive	Anteil in %
Gesamt	84	35	41,7
GI-Trakt	15	4	26,7
Konjunktiva	3	1	33,3
Obere Atemwege	22	11	50
Penis	7	3	42,9
Vagina	6	4	66,7
Vulva	31	12	38,7

Der P-Wert des Logrank Tests des Gruppenvergleichs lag bei 0,08. Somit konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, ein Trend ist jedoch erkennbar. Das kürzeste Zeitintervall von Zeitpunkt der Operation bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs hatten Schleimhautmelanome der Vagina und der Konjunktiva mit 9,1 Monaten und 11 Monaten. Das längste Zeitintervall lag bei Sitz des Primärtumors an Penis und Vulva vor (58,6 Monate und 57,2 Monate).

Die höchste Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zwei Jahre nach Operation zu entwickeln hatten Schleimhautmelanom der Vagina und der Oberen Atemwege (80% und 34,7%), die niedrigste Schleimhautmelanome der Vulva und des Gastrointestinal-Trakts (24% und 20,4%) (siehe Tabelle 58 und Tabelle 59).

Tabelle 58: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors Teil I (n = 84, in Monaten)

Lokalisation	Mittelwert	Std.-Fehler
GI-Trakt	31,1	3,7
Konjunktiva	11	N/A*
Obere Atemwege	36,9	6,4
Penis	58,6	15,9
Vagina	9,1	1,1
Vulva	57,2	6,8

* Berechnung nicht möglich, da nur ein Patient mit Lokalisation Konjunktiva ein Lokalrezidiv entwickelt hat

Tabelle 59: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors Teil II (n = 84, in Monaten)

Lokalisation	Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs in %		
	nach 1 Jahr	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren
GI-Trakt	7,1	20,4	26,5
Konjunktiva	33,3	33,3	33,3
Obere Atemwege	28,1	34,7	58
Penis	28,6	28,6	28,6
Vagina	80	80	80
Vulva	16,8	24	46,7

1.17.3 Ausbildung von Lokalrezidiven nach T-Stadium

Bei 84 Patienten waren die notwendigen Daten zur Berechnung des Zeitintervalls vom Tag der Operation bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom T-Stadium vorhanden. Patienten bei denen es im Beobachtungszeitraum nicht zu einem Lokalrezidiv kam wurden in der Berechnung nach Kaplan-Meier zensiert.

Der P-Wert des Logrank Tests der Gruppenvergleichen lag bei 0,0964 und war somit nicht signifikant, ein Trend war jedoch erkennbar.

Die größten Raten für die Entwicklung von Lokalrezidiven hatten Patienten mit T2 oder T4 Tumor mit 47,1% und 50%. Die Raten für Patienten mit T1 oder T3 Tumor sind mit 37,5% und 33,3% vergleichbar niedriger. Bei Tis Tumoren wurden keine Lokalrezidive im Beobachtungszeitraum entwickelt.

Tabelle 60: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 84)

T-Stadium	Anzahl	Anzahl der Lokalrezidive	Anteil in %
Tis	0	0	0
T1	8	3	37,5
T2	17	8	47,1
T3	18	6	33,3
T4	24	12	50
Tx	17	6	35,3
Gesamt	84	35	41,7

Umgekehrt proportional zur ansteigenden Tumordicke (T1 - T4) sanken die Mittelwerte der Zeitintervalle von Operationsdatum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs (63,6 Monate, 53,9 Monate, 30,8 Monate und 21,1 Monate). Nach zwei Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für T4-Patienten ein Lokalrezidiv zu entwickeln bei 47,3%, wohingegen die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit T1, T2 und T3 Tumoren mit 25%, 30,3% und 24,3% niedriger war (siehe Tabelle 60 und Tabelle 61).

Tabelle 61: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 84, in Monaten)

Lokalisation	Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs in %			
	Mittelwert	nach 1 Jahr	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren
Tis	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
T1	63,6	12,5	25	25
T2	53,9	24	30,3	47,8
T3	30,8	17,5	24,3	40,4
T4	21,1	39,8	47,3	83,5

* keiner der Tis Patienten entwickelte ein Lokalrezidiv

1.17.4 Ausbildung von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium

Bei 79 Patienten lagen die notwendigen Daten zur Berechnung der Ausbildung von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium vor. Der P-Wert des Logrank Test der Gruppenvergleichen lag bei 0,007.

Tabelle 62: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom klinischem Stadium (n = 79)

Stadium	Anzahl	Anzahl der Lokalrezidive	Anteil in %
I	61	24	39,3
II	16	7	43,8
III	2	2	100

Beide Patienten (100%) in Stadium III entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv. Weiterhin entwickelten 43,8% der Patienten in Stadium II und 39,4% der Patienten in Stadium I ein Lokalrezidiv (siehe Tabelle 62).

Mit steigendem klinischem Stadium verkürzte sich die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs. Bei Stadium I lag der Mittelwert bei 54,3 Monaten, bei Stadium II bei 30,6 Monaten und bei Stadium III 6,8 Monaten. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Operation lag die Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln für Stadium III Patienten bei 100%, für Stadium II Patienten bei 68,3% und für Stadium I Patienten bei 45,2% (siehe Tabelle 63, Tabelle 64 und Abbildung 24).

Tabelle 63: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium Teil I (n = 79, in Monaten)

Stadium	Mittelwert	Standardfehler
I	54,3	5,1
II	30,6	4,3
III	6,8	1,9

Tabelle 64: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium Teil II
(n = 79, in Monaten)

Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs in %			
Stadium	nach 1 Jahr	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren
I	23,3	31,	45,2
II	26	26	68,3
III	100	100	100

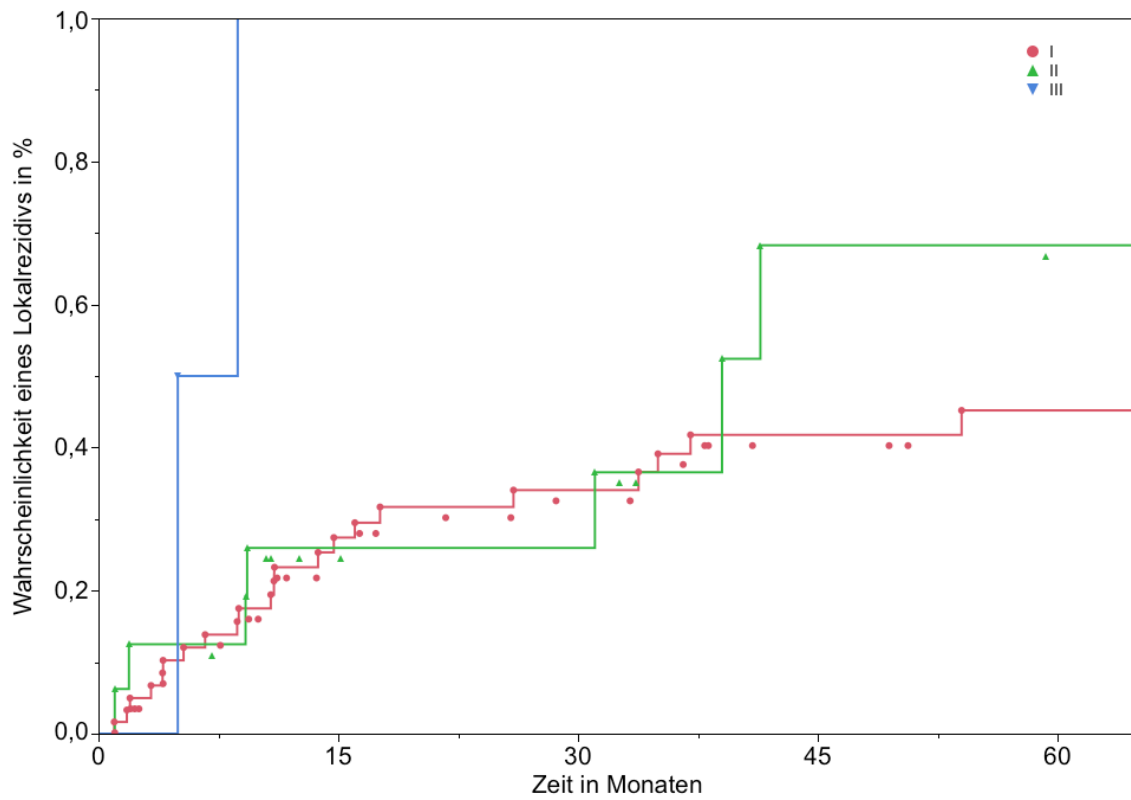


Abbildung 24: Ausfalldiagramm zur Entwicklung eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom klinischem Stadium (n = 79 Patienten)

1.17.5 Ausbildung von Fernmetastasen nach Lokalrezidiv

Berechnet wurde das Zeitintervall von Auftreten eines Lokalrezidiv bis zum Auftreten einer Fernmetastase. Bei 24 (68,6%) der 35 Patienten welche ein Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum entwickelten wurden ebenfalls Fernmetastasen diagnostiziert. Bei vier Patienten wurden Lokalrezidiv und Fernmetastase simultan diagnostiziert, bei 6 Patienten traten Fernmetastasen bereits vor Diagnose eines Lokalrezidivs auf und bei 15 Patienten kam es nach Auftreten eines Lokalrezidivs zur Ausbildung einer Fernmetastase. Durchschnittlich kam es 8,5 Monaten nach Diagnose des Lokalrezidivs zum Auftreten von Fernmetastasen (siehe Tabelle 65).

Tabelle 65: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen nach Diagnose eines Lokalrezidivs (n = 35 Patienten)

Anzahl	24 (68,6%)
Mittelwert	8,5 Monate
Standardfehler	1,1 Monate

Diskussion

Die Datenlage bezüglich des Überlebens, der prognostischen Risikofaktoren, sowie des Metastasierungsverhaltens zum primären Schleimhautmelanom ist spärlich. Weiterhin existiert momentan kein an das Schleimhautmelanom adaptiertes prognostisch genaues Staging-System. Dies erschwert eine zuverlässige Abschätzung der Prognose. Abgesehen von Schleimhautmelanomen der Kopf-Hals Region [89, 112, 113], ist das unterschiedliche Verhalten des Schleimhautmelanoms im Vergleich zum malignen Melanom der Haut bisher nur unzureichend durch größere Kohorten untersucht.

In unserer Studie analysierten wir 116 Patientenfälle, mit dem Ziel eine Datenbasis für die Etablierung bzw. Evaluation eines Stadien adaptierten Follow-Up Regimes und einer adäquaten Therapieplanung zu schaffen. Derzeit stellt diese Studie eine der größten zur Analyse des Schleimhautmelanoms dar und ist unseres Wissens bis dato die einzige, welche das Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms systematisch untersucht.

Hierbei wurde zunächst das Metastasierungsverhalten des Schleimhautmelanoms betrachtet. Zusätzlich wurden die Zielorgane der Fernmetastasierung analysiert und Modelle zum stufenweisen Progress der Erkrankung erstellt.

Im zweiten Teil wurden die Überlebenszeit, sowie das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit bestimmter Risikokonstellationen kalkuliert. Zuletzt wurden Risikofaktoren für die Ausbildung von Lokalrezidiven identifiziert.

1.18 Vergleich der Kohorte mit vorherigen Studien

1.18.1 Geschlechtsverteilung

In vorherigen Studien lag der Anteil weiblicher Patienten am Gesamtkollektiv bei ca. 65% [4, 5]. In dieser Arbeit lag dieser mit 73,3% unwesentlich höher. Vermutlich ist dies durch den ohnehin hohen Anteil der Frauen an Melanomen des Genitaltrakts (56,5%) bedingt [4]. In unserer Studie betrug dieser Anteil sogar 85,5%.

Der deutlich höhere Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv, sowie an Schleimhautmelanomen des Genitaltrakts im Vergleich zu vorherigen Studien, ist womöglich durch die Häufung der Fälle an der Lokalisation Vulva bedingt, wobei hier einzelne Schleimhautmelanome nicht mit letzter Sicherheit von kutanen Melanomen getrennt werden können. Somit kann der hohe Anteil an Patientinnen mit Schleimhautmelanom der Vulva (35,3%) durchaus einem gewissen Bias unterliegen. Schleimhautmelanome des weiblichen Genitaltrakts machen mit rund 18% die dritthäufigste Lokalisation aus, in unserer Studie lag dieser Anteil bei 40,5% [4, 5]. Davon fielen 87,2% auf die Lokalisation Vulva.

1.18.2 Altersverteilung

Im Vergleich zu einer Studie von Chang et al. war der Altersdurchschnitt unserer Kohorte etwas jünger (67 vs. 64 Jahre) [5]. Das Mittlere Erkrankungsalter des malignen Melanoms der Haut liegt bei ca. 55 Jahren [5].

Somit wird das Schleimhautmelanom etwa eine Dekade später diagnostiziert als das maligne Melanom der Haut. Regelmäßige Kontrollen beim Gynäkologen ermöglichen eine frühe Diagnose an Vulva und Vagina. Dies ist möglicherweise eine Ursache weshalb Schleimhautmelanome des weiblichen Genitaltrakts durchschnittlich am frühesten diagnostiziert wurden (Vagina 60,3 Jahre und Vulva 62,7 Jahre). Diese Daten entsprechen den zuvor Publizierten Daten [7].

Am spätesten wurden Schleimhautmelanom des Gastrointestinal Trakts und der Oberen Atemwege (66,4 und 64,9 Jahre) entdeckt. Auch hier könnte die Lokalisation eine Rolle spielen. Durch die unzugänglichen anatomischen Regionen der beiden Lokalisationen kann die Diagnose erst spät gestellt werden.

1.18.3 Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors

Vergleicht man die Verteilung der Lokalisationen des Primarius dieser Studie mit denen vorheriger Studien, fällt ein hoher Anteil an Patienten mit Sitz des Schleimhautmelanoms im weiblichen Genitaltrakt auf. Berechnet man die Verteilung der Körperregionen ohne Vulva Patienten, welche 87,2% der Schleimhautmelanome im

weiblichen Genitaltrakt darstellen und folgt somit der Annahme aus Abschnitt 1.20.3, dass Melanome der Vulva primär als kutane Melanome einzustufen sind, gleichen sich die Verteilungen auch denen zuvor in der Literatur beschriebenen an. Verteilung ohne Vulva Patienten: Gastrointestinal Trakt: 26,7%, Kopf-Hals-Region (Konjunktiva und Obere Atemwege): 54,7%, Genito-urinal Trakt (Penis und Vagina): 18,7% im Vergleich zu einer Studie von Kim et al: Gastrointestinal Trakt: 34,9%, Kopf-Hals-Region: 48,1%, Genito-urinal Trakt (Penis, Vagina): 16,3% [114].

Ebenso ist die Verteilung auf die verschiedenen Körperregionen vergleichbar mit einer Studie von Tas et al: Gastrointestinal Trakt: 37,3%, Kopf-Hals-Region 53%, weibliches Genital: 6% (in unserer Studie 8%) [115].

1.18.4 Verteilung der T-, N- und M-Stadien

In einer Studie von Balch et al zum MM wurden 27.639 Patienten nach TNM klassifiziert. Hiervon wurden 42,8% als T1, 29,1% als T2, 19,1% als T3 und 8,9% als T4 eingestuft [61]. Offensichtlich ist eine absteigende Häufigkeit mit steigender Tumordicke zu erkennen. Zu erwähnen bleibt dass hier lediglich Patienten im Stadium I und II eingeschlossen wurden.

Gegensätzliches liegt beim Schleimhautmelanom vor, denn in unserer Studie wurden 12,3% mit einem T1 Primarius, 22,2% mit einem T2, 29,6% mit einem T3 und 33,3% mit einem T4 diagnostiziert. Es liegt also ein Trend zur Diagnose zu einem späteren Zeitpunkt und somit einem ausgedehnterem Lokalbefund im Vergleich zum MM der Haut vor.

1.19 Metastasierungsverhalten

Für das maligne Melanom der Haut sind bereits größere Studien zum Metastasierungsverlauf vorhanden [110]. In einer Studie zum Krankheitsverlauf des kutanen Melanoms von Meier et al. bildeten, ausgehend von einem primär lokalen kutanen Tumor, 50,2% der Patienten zunächst Metastasen der regionären Lymphknoten, 21,7% Satelliten- oder Intransitmetastasen und 28,1% primär Fernmetastasen aus [110]. 2545 Patienten (84,5%) erfuhren im Beobachtungszeitraum keinen Progress und wurden deshalb in die Berechnung dieser Raten nicht eingeschlossen [110].

In unserer Studie erfuhren 76 der Patienten (65,5%) im Beobachtungszeitraum einen Progress. 43,4% dieser Patienten bildeten zunächst lokoregionäre Lymphknotenmetastasen aus und weitere 38,2% primär Fernmetastasen ohne vorherige Lymphknotenmetastase.

Bei 4% wurden simultan lokoregionäre Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen diagnostiziert, sodass der primäre Metastasierungsmodus nicht identifiziert werden konnte. Die restlichen Patienten bildeten lediglich Lokalrezidive aus. Die höhere Rate an Patienten mit direkter Fernmetastasierung im Vergleich zu einer Studie von Meier et al zum malignen Melanom der Haut, sowie der deutlich höhere Anteil an Patienten mit Progress, können einerseits als Ausdruck einer oftmals aggressiven Tumorbiologie verstanden werden, andererseits auch als Folge der späten lokalen Diagnose [110]. Bei 14,5% der Patienten mit progressive Disease kam es zu Lokalrezidiven ohne jedoch lokoregionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen auszubilden.

1.19.1 Zeitintervalle

Für das kutane maligne Melanom scheint das Zeitintervall von Diagnose bis zur Entwicklung von Fernmetastasen unabhängig davon zu sein, ob zunächst Metastasen der regionären Lymphknoten oder zunächst Fernmetastasen ausgebildet werden. Durchschnittlich wurden 24 – 30 Monate nach Diagnose des primären Melanoms Fernmetastasen detektiert, unabhängig vom Metastasierungsweg [110, 116].

Für das Schleimhautmelanom konnte dies nicht in gleichem Maße bestätigt werden. Bei Patienten, welche zunächst Metastasen der regionären Lymphknoten entwickelten

(Pathway I), wurden Fernmetastasen durchschnittlich nach 33,5 Monaten detektiert. Bei Patienten, welche primär Fernmetastasen entwickelten (Pathway II), durchschnittlich nach 21 Monaten.

Mit jeweils ungefähr 55 Monaten war das durchschnittliche Zeitintervall von Diagnose bis zum Tod der Pathways I und II jedoch äußerst ähnlich. Somit scheint der Lymphknotenstatus zwar Einfluss auf das Zeitintervall bis zum Auftreten einer Fernmetastase zu nehmen, jedoch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Betrachtet man die Zeit bis zum Auftreten einer Fernmetastase unabhängig des gewählten Pathways (siehe Abschnitt 1.14.2.3), fällt ein verkürztes Zeitintervall im Vergleich zum malignen Melanom der Haut auf (23,2 Monate) [110]. Dieser Trend zur schnellen Ausbildung von Fernmetastasen spiegelt sich auch im Ausfalldiagramm in Abschnitt 1.14.2.3 wieder. Offen bleibt die Frage ob das verkürzte Zeitintervall und die höhere Rate an direkter Fernmetastasierung Resultat einer unterschiedlichen Tumorbiologie und damit verbundener erhöhter intrinsischer Tumoraggressivität oder Resultat einer verzögerten Diagnose aufgrund der meist versteckten anatomischen Lage des Schleimhautmelanoms ist.

Zu erwähnen bleibt, dass 5 der 116 Patienten (4,3%) bei Diagnose bereits Fernmetastasen aufwiesen. In einer vorherigen Studie von Tas et. al lag die Rate an Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnose bei 27,7% für Patienten mit Schleimhautmelanom, bei 12% für Patienten mit kutanem Melanom und bei 3% für Patienten mit okkulärem Schleimhautmelanom [115]. Ein primäres Understaging kann an dieser Stelle aufgrund der deutlich niedrigeren Raten an metastasierten Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere bei älteren Fällen waren möglicherweise die damaligen Staginguntersuchungen (Röntgen Thorax und damals technisch limitierte Abdomensonographie) erst bei symptomatischen bzw. großen Fernmetastasen in der Lage die möglicherweise schon länger bestehende Fernmetastasierung nachzuweisen.

1.19.2 Determinanten der Pathways

Der Sitz des Primärtumors, sowie das Geschlecht sind als Risikofaktoren für das Metastasierungsverhalten des malignen Melanoms der Haut bekannt [110].

Um Determinanten mit Einfluss auf die primäre Metastasierung des Schleimhautmelanoms zu identifizieren, analysierten wir die Pathways I – II in Abhängigkeit von potentiellen Risikofaktoren wie dem Sitz des Primärtumors, dem T-Stadium bei Diagnose und dem Geschlecht. Es konnten zwei Risikofaktoren identifiziert werden welche Einfluss auf die Wahl des Pathways nehmen.

1.19.2.1 Tumordicke als Einflussfaktor

Die Tumordicke und damit das T-Stadium konnte als Risikofaktor für die direkte Fernmetastasierung identifiziert werden. 42,3% der Patienten mit T4-Tumor verfolgten Pathway II, im Vergleich dazu lediglich 16,7% der Patienten mit T3-Tumoren und 5,9% der Patienten mit T2-Tumoren. Keiner der Patienten mit Tis oder T1-Tumor verfolgte Pathway II.

Somit steigt mit zunehmender Tumordicke die Tendenz für die Wahl von Pathway II und somit einer direkten Fernmetastasierung. Insbesondere ab Tumorstadium T4 steigt diese stark an. Mehr als dreiviertel (76,9%) der Patienten mit T4-Tumor bildeten Metastasen aus, wobei nahezu die Hälfte (42,3%) direkt Fernmetastasen ausbildeten.

Die nächstliegende Erklärung hierfür ist wohl, dass T4-Tumore das umliegende Gewebe, welches bei Schleimhäuten stark vaskularisiert ist, infiltrieren und somit das lokoregionäre Lymphsystem umgehen können. Auf diesem Weg können sie direkt in den systemischen Blutkreislauf gelangen und Fernmetastasen ausbilden.

Beim kutanen Melanom ist kein klares Muster bezüglich des Einflusses der Tumordicke auf die Wahl des Pathways zu erkennen. In einer Studie von Meier et al. zum kutanen Melanom zeigten Tumore > 4mm (entsprechend T4-Tumore) ähnliche Raten für die direkte Ausbildung von Fernmetastasen wie sehr dünne Tumore, wohingegen Tumore mit 0,76 – 1,5mm die höchste Rate an direkter Fernmetastasierung aufwiesen (36,6%) [110]. Möglicherweise spielt hier die kapilläre Versorgung eine entscheidende Rolle, diese ist bei der Haut deutlich niedriger als bei der Schleimhaut [117].

1.19.2.2 Sitz des Primärtumors als Einflussfaktor

Der zweite Risikofaktor für die direkte Entwicklung von Fernmetastasen ist der Sitz des Primärtumors. Schleimhautmelanome der Oberen Atemwege scheinen, im Gegensatz zu Schleimhautmelanomen der Vulva, des Penis und der Konjunktiva, eine erhöhte Tendenz zu haben Pathway II zu verfolgen ohne primär regionale Lymphknotenmetastasen auszubilden. Schleimhautmelanome des Gastrointestinal-Trakts und der Vagina zeigen vergleichbare Raten für die Wahl von Pathway I und II. Auch beim malignen Melanom der Haut wurde der Sitz des Primärtumors als Risikofaktor für die Entwicklung von Fernmetastasen bzw. als Einflussfaktor für die Wahl des Pathways beschrieben. Hier entwickelten mehr als 30% der Patienten mit Sitz des Primärtumors an der oberen Extremität oder am Körperstamm direkt Fernmetastasen (entsprechend Pathway II) und mehr als 30% der Patienten mit Sitz des Primärtumors an der unteren Extremität oder der Kopf-Hals Region zuerst Satelliten- oder Intransitmetastasen [110].

Mit 44,1% Patienten beim Schleimhautmelanom der Oberen Atemwege, welche Pathway II verfolgen ist diese signifikant höher als die der Patienten mit Sitz des Tumors an Vulva mit 15%, Penis mit 0% und Konjunktiva mit 0%. Zu klären bleibt, ob die Lokalisation Obere Atemwege per se für dieses aggressive Metastasierungsmuster verantwortlich ist oder ob hier ein Konfundierungseffekt vorliegt. Denn aufgrund der versteckten anatomischen Lokalisation werden Schleimhautmelanome der Oberen Atemwege meist erst spät diagnostiziert mit entsprechend hoher Rate an T4 Tumoren.

Unabhängig der Ursache, metastasieren Schleimhautmelanome der Oberen Atemwege mit hoher Wahrscheinlichkeit direkt in entfernte Organe ohne lokoregionäre Auffälligkeiten. Somit sollte hier bei Patienten ein regelmäßiges Follow-Up inklusive einer Ganzkörperdiagnostik erwogen werden.

1.19.2.3 *Geschlecht als Einflussfaktor*

Beim malignen Melanom der Haut wurde das Geschlecht als Risikofaktor für die Wahl des Pathways identifiziert [110]. Dies kann für das Schleimhautmelanom nur bedingt bestätigt werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, ein Trend ist jedoch erkennbar.

Beim malignen Melanom wurde eine erhöhte Tendenz direkter Metastasierung in die regionären Lymphknoten (Pathway I) von Männern gegenüber Frauen beschrieben [110, 118]. Beim Schleimhautmelanom liegt gegensätzliches vor. Die Raten für die Wahl von Pathway I sind bei Frauen (29,8%) und Männern (31%) annähernd gleich. Jedoch ist die Tendenz für Männer primär Fernmetastasen auszubilden, also Pathway II zu wählen, mit 41,4% deutlich höher als die der Frauen mit 15,9%.

Hierbei sind die unterschiedlichen Häufigkeiten des Pathways der beiden Geschlechter beim kutanen malignen Melanom, durch die unterschiedlichen Häufigkeiten der Lokalisationen begründet. Dies gilt analog auch für das Schleimhautmelanom. So hat der Hauptteil der weiblichen Patienten welche nach Pathway I metastasieren den Primarius an der Vulva. An dieser Lokalisation treten hauptsächlich lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor Fernmetastasen auf.

1.19.3 Fernmetastasen Lokalisationen

Das maligne Melanom der Haut metastasiert in nahezu jedes Organ oder Gewebe, wobei manche dieser Lokalisationen nur äußert selten bei anderen soliden Tumoren gesehen werden [61]. Dieses Verhalten kann auch beim Schleimhautmelanom beobachtet werden. In dieser Studie wurden Metastasen in Organen und Geweben gefunden, welche untypisch für andere solide Tumoren sind. Beispielsweise: Magen, Blase, Schilddrüse, Urethra und Pankreas.

Beim kutanen malignen Melanom sind primär singuläre Fernmetastasen der Lunge mit ca. 25% am häufigsten, gefolgt von singulären Hirnmetastasen mit ca. 14% und Lymphknoten Fernmetastasen mit ca. 10% [119]. Ein disseminiertes Metastasierungsmuster wurde in 33% der Fälle gefunden [119].

In unserer Studie können wir ähnliche Ergebnisse für das Schleimhautmelanom bestätigen. Die häufigste Lokalisation bei Erstdiagnose einer Fernmetastase war die Lunge mit 28,6%, gefolgt von der Leber mit 14,3% und Lymphknotenfernmetastasen mit 9,5%. Primär disseminiert metastasiert haben 21,4% der Patienten, im Verlauf entwickelten weitere 31% primär an einem Organ metastasierte Patienten ein disseminiertes Muster.

Eine andere Studie des kutanen Melanoms, welche sich auf Autopsieberichte stützte, fand ebenfalls die Lunge als häufigste Lokalisation von Fernmetastasierung, gefolgt von Leber und Hirn [120].

In unsere Studie wurden insgesamt 90 Metastasen detektiert. Hiervon fallen 28,3% auf die Lunge, 25% auf die Leber und 14,1% auf lymphogene Fernmetastasen. Hirnmetastasen wurden vergleichsweise selten nur in 5,4% detektiert. Jede Körperregion hatte im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein etwas abweichendes Metastasierungsmuster für die Ausbildung von Fernmetastasen. So bildete beispielsweise keiner der Patienten mit Sitz des Primärtumors im Gastrointestinal Trakt ein disseminiertes Muster aus, wobei die Raten für Leber-, Lunge und nicht-regionäre Lymphknoten vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs waren. Schleimhautmelanome der Oberen Atemwege bildeten primär keine entfernten Lymphknotenmetastasen aus, auf der anderen Seite jedoch mehr Lebermetastasen im Vergleich zum Gesamtkollektiv (14,3% vs. 26,7%). Die Raten für Lungen- und disseminierte Metastasen waren vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs.

Ungeachtet des gewählten Pathways bildeten Patienten mit Sitz des Primarius an Gastrointestinal Trakt, Oberen Atemwegen und Vagina mit 65%, 61% und 66,7% am häufigsten Fernmetastasen aus.

Aufgrund der insgesamt hohen Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung ohne vorherige lokoregionäre Krankheitsprogression sollte im Verlauf der Erkrankung eine engmaschige Schnittbildgebung erfolgen, welche die Detektion von Weichgewebismetastasen in jedem Organ erlauben. Dies ist z.B. durch ein kontrastmittelangehobenes CT, ein Ganzkörper MRT oder ein PET/CT möglich.

Auch die Wahl des Pathways hat Einfluss auf die Zielorgane der Fernmetastasierung. So metastasieren Schleimhautmelanome des Pathway I zu gleichen Teilen in Lunge, Leber und nicht-regionäre Lymphknoten (18,4%, 21,1% und 21,1%). Pathway II

Schleimhautmelanome hingegen zu 32,7% in Lunge, zu 28,6% in Leber und lediglich zu 8,2% in nicht-regionäre Lymphknoten (siehe Tabelle 27).

Dieser Befund könnte möglicherweise auf verschiedene Muster der Fernmetastasierung hinweisen. So verfolgen vermutlich Pathway I Schleimhautmelanome ein eher „lymphogenes Metastasierungsmuster“ wohingegen Tumore des Pathway II ein „hämatogenes Metastasierungsmuster“ verfolgen und nur in geringer Häufigkeit sekundär in nicht-regionäre Lymphknoten metastasieren.

1.20 Überlebenszeiten, progressionsfreies Überleben und Prognosefaktoren

Um Grundlagen für die Erstellung eines Staging-Systems für das Schleimhautmelanom zu schaffen und somit adäquate Follow-Up Regime sowie zutreffende Prognosen stellen zu können kalkulierten wir die Überlebenszeiten, sowie das progressionsfreie Überleben. Diese wurden zunächst für das Gesamtkollektiv berechnet, daraufhin wurde der Einfluss von T-Stadium bzw. Tumordicke, Sitz des Primärtumors, Resektionsstatus, Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus bei Diagnose, sowie die Wahl des Pathways untersucht.

Kim et al identifizierten den Sitz des Primärtumors im oberen Gastrointestinal-, sowie im Urogenitaltrakt und den Nachweis von residualen Tumorzellen in der Randschnittkontrolle als prognostisch ungünstige Faktoren bezüglich des Überlebens [114]. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen hiermit überein, darüber hinaus wurden weitere Einflussfaktoren erkannt (s.u.).

1.20.1 Überlebenszeit und progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

In bisherigen Studien schwankte das 5-Jahresüberleben des Schleimhautmelanoms zwischen 17% und 40% [5, 114, 121, 122]. Mit 55,8% liegt das 5-Jahresüberleben dieser Arbeit deutlich darüber. Weiterhin fanden wir eine mittlere Überlebenszeit von 93,3 Monaten, einem 2-Jahresüberleben von 71,7% und einem 10-Jahresüberleben von 38,3%.

Eine Studie von Tas et al. fand ähnliche 2-Jahresüberlebensraten mit 76,6%, wobei der Altersdurchschnitt mit einem Median von 58 Jahren im Vergleich zu einem Median von 66,5 Jahren in dieser Studie deutlich niedriger lag. Dies kann bei einem direkten Vergleich der Überlebensraten zu einem Bias führen [115].

Die laut Literatur niedrigere Überlebensrate des Schleimhautmelanoms im Vergleich zum malignen Melanom der Haut kann durch diese Studie bestätigt werden [5]. Die 5-Jahresüberlebensrate des malignen Melanoms der Haut lagen bei einer Studie von Chang et al bei 80,8% und die okkulärer Melanome bei 74,6% [5].

65,5% der Patienten erlitten im Untersuchungszeitraum eine Progression der Erkrankung, im Gegensatz dazu nur 15,5% bei einer Kohorte aus dem gleichen Zentrum mit kutanem Melanom [110]. Durchschnittlich kam es nach 34 Monaten zu einem Progress der Erkrankung.

1.20.2 Einfluss des T-Stadiums

Die Einteilung der Tumordicke erfolgte analog zum kutanen Melanom und zeigte insgesamt eine gute Trennschärfe. Bezüglich der Tumordicke scheint daher das Staging-System des kutanen malignen Melanoms geeignet für eine Stratifizierung der Prognose des Schleimhautmelanoms.

Das T-Stadium konnte als prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens identifiziert werden. Mit steigendem T-Stadium sinken die Mittelwerte der Überlebensraten, ebenso die Raten für das 2-, 5- und 10-Jahresüberleben.

Verglichen mit einer Studie von Balch et al., in welcher nicht zwischen kutanem Melanom, okkulärem Melanom oder Schleimhautmelanom unterschieden wurde, sind

die 10-Jahresüberlebensraten der T1- bis T3-Patienten vergleichbar [61]. In unserer Studie sind bezüglich der 10-Jahresüberlebensrate der T4-Patienten keine Daten zum Vergleich vorhanden. Ein Trend bezüglich eines deutlich niedrigeren Überlebens bei T4-Patienten ist jedoch ersichtlich, da nach fünf Jahren lediglich 21% der T4-Patienten dieser Arbeit noch lebten im Vergleich dazu lebten nach 10 Jahren noch 50% der T4-Patienten in der Studie von Balch et al [61]. Zu erwähnen bleibt, dass in der Studie von Balch et al. lediglich Stadium I und II Melanom Patienten in die Berechnung des Überlebens in Abhängigkeit des T-Stadium einbezogen wurden [61].

Gleiches gilt auch für das progressionsfreie Überleben. Mit steigendem T-Stadium sinken die Mittelwerte des progressionsfreien Überlebens, ebenso die Raten für das 2-, 5- und 10-Jahres progressionsfreie Überleben. Beispielsweise ist die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren progressionsfrei zu sein, für T1-Patienten 77,8% und für T4-Patienten lediglich 8,6%.

Auffällig ist das deutlich niedrigere Überleben und ebenfalls das deutlich kürzere progressionsfreie Überleben der Patienten mit T4-Tumor. Wie in Abschnitt 1.19.2.1 erläutert infiltrieren T4-Tumore das umliegende Gewebe inklusive der Gefäße und ermöglichen so eine Umgehung des lokoregionären Lymphsystems. Hierdurch kommt es mutmaßlich schneller zur Ausbildung von Fernmetastasen bzw. zu einem Progress der Erkrankung. Hierbei sind Fernmetastasen, sowie regionäre Lymphknotenmetastasen mit einer niedrigeren Überlebenszeit assoziiert (siehe 1.20.5).

1.20.3 Einfluss der Lokalisation des Primärtumors

Im Vergleich mit einer Studie von Kim et al., mit einer ähnlichen Verteilung des Alters, des Anteils an R0-Resektionen, des Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus, aber einer etwas abweichenden Verteilung des Sitzes des Primarius, sowie durchschnittlich geringeren Tumordicken, konnte in unserer Studie eine höhere Überlebensrate des Gesamtkollektivs nachgewiesen werden [114]. Weiterhin fanden sich signifikant höhere Überlebensraten für alle anatomischen Regionen, abgesehen von Patienten mit Sitz des Primärtumors im Gastrointestinal Trakt.

Andere Studien beschrieben 5-Jahres Überlebensraten für Schleimhautmelanome der Kopf-Hals Region von 31,7%, für Schleimhautmelanome des weiblichen Genitals von 11,4% und für Schleimhautmelanome des Anorektum von 19,8% [5].

Für nahezu alle Lokalisationen kann von der Rate des progressionsfreien Überlebens auf die Überlebenszeiten geschlossen werden. So weisen Schleimhautmelanome des Penis und v.a. der Vulva deutlich höhere Raten für das 5-Jahresüberleben und das 2-Jahres progressionsfreie Überleben auf, als Patienten mit Sitz des Primarius an Vagina, Oberen Atemwegen und Gastrointestinal Trakt. Patienten mit Sitz des Melanoms an den Konjunktiven hingegen, weisen zu den Lokalisationen Vulva und Penis vergleichbare 5-Jahresüberlebensraten (75% vs. 78% und 83%) auf, jedoch gleichzeitig deutlich niedrigere Raten für das 2-Jahres progressionfreie Intervall (40% vs. 64% und 60%). Somit sind besser einsehbare Körperregionen mit einem längeren Gesamtüberleben, jedoch nicht zwangsläufig mit einem längeren progressionsfreien Überleben, assoziiert. Dies kann womöglich durch die bessere lokale Kontrolle des Tumors, bzw. durch die frühere Erkennung und Therapie eines Lokalrezidivs, erklärt werden.

Gesondert zu nennen ist das deutlich längere Überleben, sowie das deutlich längere progressionsfreie Überleben von Patienten mit einem Schleimhautmelanom der Vulva gegenüber Patienten anderer Lokalisationen. So liegt der Mittelwert der Überlebenszeit beim Vulvamelanom bei 133 Monaten, die der restlichen Lokalisationen unter 60 Monaten. Der zugrunde liegende Faktor ist vermutlich die durchschnittliche Tumordicke, welche für Melanome der Vulva mit 2,9 mm deutlich niedriger ist, als die des Gesamtkollektivs mit durchschnittlich 4,9 mm.

Hier muss abschließend bemerkt werden, dass aufgrund des Epithelwechsels von Mukosa zu Kutis in einigen Fällen histologisch ein primär kutanes Melanom nicht ausgeschlossen werden kann und somit prinzipiell die Einteilung von Schleimhautmelanomen der Vulva als eindeutige, primäre Schleimhautmelanome fragwürdig erscheint. Eine genaue histologische Analyse der entsprechenden Präparate lag nach Aktenlage nicht in allen Fällen vor und somit kann diese Fragestellung aus den Studiendaten auch nicht abschließend geklärt werden.

Für die These, dass Schleimhautmelanome der Vulva generell eher als kutane Melanome anzusehen sind spricht, dass in dieser Studie lediglich zwei Patienten mit Tis diagnostiziert wurden und überdies beide der Subgruppe der Vulva entstammen.

Vergleicht man ferner das 5-Jahresüberleben der Patienten mit Vulva Melanom mit denen der nicht Vulva-Schleimhautmelanom Patienten, ist ein deutlicher Überlebensvorteil der Vulva-Patienten zu erkennen (78,6% vs. 42,9%).

Mit einem 5-Jahresüberleben von 78,6% beim Schleimhautmelanom der Vulva, ist dieses annähernd dem von Chang et al. publizierten 5-Jahresüberleben für das kutane maligne Melanom mit 80,8% gleich [5].

Letztendlich erscheint es sinnvoll die Tumordicke und die Differenzierung der Lokalisation bei der Erstellung eines, auf prognostischen Faktoren basierendem, Staging-Systems von mukosalen Melanomen zu berücksichtigen.

1.20.4 Einfluss des Resektionsstatus

Bei 58 Patienten war der Resektionsstatus der chirurgischen Primärintervention bekannt. Bei 44 dieser Patienten konnte eine R0-Resektion erzielt werden und bei 14 waren histologisch Tumorzellen im Resektionsrand nachweisbar (R1-Resektion).

Das Erreichen eines R0-Stadiums war maßgeblich vom T-Stadium abhängig. Bei Patienten mit R1-Resektion ist ersichtlich, dass bei 58,3% ein T4-Status vorlag. Die T-Stadien Tis, T1, T2, und T3 waren mit 0%, 8,3%, 8,3% und 25% weniger häufig. Bei den Patienten mit R0-Resektion konnte das Gegenteil beobachtet werden, hier war der Anteil der T4-Patienten von 16,7% weit geringer als die der T-Stadien Tis, T1, T2 und T3 mit 5,6%, 11,1%, 30,6% und 36,1%. Lediglich bei 46,2% der T4-Patienten konnte eine R0-Resektion erzielt werden, im Vergleich dazu konnte bei 91,7% der T2-Patienten eine R0-Resektion erzielt werden.

Patienten mit R0-Resektion lebten durchschnittlich ca. 60 Monate länger. Ebenso ist das 5-Jahresüberleben mit 71,3% deutlich höher als das der R1-Patienten mit 52,4% ($P = 0,049$). Somit ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion zu erzielen umso höher ist, je niedriger das T-Stadium ist. Weiterhin wirkt sich eine R0-Resektion vermutlich positiv auf das Überleben aus. Es konnten keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium nachgewiesen werden. Ein Trend ist jedoch erkennbar. 50% der T4-Patienten haben ein Lokalrezidiv im Untersuchungszeitraum entwickelt im Gegensatz zu 37,5% der T1-, 47,1% der T2- und 33,3% der T3-Patienten.

Somit scheinen T4-Patienten mit einer erhöhten Rate an R1-Resektionen und Rezidiven gegenüber nicht-T4-Patienten assoziiert zu sein und damit verbunden ein schlechteres Outcome bezüglich des Überlebens zu haben.

Erstaunlicherweise konnte kein Unterschied im progressionsfreien Überleben von Patienten mit R0- und R1-Resektion gezeigt werden. Ein Trend ist jedoch erkennbar, so liegt das mittlere progressionsfreie Überleben bei R0-Patienten (44,2 Monate) deutlich über denen der R1-Patienten (27,3 Monate).

1.20.5 Einfluss des Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status

Vergleicht man die Mittelwerte der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach klinischem Stadium des verwendete Systems I-III für Schleimhautmelanome (siehe Abschnitt 1.16.5), ist ein ausgeprägter Vorteil von Patienten im Stadium I (39,49 Monate) gegenüber Patienten im Stadium II (13,2 Monate) und Stadium III (6,3 Monaten) erkennbar. Dieser Vorteil kommt auch in den 2-Jahres progressionsfreien Überlebensraten zum Ausdruck (Stadium I: 48,7%, Stadium II: 22,2% und Stadium III: 20%). Der P-Wert betrug hier 0,028. Ein ähnlicher Trend zeigte sich in den 5-Jahresüberlebensraten mit Stadium I (5-JÜ: 60,2%), Stadium II (5-JÜ: 44,5%) und Stadium III (5-JÜ: 0%), dazu siehe Abschnitt 1.15.6).

Diese Resultate bestätigen, dass ein positiver Lymphknotenstatus, sowie vorhandene Fernmetastasen bei Diagnose Einfluss auf das durchschnittliche Überleben nehmen und somit als prognostische Faktoren entscheidend sind.

Im nächsten Schritt wurden Patienten mit positiven Lymphknotenstatus und/oder vorhandenen Fernmetastasen (N1-3 und/oder M1 = klinisches Stadium II und III) als Hochrisikogruppe definiert. Das Überleben, sowie das prognosefreie Überleben, dieser Hochrisikogruppe wurde nun mit dem restlichen Patientenkollektiv verglichen (siehe Abschnitt 1.15.7 und 1.16.6). Es ist ein deutlicher ($P = 0,01$) Überlebensvorteil der Niedrigrisikogruppe (N0 und M0) im Vergleich zu der Hochrisikogruppe erkennbar (5-Jahresüberleben: N0 und M0 = 61,3% vs. N1-3 und/oder M1 = 31,8%).

Noch deutlicher wird der Unterschied im Krankheitsverlauf dieser beiden Gruppen. Betrachtet man das progressionsfreie Überleben, so erfuhren bereits nach zwei Jahren

mehr als dreiviertel (78,3%) aller Hochrisikopatienten einen Progress, im Gegensatz dazu lediglich knapp die Hälfte (51,3%) bei den Niedrigrisikopatienten.

Das 5-Jahresüberleben für Patienten mit Metastasen der regionären Lymphknoten, scheint nach unserer Klassifikation im Stadium II mit 44,5% signifikant niedriger zu sein, als bei analogen Patienten mit kutanem malignen Melanom im Stadium III A (78%) und B (59%) , jedoch höher im Vergleich zu Patienten im Stadium III C mit 40% 5-Jahresüberlebensrate. Analoges gilt für Patienten mit Fernmetastasen, Stadium III nach der in dieser Arbeit angewandten Klassifikation, mit 0% 5-Jahresüberleben im Gegensatz zu 10-20% 5-Jahresüberleben bei Stadium M1b und M1c beim kutanen malignen Melanom [61].

Wie zu erwarten liegen dementsprechend die 5-Jahresüberlebensraten der nicht metastasierten Patienten (90%) deutlich über denen mit einer Metastasierung nach Pathway I (46%) und II (28%).

1.20.6 Einfluss des Geschlechts

Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil eines Geschlechts gezeigt werden. Ein Trend bezüglich des progressionsfreien Überleben ist jedoch erkennbar. Nach zwei Jahren verblieben 50,6% der weiblichen Patienten progressionsfrei, im Gegensatz dazu waren dies nur 29,5% der männlichen Patienten. Dieser Überlebensvorteil des weiblichen Geschlechts ist mutmaßlich durch die Melanome der Vulva verursacht, welche meistens eine günstige Prognose zeigen. Werden diese Patientinnen weggelassen, aufgrund einer möglichen Einordnung dieser als kutane Melanome, verschwindet der Überlebensvorteil für weibliche Patienten.

Das Geschlecht ist somit kein eindeutiger Prognosefaktor im Hinblick auf das Überleben sowie das progressionsfreie Überleben.

1.21 Ausbildung von Lokalrezidiven

Von den operierten Patienten erfuhren 41,7% der Fälle im Beobachtungszeitraum durchschnittlich nach 51,7 Monaten ein Lokalrezidiv. Die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren ein Lokalrezidiv zu entwickeln lag bei 49,6%. Bei 46% der Patienten mit einer

non-in-sano (R1) Tumorsektion kam es im Verlauf zu einem Lokalrezidiv, dem gegenüber kam es hierzu bei Patienten mit einer in-sano (R0) Resektion lediglich bei 27%. In einer Studie von Kim et al. lag der Anteil an R1-Resektionen (28,7%) und die Rate der Lokalrezidive (24,1%) deutlich niedriger [114]. Die Angaben zur Häufigkeiten eines Lokalrezidivs beim malignen Melanom der Haut schwanken zwischen 29% und 79% [123].

In Abhängigkeit vom Stadium kam es bei den Lokalisationen Obere Atemwege (50%) und Vagina (66,7%) am häufigsten zu Rezidiven. Bei einer Studie von Patel et al. lag der Anteil an Patienten mit malignem Melanom der Kopf-Hals Region mit Lokalrezidiven ebenfalls bei mehr als 50% [79]. Dies ist vermutlich durch die lokalen anatomischen Gegebenheiten bedingt, da hier eine Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand schwierig ist. Eine zusätzliche lokale Radiatio wird deswegen aus klinischen Erwägungen oft durchgeführt. Der Stellenwert dieser Therapie ist aus unserer Datenlage jedoch nicht zu klären.

Der Anteil der R1-Resektionen ist bei den Lokalisationen Vagina und Konjunktiva mit jeweils 33,3% am höchsten. Aufgrund der guten Einsehbarkeit bei Schleimhautmelanom an den Konjunktiven scheint dies jedoch keinen entscheidenden Einfluss auf das Überleben an dieser Lokalisation zu nehmen (5-Jahresüberleben: 75%). Der Anteil der R1-Resektionen bei Schleimhautmelanomen der Oberen Atemwege ist mit 7,7% erstaunlich niedrig. Jedoch ist der Anteil der nicht klassifizierten Resektionen (Rx) mit 65,4% hoch (siehe Tabelle 15), weshalb ein unentdeckter höherer Anteil an R1-Resektionen zu vermuten ist.

Im Vergleich erscheint der Anteil an Lokalrezidiven von Patienten mit Schleimhautmelanom des Gastrointestinal Trakts gering (26,7%). Jedoch kam es durchschnittlich nach 51,7 Monaten zu Lokalrezidiven und die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Schleimhautmelanom des Gastrointestinal Trakts liegt lediglich bei 24,4%. Die niedrige Rate an Lokalrezidiven ist am ehesten dadurch zu begründen, dass der Großteil der Patienten bereits verstorben ist, bevor es überhaupt zum Auftreten von klinisch manifesten Lokalrezidiven kommen konnte.

In der oben erwähnten Studie von Kim et al. wich die Gruppeneinteilung etwas von dieser ab: anorektal, genitourinal, gastrointestinal, nasal, oral und Sinus maxillaris.

Werden nun die Gruppen anorektal und gastrointestinal, sowie die Gruppen nasal, oral und Sinus maxillaris zusammengefasst lassen sich diese mit dieser Studie vergleichen.

Der Anteil der R1-Resektionen der Oberen Atemwege und der genitourinalen Schleimhautmelanome ist mit 47,4% und 29,4% deutlicher höher als der dieser Studie mit 7,7% und 4,8%. Der Anteil der R1-Resektionen im Bereich des Gastrointestinal Trakts ist allerdings mit 6,3% niedriger (vs. 15,8% in unserer Studie). Anders verhält es sich mit dem Anteil der Lokalrezidive, dieser ist bei Schleimhautmelanomen des Gastrointestinal Trakts vergleichbar (21,9% vs. 26,7%), bei Schleimhautmelanomen der Oberen Atemwege bei Kim et al. niedriger (34,2% vs. 50%) und bei genitourinalen Schleimhautmelanomen deutlich niedriger (5,9% vs. 43,2%). Beim kutanen malignen Melanom sind inkomplette Resektion des Primärtumors, Tumordicke und Gefäßinvasion Risikofaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven [123].

Für das Schleimhautmelanom konnten keine signifikanten Unterschiede im Zeitintervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors gezeigt werden. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede der Zeiten bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium gezeigt werden, ein Trend ist jedoch erkennbar. Mit steigendem T-Stadium sanken die Mittelwerte des Zeitintervalls (T1-T4: 63,6 Monate, 53,9 Monate, 30,8 Monate und 21,1 Monate).

Einige Autoren vermuten das Auftreten von Lokalrezidiven als Marker für das Auftreten von Fernmetastasen. Begründet wird diese Hypothese durch das ausgeprägte submukosale lymphatische und vaskuläre Netzwerk [1, 7]. Dies kann auch für das Schleimhautmelanom vermutet werden. 68,6% der Patienten mit Lokalrezidiv bildeten im Verlauf, zeitgleich oder zuvor Fernmetastasen aus. Das entsprechende mittlere Zeitintervall ist mit 8,5 Monaten äußerst kurz.

1.22 Prognose anhand der Lokalisation des Primärtumors

Die 5-Jahresüberlebensraten bei den Lokalisationen Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vagina liegen bei 24,4%, 40,6% und 53,3%, bei den Lokalisationen Konjunktiva, Vulva und Penis liegen diese bei 75%, 78,6% und 83,3%. Analoges gilt auch für das Progressionsfreie Überleben. Die Unterschiede in der Prognose zwischen

den Lokalisationen sind gut durch die mittleren Tumordicken (GI-Trakt 11,5mm, Obere Atemwege 7,3mm, Vagina 6,3mm vs. Konjunktiva 0,7mm, Penis 2,1mm, Vulva 2,9mm) und der Anteil der T4-Patienten (GI-Trakt 30%, Obere Atemwege 25%, Vagina 66,7% vs. Konjunktiva 0%, Penis 0%, Vulva 19,5%) erklärbar.

Bei Fünf der Patienten wurden bei Diagnose bereits Fernmetastasen vorgefunden. Vier dieser Patienten können der Körperregion Obere Atemwege und eine der Lokalisation Gastrointestinal Trakt zugeordnet werden. Bei den anderen Lokalisationen wurden bei Diagnose keine Fernmetastasen detektiert. Bezüglich des Lymphknotenstatus sind keine eindeutigen Unterschiede zu erkennen.

Die Aggressivität dieser Lokalisationen spiegelt sich auch in ihrem Metastasierungsmuster wieder. Schleimhautmelanome des Gastrointestinal Trakts, der Oberen Atemwege und der Vagina verfolgen weitaus häufiger Pathway II (Direkte Fernmetastasierung) als Schleimhautmelanome der Konjunktiva, des Penis und der Vulva (35%, 44,1% und 33,3% vs. 0%, 0% und 15%). Zu keiner Metastasierung im Beobachtungszeitraum kam es hingegen bevorzugt bei Schleimhautmelanomen des Penis (62,5%) und der Vulva (60%).

Die Lokalisationen Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vagina scheinen im Vergleich zu den anderen Lokalisationen für den Primärtumor eine ungünstigere Prognose zu haben. Insbesondere bei diesen Lokalisationen ist ein strenges Follow-Up Regime zu verfolgen um etwaige Fernmetastasen möglichst frühzeitig zu detektieren und effektiv therapieren zu können.

Zusammenfassung

Das Schleimhautmelanom stellt mit 0,22 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner und einem 5-Jahresüberleben von 17% - 40%, eine äußerst seltene und aggressive Tumorerkrankung dar. Es unterscheidet sich vom malignen Melanom der Haut in Biologie, klinischem Verlauf und Prognose. Aufgrund seiner Rarität und seines Auftretens an schwer einsehbaren Lokalisationen sind bisher nur wenige Studien zu diesem Thema vorhanden. In dieser Studie analysierten wir 116 Patientenfälle, mit dem Ziel prognostische Merkmale für mukosale Melanome zu erarbeiten. Dies hilft bei der zukünftigen Etablierung eines Stadien adaptierten Nachsorgeschemas. Hierzu wurde zunächst das Metastasierungsverhalten untersucht, dabei wurden die Zielorgane der Metastasierung, der Metastasierungs-Zeitpunkt und die Metastasierungs-Lokalisation im Krankheitsverlauf analysiert. Der Einfluss bestimmter prognostischer Faktoren auf Überlebenszeit und progressionsfreiem Überleben, sowie Risikofaktoren für die Ausbildung von Lokalrezidiven wurden eruiert.

Im Rahmen der Analyse konnten zwei Metastasierungswege identifiziert werden. Bei 29% der Patienten kam es zunächst zu lokoregionären Lymphknotenmetastasen und bei 26% zu einer direkten Fernmetastasierung, wobei das durchschnittliche Überleben unabhängig vom Metastasierungsweg zu sein scheint. Am häufigsten wurden Fernmetastasen in Lunge (28,6%), Leber (14,3%) und nicht-lokoregionären Lymphknoten (9,5%) entdeckt. Es wurden Metastasen in Organen und Geweben gefunden, welche teilweise untypisch für andere solide Tumoren sind.

Das T-Stadium konnte als prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens identifiziert werden. Mit steigendem T-Stadium sanken die Überlebensraten, sowie die Raten für das progressionsfreie Überleben, ebenso stieg die Tendenz einer direkten Fernmetastasierung.

Die Lokalisationen Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vagina scheinen im Vergleich zu den anderen Lokalisationen eine ungünstigere Prognose zu haben. Sie weisen niedrigere 5-Jahresüberlebensraten, höhere Anteile an T4-Patienten und eine erhöhte Tendenz zur Ausbildung von Lokalrezidiven auf. Die Aggressivität dieser Lokalisationen spiegelt sich auch in ihrem Metastasierungsmuster wieder.

Einige Autoren vermuten das Auftreten von Lokalrezidiven als Marker für das Auftreten von Fernmetastasen. Dies kann durch diese Arbeit bestätigt werden. 69% der Patienten mit Lokalrezidiv bildeten im Verlauf, zeitgleich oder zuvor Fernmetastasen aus. Zu Rezidiven kam es bei den Lokalisationen Obere Atemwege und Vagina am häufigsten. Dies ist am ehesten durch die lokalen anatomischen Gegebenheiten bedingt, da sich hier eine Resektion mit ausreichendem Resektionsrand schwierig gestaltet.

Die Frage bleibt ob das im Vergleich zu Kohorten mit kutanen Melanomen verkürzte Zeitintervall und die höhere Rate an direkter Fernmetastasierung Resultat einer unterschiedlichen Tumorbiologie und damit verbundener erhöhter intrinsischer Tumoraggressivität oder Resultat einer verzögerten Diagnose aufgrund der meist versteckten anatomischen Lage des Schleimhautmelanoms ist.

Aufgrund der insgesamt hohen Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung ohne vorherige lokoregionäre lymphogene Metastasierung sollte die Nachsorge, insbesondere bei T4-Tumor oder Lokalisation in den Oberen Atemwegen, im GI-Trakt oder der Vagina eine Ganzkörper Schnittbildgebung beinhalten.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Curtin, J.A., et al., *Distinct sets of genetic alterations in melanoma*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(20): p. 2135-47.
3. Mihajlovic, M., et al., *Primary mucosal melanomas: a comprehensive review*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012. **5**(8): p. 739-53.
4. McLaughlin, C.C., et al., *Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.* *Cancer*, 2005. **103**(5): p. 1000-7.
5. 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.
6. Garbe, C. and U. Leiter, *Melanoma epidemiology and trends*. *Clin Dermatol*, 2009. **27**(1): p. 3-9.
7. Patrick, R.J., N.A. Fenske, and J.L. Messina, *Primary mucosal melanoma*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. **56**(5): p. 828-34.
8. Simard, E.P., et al., *Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008*. *CA Cancer J Clin*, 2012.
9. Broomhall, C., *Malignant melanoma of the oral cavity in Ugandan Africans*. *Br J Surg*, 1967. **54**(7): p. 581-4.
10. Takagi, M., G. Ishikawa, and W. Mori, *Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis*. *Cancer*, 1974. **34**(2): p. 358-70.
11. 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.
12. Pandey, M., et al., *Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck region: pooled analysis of 60 published cases from India and review of literature*. *Eur J Cancer Prev*, 2002. **11**(1): p. 3-10.
13. Hussein, M.R., *Extracutaneous malignant melanomas*. *Cancer Invest*, 2008. **26**(5): p. 516-34.
14. Szabo, G., *The number of melanocytes in human epidermis*. *Br Med J*, 1954. **1**(4869): p. 1016-7.
15. Zak, F.G. and W. Lawson, *The presence of melanocytes in the nasal cavity*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1974. **83**(4): p. 515-9.
16. Goldman, J.L., et al., *The presence of melanocytes in the human larynx*. *Laryngoscope*, 1972. **82**(5): p. 824-35.
17. Damato, B. and S.E. Coupland, *Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging*. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2008. **36**(8): p. 786-95.
18. Vajdic, C.M., et al., *Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia*. *Int J Cancer*, 2002. **101**(2): p. 175-82.
19. Shields, J.A., et al., *Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2007. **105**: p. 61-71; discussion 71-2.
20. Furdova, A., et al., *Conjunctival nevus and melanoma*. *Bratisl Lek Listy*, 2007. **108**(7): p. 287-91.
21. 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.

22. 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.
23. Axell, T. and C.A. Hedin, *Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits*. Scand J Dent Res, 1982. **90**(6): p. 434-42.
24. 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.
25. Rapini, R.P., et al., *Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases*. Cancer, 1985. **55**(7): p. 1543-51.
26. Rapini, R.P., *Oral melanoma: diagnosis and treatment*. Semin Cutan Med Surg, 1997. **16**(4): p. 320-2.
27. Chaudhry, A.P., A. Hampel, and R.J. Gorlin, *Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases*. Cancer, 1958. **11**(5): p. 923-8.
28. Dahlgren, L., et al., *Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes*. Acta Oncol, 2005. **44**(7): p. 694-9.
29. Lundberg, R., et al., *Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes*. Anticancer Res, 2006. **26**(5B): p. 3627-31.
30. Giraud, G., et al., *DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(11): p. 3595-8.
31. Plonka, P.M., et al., *What are melanocytes really doing all day long...?* Exp Dermatol, 2009. **18**(9): p. 799-819.
32. 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.
33. 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.
34. Thoelke, A., et al., *Primary extracutaneous malignant melanoma: a comprehensive review with emphasis on treatment*. Onkologie, 2004. **27**(5): p. 492-9.
35. Goldgeier, M.H., et al., *The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain*. J Invest Dermatol, 1984. **82**(3): p. 235-8.
36. Curtin, J.A., et al., *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(26): p. 4340-6.
37. Beadling, C., et al., *KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(21): p. 6821-8.
38. Lennartsson, J., et al., *Normal and oncogenic forms of the receptor tyrosine kinase kit*. Stem Cells, 2005. **23**(1): p. 16-43.
39. 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.
40. Torres-Cabala, C.A., et al., *Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type*. Mod Pathol, 2009. **22**(11): p. 1446-56.
41. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer*. Nature, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
42. Poynter, J.N., et al., *BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi*. Melanoma Res, 2006. **16**(4): p. 267-73.
43. Huang, T., et al., *B-Raf and the inhibitors: from bench to bedside*. J Hematol Oncol, 2013. **6**: p. 30.

44. Pearson, G., et al., *Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions*. *Endocr Rev*, 2001. **22**(2): p. 153-83.
45. Maldonado, J.L., et al., *Determinants of BRAF mutations in primary melanomas*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(24): p. 1878-90.
46. Rose, D.S., *Nuclear pseudoinclusions in melanocytic naevi and melanomas*. *J Clin Pathol*, 1995. **48**(7): p. 676-7.
47. Notani, K., et al., *Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2002. **40**(3): p. 195-200.
48. Ulmer, A., et al., *Amelanotic malignant melanoma of the vulva. Case report and review of the literature*. *Arch Gynecol Obstet*, 1996. **259**(1): p. 45-50.
49. Soames, J.V., *The morphology and quantitative distribution of dopa-positive melanocytes in the gingival epithelium of Caucasians*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1974. **38**(2): p. 254-8.
50. Freedman, H.M., et al., *Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses*. *Arch Otolaryngol*, 1973. **97**(4): p. 322-5.
51. Tomicic, J. and H.J. Wanebo, *Mucosal melanomas*. *Surg Clin North Am*, 2003. **83**(2): p. 237-52.
52. Rassner, G., *Dermatologie : Lehrbuch und Atlas*. 8., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. 2007, München ; Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
53. Kato, T., et al., *Malignant melanoma of mucous membranes. A clinicopathologic study of 13 cases in Japanese patients*. *Arch Dermatol*, 1987. **123**(2): p. 216-20.
54. Batsakis, J.G., et al., *The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13*. *Head Neck Surg*, 1982. **4**(5): p. 404-18.
55. Wong, J.H., et al., *Natural history of surgically treated mucosal melanoma*. *Am J Surg*, 1987. **154**(1): p. 54-7.
56. Pflugfelder, A., et al., *Malignes melanom s3-leitlinie "diagnostik, therapie und nachsorge des melanoms"*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013. **11 Suppl 6**: p. 1-126.
57. Johr, R.H., *Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms-the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist*. *Clin Dermatol*, 2002. **20**(3): p. 240-7.
58. Claus Garbe, A.H., Matthias Volkenandt, Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann, C. C., *Leitlinie Malignes Melanom*. 2005.
59. Goerres, G.W., et al., *FDG PET for mucosal malignant melanoma of the head and neck*. *Laryngoscope*, 2002. **112**(2): p. 381-5.
60. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. **105**(2): p. 103-4.
61. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(36): p. 6199-206.
62. Koch, S.E. and J.R. Lange, *Amelanotic melanoma: the great masquerader*. *J Am Acad Dermatol*, 2000. **42**(5 Pt 1): p. 731-4.
63. 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.
64. Liversedge, R.L., *Oral malignant melanoma*. *Br J Oral Surg*, 1975. **13**(1): p. 40-55.
65. Rivera, R.S., et al., *C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma*. *Virchows Arch*, 2008. **452**(1): p. 27-32.
66. Cruz, F., 3rd, et al., *Absence of BRAF and NRAS mutations in uveal melanoma*. *Cancer Res*, 2003. **63**(18): p. 5761-6.
67. Rimoldi, D., et al., *Lack of BRAF mutations in uveal melanoma*. *Cancer Res*, 2003. **63**(18): p. 5712-5.
68. Leiter, U., et al., *The natural course of cutaneous melanoma*. *J Surg Oncol*, 2004. **86**(4): p. 172-8.

69. Iversen, K. and R.E. Robins, *Mucosal malignant melanomas*. Am J Surg, 1980. **139**(5): p. 660-4.
70. Stein, B.S. and A.R. Kendall, *Malignant melanoma of the genitourinary tract*. J Urol, 1984. **132**(5): p. 859-68.
71. Ricci, R., et al., *Primary malignant melanoma of the gallbladder in dysplastic naevus syndrome*. Virchows Arch, 2001. **438**(2): p. 159-65.
72. Sanchez, A.A., et al., *Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: clinicopathologic review of 10 cases*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(10): p. 1623-9.
73. Bridger, A.G., et al., *Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses*. ANZ J Surg, 2005. **75**(4): p. 192-7.
74. Kiran, R.P., et al., *Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database*. Dis Colon Rectum, 2010. **53**(4): p. 402-8.
75. Middleton, M.R., et al., *Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 158-66.
76. 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.
77. Bedikian, A.Y., et al., *Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group*. J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4738-45.
78. Pflugfelder, A., et al., *S3-Guideline "Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma" - short version*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(6): p. 563-602.
79. Patel, S.G., et al., *Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck*. Head Neck, 2002. **24**(3): p. 247-57.
80. Stern, S.J. and O.M. Guillaumondegui, *Mucosal melanoma of the head and neck*. Head Neck, 1991. **13**(1): p. 22-7.
81. Balch, C.M., et al., *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3635-48.
82. Wanebo, H.J., et al., *Anorectal melanoma*. Cancer, 1981. **47**(7): p. 1891-900.
83. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
84. Hicks, M.J. and C.M. Flaitz, *Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology*. Oral Oncol, 2000. **36**(2): p. 152-69.
85. Andersen, L.J., A. Berthelsen, and H.S. Hansen, *Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity*. J Otolaryngol, 1992. **21**(3): p. 180-5.
86. Matias, C., J. Corde, and J. Soares, *Primary malignant melanoma of the nasal cavity: a clinicopathologic study of nine cases*. J Surg Oncol, 1988. **39**(1): p. 29-32.
87. Trapp, T.K., Y.S. Fu, and T.C. Calcaterra, *Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987. **113**(10): p. 1086-9.
88. Lee, S.P., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival*. Laryngoscope, 1994. **104**(2): p. 121-6.
89. Nandapalan, V., et al., *Mucosal melanoma of the head and neck*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1998. **23**(2): p. 107-16.
90. Blatchford, S.J., C.F. Koopmann, Jr., and S.W. Coulthard, *Mucosal melanoma of the head and neck*. Laryngoscope, 1986. **96**(9 Pt 1): p. 929-34.
91. Hoyt, D.J., T. Jordan, and S.R. Fisher, *Mucosal melanoma of the head and neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **115**(9): p. 1096-9.
92. Berthelsen, A., et al., *Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages*. Cancer, 1984. **54**(5): p. 907-12.

93. 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.
94. Ragnarsson-Olding, B., et al., *Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960-1984*. Cancer, 1993. **71**(5): p. 1893-7.
95. Weinstock, M.A., *Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(5): p. 1225-30.
96. Wechter, M.E., et al., *Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(4): p. 554-62.
97. Raspagliesi, F., et al., *Prognostic indicators in melanoma of the vulva*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(10): p. 738-42.
98. Irvin, W.P., Jr., et al., *Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited*. Gynecol Oncol, 1998. **71**(3): p. 476-80.
99. Irvin, W.P., Jr., et al., *Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(3): p. 457-65.
100. Rogo, K.O., et al., *Conservative surgery for vulvovaginal melanoma*. Eur J Gynaecol Oncol, 1991. **12**(2): p. 113-9.
101. Abramova, L., et al., *Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(9): p. 840-6.
102. Ariel, I.M., *Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and review of the literature*. J Surg Oncol, 1981. **16**(4): p. 371-83.
103. Chung, A.F., J.M. Woodruff, and J.L. Lewis, Jr., *Malignant melanoma of the vulva: A report of 44 cases*. Obstet Gynecol, 1975. **45**(6): p. 638-46.
104. Ballo, M.T., et al., *Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(23): p. 4555-8.
105. Bujko, K., M.P. Nowacki, and P. Liszka-Dalecki, *Radiation therapy for anorectal melanoma--a report of three cases*. Acta Oncol, 1998. **37**(5): p. 497-9.
106. Terada, R., et al., *Anorectal melanoma: successful treatment by surgical excision and combination chemoimmunotherapy*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(48): p. 1545-8.
107. Bolivar, J.C., et al., *Melanoma of the anorectal region*. Surg Gynecol Obstet, 1982. **154**(3): p. 337-41.
108. Ross, M., et al., *Patterns of failure in anorectal melanoma. A guide to surgical therapy*. Arch Surg, 1990. **125**(3): p. 313-6.
109. Felz, M.W., et al., *Anal melanoma: an aggressive malignancy masquerading as hemorrhoids*. South Med J, 2001. **94**(9): p. 880-5.
110. Meier, F., et al., *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 62-70.
111. 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.
112. Temam, S., et al., *Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck*. Cancer, 2005. **103**(2): p. 313-9.
113. Papaspyrou, G., et al., *Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors*. Melanoma Res, 2011. **21**(6): p. 475-82.
114. Kim, H.S., et al., *Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 167.
115. Tas, F., et al., *Noncutaneous melanoma have distinct features from each other and cutaneous melanoma*. Oncology, 2011. **81**(5-6): p. 353-8.
116. Tas, F., *Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors*. J Oncol, 2012. **2012**: p. 647684.

117. Canady, J.W., G.K. Johnson, and C.A. Squier, *Measurement of blood flow in the skin and oral mucosa of the rhesus monkey (Macaca mulatta) using laser Doppler flowmetry*. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol*, 1993. **106**(1): p. 61-3.
118. Balch, C.M., *Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide*. *Semin Surg Oncol*, 1992. **8**(6): p. 400-14.
119. Francken, A.B., et al., *Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(5): p. 1476-84.
120. Patel, J.K., et al., *Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases*. *Am J Surg*, 1978. **135**(6): p. 807-10.
121. 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.
122. 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.
123. Gavriel, H., et al., *Review: mucosal melanoma of the head and neck*. *Melanoma Res*, 2011. **21**(4): p. 257-66.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. S. Clasen, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Die retrospektive Datenerhebung wurde von mir selbst durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Anleitung durch Herrn Prof. Dr. S. Clasen, Dr. Gerd Grözinger und Dr. Tarun Mehra eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. S. Clasen, Dr. Gerd Grözinger und Dr. Tarun Mehra) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Publikation *Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma* wurde durch Herrn Dr. Tarun Mehra und Dr. Gerd Grözinger auf Grundlagen der von mir durchgeführten statistischen Auswertungen verfasst und veröffentlicht.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors (n = 116)	32
Abbildung 2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	33
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs.....	34
Abbildung 4: Überblick über Metastasierungswege des Schleimhautmelanoms	46
Abbildung 5: Zielorgane der Fernmetastasierung (n = 42 Patienten)	54
Abbildung 6: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (n = 42 Patienten).....	57
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier (n = 116) [111]	58
Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse nach Geschlecht (n = 116)	59
Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse nach Körperregion der Körperregionen Gastrointestinal Trakt, Obere Atemwege und Vulva (n = 116) [111].....	61
Abbildung 10: Vergleich der Überlebenszeitanalyse von Vulva und Non-Vulva (n = 116) [111]	62
Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 81) [111]	63
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus (n = 58).....	65
Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse nach klinischen Stadium (n = 100) [111].....	66
Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe (n = 116).....	67
Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse nach Pathway (n = 64)	68
Abbildung 16: Analyse des progressionsfreien Überleben des Gesamtkollektivs (n = 116).....	70
Abbildung 17: Analyse des progressionsfreien Überleben nach Geschlecht (n = 116)	71
Abbildung 18: Analyse des progressionsfreien Überleben nach Körperregion (n = 97)	73
Abbildung 19: Analyse des progressionsfreien Überleben der Vulva- und Non-Vulva-Patienten (n = 116).....	74
Abbildung 20: Analyse des progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium nach Kaplan-Meier (n = 81)	75
Abbildung 21: Analyse des progressionsfreien Überleben Anhand der klinischen Stadien (n = 100, die Follow-Up Periode für das Stadium III war zu gering um das 5- bzw. 10-PÜ zu berechnen)	77
Abbildung 22: Analyse des progressionsfreien Überleben in Abhängigkeit der Risikogruppe (n = 116).....	78
Abbildung 23: Ausfalldiagramm zur Entwicklung eines Lokalrezidivs (n = 85).....	80
Abbildung 24: Ausfalldiagramm zur Entwicklung eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom klinischem Stadium (n = 79 Patienten)	85
Abbildung 25: Formular zur Ersterhebung des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.....	120
Abbildung 26: Formular zur Folgerhebung des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.....	121

Tabellarisches Verzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des malignes Melanoms der Haut Teil 1 [61].....	15
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des malignes Melanoms der Haut Teil 2 [61].....	16
Tabelle 3: Stadieneinteilung des malignen Melanoms der Haut [61]	17
Tabelle 4: Unterschiede malignes Melanom und Schleimhautmelanom [1, 3]	18
Tabelle 5: Nachsorge Schema für das maligne Melanom [78]	21
Tabelle 6: Nachsorgeschema [56].....	30
Tabelle 7: Follow-Up Periode (n = 116)	30
Tabelle 8: Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors (n = 116).....	32
Tabelle 9: Altersdurchschnitt in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors in Jahren (n = 116) 34	
Tabelle 10: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 116).....	35
Tabelle 11: Tumordicke in mm in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 65)	35
Tabelle 12: TNM-Klassifikation 1 (n = 116)	36
Tabelle 13: TNM-Klassifikation 2 (n = 116)	37
Tabelle 14: TNM-Klassifikation 3 (n = 116)	37
Tabelle 15: Resektionsstatus und Lokalrezidiv (n = 102).....	38
Tabelle 16: Einteilung nach klinischem Stadium in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 100).....	39
Tabelle 19: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 113)...	49
Tabelle 20: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 79)	50
Tabelle 21: Verteilung der Pathways in Abhängigkeit vom Geschlecht (n = 113).....	50
Tabelle 22: Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen (n = 116)	51
Tabelle 23: Zielorgane der ersten Station der Fernmetastasierung Teil 1 (n = 42).....	52
Tabelle 24: Zielorgane der ersten Station der Fernmetastasierung Teil 2 (n = 42).....	53
Tabelle 25: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt Teil 1 (n = 42 Patienten)	54
Tabelle 26: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt Teil 2 (n = 42 Patienten)	55
Tabelle 27: Stationen der Fernmetastasierung insgesamt in Abhängigkeit des Pathway (n = 42 Patienten)	56
Tabelle 28: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen in Monaten (n = 42 Patienten)	57
Tabelle 29: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs (n = 116).....	58
Tabelle 30: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Geschlecht (n = 116)	60
Tabelle 31: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Körperregion Teil I (n = 116)	60
Tabelle 32: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Körperregion Teil II (n = 116)	61
Tabelle 33: Ergebnisse des Vergleichs der Überlebenszeitanalysen von Vulva und Non-Vulva (n = 116)	62
Tabelle 34: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach T-Stadium Teil I (n = 81).....	64
Tabelle 35: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach T-Stadium Teil II (n = 81)	64
Tabelle 36: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus Teil I (n = 58)	65
Tabelle 37: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Resektionsstatus Teil II (n = 58).....	65
Tabelle 38: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Stadium Teil I (n = 100).....	66
Tabelle 39: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Stadium Teil II (n = 100)	67
Tabelle 40: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe Teil I (n = 116)	67
Tabelle 41: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nach Risikogruppe Teil II (n = 116)	68
Tabelle 42: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der einzelnen Pathways Teil I (n = 64).....	69
Tabelle 43: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der einzelnen Pathways Teil II (n = 64)	69
Tabelle 44: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (n = 116).....	70
Tabelle 45: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überleben nach Geschlecht (n = 116).....	71
Tabelle 46: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überleben nach Lokalisation	

Teil I	72
Tabelle 47: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Lokalisation Teil II	72
Tabelle 48: Ergebnisse des Vergleichs des progressionsfreien Überlebens von Vulva und Non- Vulva Patienten (n = 116)	73
Tabelle 49: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach T-Stadium Teil I (n = 81)	74
Tabelle 50: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach T-Stadium Teil II (n = 81)	75
Tabelle 51: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Stadium Teil I (n = 100)	76
Tabelle 52: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens nach Stadium Teil II (n = 100)	76
Tabelle 53: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe Teil I (n = 116)	78
Tabelle 54: Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Risikogruppe Teil II (n = 116)	78
Tabelle 55: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektivs Teil I (n = 84)	79
Tabelle 56: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven des Gesamtkollektivs Teil II (n = 84)	79
Tabelle 57: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors (n = 84)	81
Tabelle 58: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors Teil I (n = 84, in Monaten)	81
Tabelle 59: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors Teil II (n = 84, in Monaten)	82
Tabelle 60: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 84)	83
Tabelle 61: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium (n = 84, in Monaten)	83
Tabelle 62: Verteilung der Lokalrezidive in Abhängigkeit vom klinischem Stadium (n = 79)	84
Tabelle 63: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium Teil I (n = 79, in Monaten)	84
Tabelle 64: Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom klinischem Stadium Teil II (n = 79, in Monaten)	85
Tabelle 65: Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen nach Diagnose eines Lokalrezidivs (n = 35 Patienten)	86

Veröffentlichungen

Mehra T, Grözinger G, Mann S, Guenova E, Moos R, Röcken M, Claussen CD, Dummer R, Clasen S, Naumann A, Garbe C *Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma* PLoS One. 2014 Nov 10, 9(11): e112535

Danksagung

Meinen Betreuern Dr. Gerd Grözinger und Dr. Tarun Mehra danke ich herzlich für ihre umfangreiche Betreuung und Unterstützung, ihren unerschöpflichen Enthusiasmus sowie die kritische und geduldige Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Prof. Dr. S. Clasen danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende Unterstützung durch die Klinik, sowie Herrn Prof. Dr. Konstantin Nikolaou für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau Aline Naumann für ihre Unterstützung mit der statistischen Auswertung.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden, ohne deren Beistand ich das Abschließen der Arbeit nicht so zielstrebig verfolgt hätte.

Anhang

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM
der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Registerstellen:
Universitäts-Hautklinik und Poliklinik
Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Hindenburgdamm 30 - 12200 Berlin

Universitäts-Hautklinik
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen

ERSTERHEBUNG

Name, Vorname

Geburtsname

Geburtsdatum

Adresse

Meldende Stelle

Rote Kästen bitte nicht ausfüllen

I-ZAHL

1

Lfd.-Nr.

KLINIK-Nr.

Patientendaten

Geburtsdatum 4

Tag	Monat	Jahr

Geschlecht 1 männlich 2 weiblich 5

Wohnort 6

	PLZ

Nationalität 1 Deutschland, Schweiz, Österreich
2 Mediterrane Länder
3 Osteuropa
4 Sonstige: 7

Tumordaten

Erste ärztliche Diagnose 8

Monat	Jahr

Primäre Fehldiagnose 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 9

Besonderheiten: 1 okuläres Melanom
2 unbekannter Primärtumor
(Bei ok. MM oder unbek. PT weiter mit selektiver LK-Operation [32]) 10

Lokalisation (bitte einzeichnen)

- 01 Gesicht
- 02 Sonst. Kopf
- 03 Hals
- 04 Brust/Oberbauch
- 05 Rücken
- 06 Unterbauch
- 07 Gesäß
- 08 äußeres Genitale
- 09 Oberarm (inkl. Ellenb.)
- 10 Unterarm
- 11 Hand
- 12 O.-Schenkel (inkl. Knie)
- 13 U.-Schenkel
- 14 Fuß
- 15 Schleimhaut

Bei Schleimhaut: 1 Nase 3 Vulva 5 Anus
2 Mund 4 Vagina 6 Sonst. 12

Bei akraler Lokalisation: 1 Hand-/Fußrücken 3 palmar/plantar
2 subungual 13

Tumorgöße 14

größter Durchmesser (mm)	x	Breite (mm)

Klinische Merkmale

Familiäres Melanom: 1 ja 2 nein 3 nicht bekannt 16

multiple, unabhä. MM: 1 ja 2 nein 3 nicht bekannt 17

MM ist Erstmalignom: 1 ja 2 nein 3 nicht bekannt 18

wenn nein, anderes **Erstmalignom** bitte eintragen:
..... 19

Histologie

Tumordicke in mm (Breslow) 20

	mm

Level (Clark) 21

1 <input type="radio"/> SSM	5 <input type="radio"/> Schleimhaut-MM
2 <input type="radio"/> NM	6 <input type="radio"/> MM auf großem kong. Naevus
3 <input type="radio"/> LMM	7 <input type="radio"/> nicht klassifizierbar
4 <input type="radio"/> ALM	8 <input type="radio"/> nicht klassifiziert
	9 <input type="radio"/> Sonstige: 22

Histologische Merkmale

Ulzeration: 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 23

Regression: 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 24

MM auf NZN: 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 25

Wachstumsphase: 1 horizontal 2 vertikal 3 keine Angabe 26

Histologie-Nr. 27

Jahr	Nummer

Therapie 28

Studiennummer

	mm

Operative Therapie bei Primärtumoren

Erstoperation 29

Datum: 30

Tag	Monat	Jahr

1 Op. in der Klinik 2 Op. auswärts 31

1 MM vollständig entfernt 3 MM unvollständig entfernt
2 unbekannt

Datum der letzten Nach-OP 32

Datum: 33

Tag	Monat	Jahr

Endgültiger Sicherheitsabstand vom Primärtumor (cm) 34

	cm

Selektive LK-Operation: 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 35

Zahl der entnommenen LK 36

	mm

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 37

	mm

Elektive Lymphadenektomie: 1 ja 2 nein 3 keine Angabe 38

Zahl der entnommenen LK 39

	mm

Zahl der positiven LK (histologisch oder immunhistologisch) 40

	mm

Tumorausbreitung:

- 1 Nur Primärtumor
- 2 Satelliten- oder in-transit-Metastasen
- 3 regionäre LK-Mikrometastase(n)
- 4 regionäre LK-Makrometastase(n)
- 5 Fernmetastasen: Haut/Weichteile
- 6 Fernmetastasen: Lymphknoten
- 7 Fernmetastasen: Pulmo
- 8 Fernmetastasen: viszeral
- 9 nicht sicher einzuordnen

Abbildung 25: Formular zur Ersterhebung des Zentralregisters malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

ZENTRALREGISTER MALIGNES MELANOM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Registerstellen: Universitäts-Hautklinik und Poliklinik Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin Hindenburgdamm 30 - 12200 Berlin Universitäts-Hautklinik Eberhard-Karls-Universität Tübingen Liebermeisterstr. 25 - 72076 Tübingen FOLGEERHEBUNG		Name, Vorname	
Geburtsname		Geburtsdatum	
Adresse		Meldende Stelle	
1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Studiennummer <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
DATUM DER AKTUELLEN BEFUNDERHEBUNG (im Vergleich zur letzten Dokumentation, bzw. zur Ersterhebung)		Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
6 <input type="checkbox"/> unveränderter Befund		7 <input type="checkbox"/> Progression	
8 <input type="checkbox"/> Zweitmalignom		9 <input type="checkbox"/> Tod des Patienten	
PROGRESSION		Therapie	
Lokoregionäres Lymphabflußgebiet		Datum der Diagnosesstellung <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
10 <input type="checkbox"/> Lokalrezidiv		13 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
11 <input type="checkbox"/> Satelliten-Metastase(n)		14 <input type="checkbox"/> Operation	
12 <input type="checkbox"/> in-transit-Metastase(n)		15 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
1. Rezidiv		16 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
18 <input type="checkbox"/> Lokalrezidiv		17 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
19 <input type="checkbox"/> Satelliten-Metastase(n)		18 <input type="checkbox"/> Operation	
20 <input type="checkbox"/> in-transit-Metastase(n)		19 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		20 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
Regionäre LK		21 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
26 <input type="checkbox"/> regionäre LK-Metastasen		22 <input type="checkbox"/> Operation	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		23 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
27 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		24 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
32 <input type="checkbox"/> Rezidiv re. LK-Metastasen		25 <input type="checkbox"/> Operation	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		26 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
28 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		27 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
33 <input type="checkbox"/> Operation		28 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
34 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		29 <input type="checkbox"/> Operation	
35 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		30 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
Fernmetastasierung		31 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
36 <input type="checkbox"/> Hautfernmetastasen		32 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		33 <input type="checkbox"/> Operation	
37 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		34 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
38 <input type="checkbox"/> Operation		35 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
39 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		36 <input type="checkbox"/> Operation	
40 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		37 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
41 <input type="checkbox"/> Operation		38 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
42 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		39 <input type="checkbox"/> Operation	
43 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		40 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
44 <input type="checkbox"/> LK-Fernmetastasen in den Körperhöhlen		41 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		42 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
45 <input type="checkbox"/> Operation		43 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
46 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		44 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
47 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		45 <input type="checkbox"/> Operation	
48 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		46 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
49 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		47 <input type="checkbox"/> Operation	
50 <input type="checkbox"/> viszerale Fernmetastasen		48 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
51 <input type="checkbox"/> Pulmo		49 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
52 <input type="checkbox"/> Skelett		50 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
53 <input type="checkbox"/> ZNS		51 <input type="checkbox"/> Operation	
54 <input type="checkbox"/> Hepar		52 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
55 <input type="checkbox"/> Intestinum		53 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
56 <input type="checkbox"/> Sonstige		54 <input type="checkbox"/> Operation	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		55 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
57 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		56 <input type="checkbox"/> Operation	
58 <input type="checkbox"/> Operation		57 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
59 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		58 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
60 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		59 <input type="checkbox"/> Operation	
61 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		60 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
62 <input type="radio"/> zweites unabhängiges MM		61 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
63 <input type="radio"/> anderer Hautkrebs		62 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
64 <input type="radio"/> anderes Malignom		63 <input type="checkbox"/> Operation	
Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		64 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
65 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		64 <input type="checkbox"/> Operation	
66 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		65 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
67 <input type="checkbox"/> Operation		66 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
68 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		67 <input type="checkbox"/> keine Behandlung	
69 <input type="checkbox"/> Operation		68 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
70 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		69 <input type="checkbox"/> Operation	
71 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		70 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
72 <input type="checkbox"/> Operation		71 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
73 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		72 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
74 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		73 <input type="checkbox"/> Operation	
75 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		74 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
76 <input type="checkbox"/> Operation		75 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
77 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		76 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
78 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		77 <input type="checkbox"/> Operation	
79 <input type="checkbox"/> keine Behandlung		78 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
80 <input type="checkbox"/> Operation		79 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
81 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		80 <input type="checkbox"/> Operation	
82 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		81 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
83 <input type="checkbox"/> Operation		82 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
84 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		83 <input type="checkbox"/> Operation	
85 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		84 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
86 <input type="checkbox"/> Operation		85 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
87 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		86 <input type="checkbox"/> Operation	
88 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		87 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
89 <input type="checkbox"/> Operation		88 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
90 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		89 <input type="checkbox"/> Operation	
91 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		90 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
92 <input type="checkbox"/> Operation		91 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
93 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		92 <input type="checkbox"/> Operation	
94 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		93 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
95 <input type="checkbox"/> Operation		94 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
96 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		95 <input type="checkbox"/> Operation	
97 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		96 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
98 <input type="checkbox"/> Operation		97 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
99 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		98 <input type="checkbox"/> Operation	
100 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		99 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
101 <input type="checkbox"/> Operation		100 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
102 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		101 <input type="checkbox"/> Operation	
103 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		102 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
104 <input type="checkbox"/> Operation		103 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
105 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		104 <input type="checkbox"/> Operation	
106 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		105 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
107 <input type="checkbox"/> Operation		106 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
108 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		107 <input type="checkbox"/> Operation	
109 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		108 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
110 <input type="checkbox"/> Operation		109 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
111 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		110 <input type="checkbox"/> Operation	
112 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		111 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
113 <input type="checkbox"/> Operation		112 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
114 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		113 <input type="checkbox"/> Operation	
115 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		114 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
116 <input type="checkbox"/> Operation		115 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
117 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		116 <input type="checkbox"/> Operation	
118 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		117 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
119 <input type="checkbox"/> Operation		118 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
120 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		119 <input type="checkbox"/> Operation	
121 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		120 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
122 <input type="checkbox"/> Operation		121 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
123 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		122 <input type="checkbox"/> Operation	
124 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		123 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
125 <input type="checkbox"/> Operation		124 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
126 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		125 <input type="checkbox"/> Operation	
127 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		126 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
128 <input type="checkbox"/> Operation		127 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
129 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		128 <input type="checkbox"/> Operation	
130 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		129 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
131 <input type="checkbox"/> Operation		130 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
132 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		131 <input type="checkbox"/> Operation	
133 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		132 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
134 <input type="checkbox"/> Operation		133 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
135 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		134 <input type="checkbox"/> Operation	
136 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		135 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
137 <input type="checkbox"/> Operation		136 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
138 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		137 <input type="checkbox"/> Operation	
139 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		138 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
140 <input type="checkbox"/> Operation		139 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
141 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		140 <input type="checkbox"/> Operation	
142 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		141 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
143 <input type="checkbox"/> Operation		142 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
144 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		143 <input type="checkbox"/> Operation	
145 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		144 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
146 <input type="checkbox"/> Operation		145 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
147 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		146 <input type="checkbox"/> Operation	
148 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		147 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
149 <input type="checkbox"/> Operation		148 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
150 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		149 <input type="checkbox"/> Operation	
151 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		150 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
152 <input type="checkbox"/> Operation		151 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
153 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		152 <input type="checkbox"/> Operation	
154 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		153 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
155 <input type="checkbox"/> Operation		154 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
156 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		155 <input type="checkbox"/> Operation	
157 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		156 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
158 <input type="checkbox"/> Operation		157 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
159 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		158 <input type="checkbox"/> Operation	
160 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		159 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
161 <input type="checkbox"/> Operation		160 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
162 <input type="checkbox"/> Bestrahlung		161 <input type="checkbox"/> Operation	
163 <input type="checkbox"/> systemische Therapie		162 <input type="checkbox"/> Bestrahlung	
164 <input type="checkbox"/> Operation		163 <input type="checkbox"/> systemische Therapie	
165 <input type="checkbox"/> Bestrahlung			