

Krankheitsverlauf und Prognosefaktoren bei Patienten mit  
primärem Schleimhautmelanom

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Bübl, Britta

2016



Krankheitsverlauf und Prognosefaktoren bei Patienten mit  
primärem Schleimhautmelanom

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Bübl, Britta

2016

Dekan: Professor Dr. med. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. T. K. Eigentler

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. J. Bedke

*Die eisernen Pforten öffneten sich. Ich sagte: »Die Antwort heißt*

*›In mir drin, ganz in der Mitte«.«<sup>1</sup>*

Gewidmet J. v. U.

---

<sup>1</sup> Fynn „Hallo, Mister Gott, hier spricht Anna“, S. 186, Hrsg. Eva Kutter, Fischer Taschenbuch Verlag, Frankfurt am Main, 2005



---

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	i
Verzeichnis der Abbildungen	III
Verzeichnis der Tabellen	IV
Verzeichnis der Anhänge	V
Verzeichnis der Abkürzungen	VI
<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Vorbemerkung	8
1.2 Inzidenz	8
1.3 Ätiologie und Pathogenese	9
1.3.1 Melanozyten in Schleimhäuten - Herkunft, Vorkommen und physiologische Funktion	9
1.3.2 Auslösende und prädisponierende Faktoren der Entstehung von SHM	12
1.3.3 Präkursorläsionen	15
1.4 Systematik der Einteilung der Melanome sowie der Subgruppe der Schleimhautmelanome	17
1.5 Symptomatik	19
1.6 Diagnostik	20
1.6.1 Klinische und apparative Diagnostik	20
1.6.2 Histologische Diagnostik	21
1.7 Differentialdiagnostik	26
1.8 Fragestellung und Ziele dieser Dissertation	28
<b>2 Patienten, Material und Methodik</b>	<b>29</b>
2.1 Patienten	29
2.1.1 Auswahlkriterien	29
2.1.2 Patientenkollektiv	30
2.2 Material und Methodik	31
2.2.1 Studiendesign	31
2.2.2 Datenerfassung und -verarbeitung	31
2.3 Statistische Verfahren	35

<b>3 Ergebnisse</b>	37
3.1 Epidemiologie	37
3.1.1 Lokalisationsverteilung	37
3.1.2 Altersverteilung	39
3.1.3 Geschlechtsverteilung	41
3.1.4 Ethnische Differenzen	41
3.1.5 Zweitmalignome	41
3.2 Stadieneinteilung bei Erstdiagnose	45
3.2.1 Stadieneinteilung nach Ballantyne	45
3.2.2 Regionärer Lymphknotenstatus	47
3.2.3 Fernmetastasierung	48
3.3 Histologische Merkmale	50
3.3.1 Tumordicke	50
3.3.2 Ulzeration	55
3.4 Therapiemodalitäten	56
3.4.1 Primär operative Therapie	56
3.4.2 Primär nicht operative Therapie	56
3.5 Krankheitsverlauf	60
3.5.1 Häufigkeiten	61
3.5.2 Zeitverlauf	67
3.6 Identifikation von Prognosefaktoren	68
3.6.1 Vergleich von Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode	68
3.6.2 Multivariate Analyse mittels proportionalem Hazard Modell nach Cox	83
<b>4 Diskussion</b>	87
4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich	87
4.1.1 Epidemiologie	87
4.1.2 Stadieneinteilung	99
4.1.3 Histologische Merkmale	106
4.1.4 Therapiemodalitäten	113
4.1.5 Krankheitsverlauf	129
4.1.6 Identifikation von Prognosefaktoren	139



4.2	Limitationen der vorliegenden Studie	147
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	149
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>152</b>
	Anhang	153
	Literaturverzeichnis	154
	Erklärung zum Eigenanteil	170

### Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 3 - 1.	Altersverteilung bei ED - Histogramm	39
Abbildung 3 - 2.	Altersverteilung bei ED in Abhängigkeit der Lokalisation - Box-and-Whiskers-Plots	40
Abbildung 3 - 3.	Stadieneinteilung nach Ballantyne bei ED	47
Abbildung 3 - 4.	Initiale Fernmetastasierung	49
Abbildung 3 - 5.	Tumorausbreitung bei ED	49
Abbildung 3 - 7.	Tumordicke in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED	52
Abbildung 3 - 8.	Häufigkeitsverteilung der T-Stadieneinteilung der Tumordicke	52
Abbildung 3 - 8.	Gruppierte T-Stadieneinteilung in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED	54
Abbildung 3 - 9.	Ulzerationsstatus in Abhängigkeit der T-Stadieneinteilung	56
Abbildung 3 - 10.	Krankheitsverlauf - Ausprägungsarten der Progression	60
Abbildung 3 - 11.	Krankheitsverlauf - Häufigkeiten (n = 150)	61
Abbildung 3 - 12.	Kaplan-Meier-Kurve des LPFS - Gesamtkollektiv	68
Abbildung 3 - 13.	Kaplan-Meier-Kurve des LPFS - Hauptlokalisation	70
Abbildung 3 - 14.	Kaplan-Meier-Kurve des LPFS - Hauptlokalisation alternativ	71
Abbildung 3 - 15.	Kaplan-Meier-Kurve des LPFS - gruppierte T-Stadieneinteilung	71
Abbildung 3 - 16.	Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - Gesamtkollektiv	72
Abbildung 3 - 17.	Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - Geschlecht	74
Abbildung 3 - 18.	Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - Hauptlokalisation	75
Abbildung 3 - 19.	Kaplan-Meier-Kurve des DMFS- Hauptlokalisation alternativ	75
Abbildung 3 - 20.	Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - Stadieneinteilung	76

Abbildung 3 - 21. Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - T-Stadieneinteilung	76
Abbildung 3 - 22. Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - gruppierte T-Stadieneinteilung	77
Abbildung 3 - 23. Kaplan-Meier-Kurve des DMFS - Ulzerationsstatus	77
Abbildung 3 - 24. Kaplan-Meier-Kurve des OS - Gesamtkollektiv	78
Abbildung 3 - 25. Kaplan-Meier-Kurve des OS - Hauptlokalisation	80
Abbildung 3 - 26. Kaplan-Meier-Kurve des OS - Hauptlokalisation alternativ	81
Abbildung 3 - 27. Kaplan-Meier-Kurve des OS - Stadieneinteilung	81
Abbildung 3 - 28. Kaplan-Meier-Kurve des OS - T-Stadieneinteilung	82
Abbildung 3 - 29. Kaplan-Meier-Kurve des OS - Resektionsstatus	82

### Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 - 1. Inzidenz von SHM	9
Tabelle 1 - 2. Einteilung der Melanome anhand des Ausmaßes ihrer Sonnenexposition	18
Tabelle 1 - 3. Einteilung der Schleimhautmelanome anhand ihrer Lokalisation	18
Tabelle 1 - 4. Differentialdiagnostik pigmentierter mukosaler Läsionen	27
Tabelle 2 - 1. Verfahrensregeln zur Einordnung erhobener Information	32
Tabelle 3 - 1. Epidemiologische Charakteristika	38
Tabelle 3 - 2. Epidemiologische Charakteristika der Patientensubgruppe mit Zweitmalignom	42
Tabelle 3 - 3. Zweitmalignome - Fallsammlung mit klinischem Verlauf	42
Tabelle 3 - 4. Stadieneinteilung nach Ballantyne bei ED	46
Tabelle 3 - 5. Initialer Lymphknotenstatus bei Patienten des Stadiums II	47
Tabelle 3 - 6. Initialer Lymphknotenstatus bei Patienten des Stadiums III	48
Tabelle 3 - 7. Initiale Fernmetastasierung bei Patienten des Stadiums III	50
Tabelle 3 - 8. Histologische Merkmale I - Tumordicke, Ulzerationsstatus	51
Tabelle 3 - 9. Tumordicke in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED	52
Tabelle 3 - 10. Histologische Merkmale II - T-Stadieneinteilung der Tumordicke	53
Tabelle 3 - 11. Häufigkeitsverteilung der gruppierten T-Stadieneinteilung in Abhängigkeit der Lokalisation	55
Tabelle 3 - 12. Klinische Charakteristika nicht operativ behandelter Patienten	56

Tabelle 3 - 13.	Resektionsstatus operativ behandelter Patienten	58
Tabelle 3 - 14.	Häufigkeit und Modalitäten adjuvanter Therapie	59
Tabelle 3 - 15.	Kreuztabelle adjuvante Therapie - Stadieneinteilung bei ED	59
Tabelle 3 - 16.	Kreuztabelle adjuvante Therapie - T-Stadieneinteilung	60
Tabelle 3 - 17.	Krankheitsverlauf - Häufigkeiten	62
Tabelle 3 - 18.	Lokoregionäre Progression	63
Tabelle 3 - 19.	Erste fernmetastasierte Progression bei Patienten der Stadien Tis, I,II sowie nicht bekannter Stadieneinteilung	65
Tabelle 3 - 20.	Krankheitsverlauf - Ereignisraten	67
Tabelle 3 - 21.	Krankheitsverlauf - zeitliche Abstände	67
Tabelle 3 - 22.	5-Jahres-Überleben frei von lokoregionärer Progression	69
Tabelle 3 - 23.	1- und 2-Jahres-Überleben frei von lokoregionärer Progression in Abhängigkeit der Lokalisation	70
Tabelle 3 - 24.	5-Jahres-Überleben frei von Fernmetastasierung	73
Tabelle 3 - 25.	1- und 2-Jahres-Überleben frei von Fernmetastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation	74
Tabelle 3 - 26.	5-Jahres-Gesamtüberleben	79
Tabelle 3 - 27.	1- und 2-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lokalisation	80
Tabelle 3 - 28.	Cox-Regressionsanalyse des LPFS - Kollektiv	83
Tabelle 3 - 29.	Cox-Regressionsanalyse des LPFS – Omnibustests	83
Tabelle 3 - 30.	Cox-Regressionsanalyse des LPFS - Ergebnisse	83
Tabelle 3 - 31.	Cox-Regressionsanalyse des DMFS - Kollektiv	84
Tabelle 3 - 32.	Cox-Regressionsanalyse des DMFS – Omnibustests	85
Tabelle 3 - 33.	Cox-Regressionsanalyse des DMFS - Ergebnisse	85
Tabelle 3 - 34.	Cox-Regressionsanalyse des OS – Kollektiv	86
Tabelle 3 - 35.	Cox-Regressionsanalyse des OS – Omnibustests	86
Tabelle 3 - 36.	Cox-Regressionsanalyse des OS - Ergebnisse	86
Tabelle 4 - 1.	Histologische Merkmale - T-Stadieneinteilung der Tumordicke im Literaturvergleich	111

### **Verzeichnis der Anhänge**

Anhang	T-Klassifikation kutaner Melanome	153
--------	-----------------------------------	-----

## Verzeichnis der Abkürzungen

### Abkürzungen

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akral lentiginöse(s) Melanom(e)
APR	abdominoperineale Rektumextirpation
ASR	altersstandardisierte Rate
<b>bspw.</b>	beispielsweise
B-Symptomatik	Symptomtrias aus Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
bzw.	beziehungsweise
<b>Ca</b>	Karzinom(e)
CM	Primär(e) kutane(s) Melanom(e)
CSD	chronically sun induced damage
CUP	Carcinoma of unknown primary
<b>DMFS</b>	Überleben frei von Fernmetastasierung
<b>ED</b>	Erstdiagnose
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
<b>HE-Färbung</b>	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
<b>ICD-O</b>	International Classification of Diseases for Oncology
inkl.	inklusive
IQR	Interquartilsabstand
<b>JÜ</b>	Jahres-Überleben
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
KR	Krebsregister
<b>Lk</b>	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
LPFS	Überleben frei von lokoregionärer Progression
<b>m</b>	männlich
<b>M.</b>	Morbus <i>beziehungsweise</i> Musculus
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MM	Malignes Melanom
<b>N oder n</b>	Anzahl
nb	nicht bekannt
NHH	Nasenhaupthöhle
NM	Noduläres Melanom
NNH	Nasennebenhöhle(n)
ns	nicht signifikant

<b>OS</b>	Gesamtüberleben
<b>Pat. Nr.</b>	Patientennummer(n)
<b>p-Wert</b>	Signifikanzwert
<b>R<sub>+/-</sub></b>	Resektionsstatus in sano/non in sano
<b>RT-PCR</b>	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
<b>s</b>	signifikant
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SHM</b>	Primäre(s) Schleimhautmelanom(e)
<b>SNB</b>	Sentinel-Node-Biopsie
<b>SSM</b>	Superfiziell spreitendes Melanom
<b>Tis</b>	Tumor(en) in situ
<b>u./o.</b>	und/oder
<b>UV-Strahlung</b>	ultraviolette Strahlung
<b>v. a.</b>	vor allem
<b>V. a.</b>	Verdacht auf
<b>vs.</b>	versus
<b>w</b>	weiblich
<b>WS</b>	Wirbelsäule
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>Z. n.</b>	Zustand nach
<b>ZMM</b>	Zentralregister Malignes Melanom
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

Nomenklatur		Referenz
Gen	großgeschrieben, kursiv; beispielhaft <i>GEN</i>	1
Protein	großgeschrieben, Normalschrift; beispielhaft PROTEIN	
T <sub>x;1-n</sub>	Primärtumor nicht beurteilbar; Ausprägungsgrad	
N <sub>x;+;-/0;1-n</sub>	regionäre Lymphknotenmetastasierung nicht beurteilbar; vorhanden; fehlend; Ausprägungsgrad	angelehnt an <sup>2</sup>
M <sub>x;+;-/0;1-n</sub>	Fernmetastasierung nicht beurteilbar, vorhanden, fehlend, Ausprägungsgrad	

Symbole und Maßeinheiten			
>	größer als	X : Y	Verhältnisangabe
<	kleiner als	X-Y	Bereichsangabe
≥	größer gleich	X x Y	Kreuzprodukt
≤	kleiner gleich	♀	weiblich
=	ist gleich	mm	Millimeter
≈	ungefähr	a	Jahr(e)
+	Plus	Mio.	Million(en)

## 1 Einleitung

### 1.1 Vorbemerkung

Primäre Melanome der Schleimhaut (SHM) sind seltene Neoplasien<sup>3-10</sup> und stellen eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Nach kutanen Melanomen (CM) und okulären Melanomen sind sie die dritthäufigsten primären malignen Melanome<sup>11-16</sup>. Pro Jahr werden in den USA näherungsweise 590 Neuerkrankungen an SHM erwartet<sup>14</sup>, für Europa wird die Anzahl mit 1291 Fällen höher geschätzt<sup>17</sup>.

SHM sind biologisch hochaggressiv<sup>6,13,15,16,18-23</sup>. Sie unterscheiden sich in Epidemiologie, ätiologischen Faktoren, Pathogenese sowie ihrem biologischen Verhalten von anderen Melanomsubtypen<sup>5,16,24-29</sup> und sollten deshalb als eigene Entität behandelt werden<sup>8,15,28,30-34</sup>. Aufgrund initialer Symptoffreiheit, unspezifischer Symptomatik, Amelanosis sowie ihrer erschwert einsehbaren Lokalisationen erfolgt die Diagnosestellung häufig verzögert. In Kombination mit guter vaskulärer sowie lymphatischer Anbindung und Multizentrität befinden sich SHM bei Erstdiagnose meist in lokal fortgeschrittenen Stadien<sup>6,9,13,14,16,18-20,23,32,35-42</sup>. Analog dazu zeigen sie sich therapeutischen Interventionen gegenüber mit hohen lokalen Rezidivraten sowie hohen Progressionsraten refraktär. Aufgrund dessen, sowie möglicherweise auch determiniert durch das höhere Alter der Betroffenen, ist ihre Prognose sehr schlecht<sup>3,6,8,10,12,16,18-20,22,23,30,32,38-41,43,43-54</sup>.

### 1.2 Inzidenz

Im Gegensatz zu der um jährlich 2,2-6 % zunehmenden Inzidenz von CM<sup>12,13,24,55-57</sup>, scheint die Inzidenz von SHM stabil zu sein beziehungsweise (bzw.) abzunehmen<sup>3,12,13,24,55,57-61</sup>. Andere Publikationen beschreiben, mit Tendenz zur Häufung der Lokalisation des Kopf-Hals-Bereichs, eine Zunahme der Inzidenzraten von SHM<sup>11,24,56,59,62,63</sup>, was hinweisgebend für dynamische ätiologische Fakto-

ren sein kann <sup>62</sup>. Aspekte wie erhöhte Aufmerksamkeit sowie verbesserte Diagnostik (zum Beispiel [z. B.] Immunhistochemie), müssen jedoch bei der Interpretation veröffentlichter Daten beachtet werden <sup>56,62</sup>. Ebenso erschweren geografische sowie ethnische Differenzen verlässliche Angaben <sup>6,8</sup> [Tabelle 1 - 1].

**Tabelle 1 - 1. Inzidenz von SHM**

ASR=altersstandardisierte Rate; Mio.=Million; a=Jahr; m=männlich; w=weiblich; SHM=Schleimhautmelanom; NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt  
\*<sup>1</sup> Weiße, inklusive Zentralnervensystem und Meningen; \*<sup>2</sup> ausgenommen Vulva

Lokalisation	Inzidenz/Mio./a (ASR)	Referenz
<b>SHM gesamt</b>	2,2; m 1,4* <sup>1</sup> -1,5; w 2,8	14,64
<b>Kopf-Hals-Bereich</b>	0,41-0,8; m 0,880; w 0,708	12,59,65,66
NHH	0,3; m 0,4; w 0,3	14
NNH	0,2; m 0,2; w 0,2	14
sinonasal	0,5	67
oral	0,2; m 0,1-0,3; w 0,07-0,2	14,68
<b>GI-Trakt</b>		
Ösophagus	0,03	56
Ösophagus/Analkanal	m 0,382; w 0,4	12
Rektum/Analkanal	0,17-0,48; m 0,3-0,7; w 0,4-1,0	11,14,24,56-58,60
<b>Genitalbereich</b>	1,0; m 0,2-0,338; w 0,653* <sup>2</sup> -1,6	12,14
Vulva	0,26-2,7	12,55,61,69,70
Vagina	0,26-0,46	69,70
<b>Harnwege</b>	m 0,007; w 0,031	12

Die Inzidenzraten von CM liegen mit 70-600/Mio./Jahr höher <sup>12,14,56,71</sup>. Weltweit besteht ein Maximum für Männer (550,8/Mio./Jahr) und Frauen (410,1/Mio./Jahr) in Queensland, Australien <sup>68</sup>. SHM bilden an der Gesamtzahl der Melanome einen Anteil von 1,3-5 % <sup>12-15</sup>.

### 1.3 Ätiologie und Pathogenese

#### 1.3.1 Melanozyten in Schleimhäuten - Herkunft, Vorkommen und physiologische Funktion

Es scheint sicher, dass SHM von in der Schleimhaut präsenten Melanozyten ausgehen <sup>20,28,72-74</sup> und es gelang, an allen Lokalisationen an welchen SHM bekannt sind - ausgenommen Magen, Dünn- und Dick-

darm, Uterus und Ureteren - Melanozytenvorkommen nachzuweisen<sup>20</sup>. Melanozyten stellen Abkömmlinge des neuroektodermalen Keimblattes dar, welche während der Embryogenese in die Peripherie migrieren<sup>75,76</sup>. Bezüglich ihres Migrationsweges sowie des genauen Zeitpunktes ihrer melanozytären Differenzierung präferieren verschiedene Autoren voneinander abweichende Theorien<sup>20,75-78</sup>. Es stellt sich insbesondere die Frage nach Migrationswegen von Melanozyten(vorläufern) in Gewebe nichtektodermaler Abstammung, in welchen SHM - neben ektodermalen Zielgeweben - beobachtet werden. Da SHM häufig in mukokutanem Übergangsgebiet auftreten<sup>11,18,19,79-81</sup> sowie zonenüberschreitend wachsen<sup>11,56,60,79,82</sup>, wurde vermutet, SHM stellen Ausläufer melanozytärer Hyperplasien angrenzender Hautareale dar<sup>18,21</sup>. Da Fälle ausschließlich in Schleimhaut vorkommender melanozytärer junctionaler Aktivität existieren, kann diese Art der Entstehung von SHM nicht ausschließlich angenommen werden<sup>18</sup>. SHM könnten durch submukosal penetrierendes Wachstum eines Melanoms ektodermaler hin zu einer endodermalen Lokalisation entstehen<sup>21</sup>. Die ektopre Existenz von Melanozyten(vorläufern) innerhalb entodermalen Gewebes könnte durch ektodermale Melanozytenvorläufer innerhalb der entodermalen Gewebeanlage ermöglicht werden. Zudem dürfte die Kompetenz ektodermaler Zellen in verschiedene Zelllinien zu differenzieren es ihnen theoretisch ermöglichen, an verschiedene Körperstellen zu migrieren; von zentral direkt an entodermale Lokalisationen sowie mittels einer Migration zwischen peripheren Geweben ektodermaler und entodermaler Abstammung. Dabei ist während des gesamten Migrationsprozesses eine melanozytäre Differenzierung denkbar<sup>20,24,72,73,77,83-90</sup>. Weiterhin wird eine melanogene Metaplasie ortsständiger Zellen ebenso diskutiert wie eine heterotope Entwicklung aus ortsansässigen unbekanntem Melanozytenvorläufern, beispielsweise (bspw.) Stammzellen, peripheren Nervenzellen wie Schwannschen Zellen oder Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems<sup>51,72,84,89-94</sup>. Auch könnten SHM aus zur



Proliferation stimulierten Vorläuferzellen entstehen, welche ursprünglich ihren Zielort nicht erreichten und sich bislang in der Ruhephase des Zellzyklus befanden<sup>84</sup>. Im Gegensatz zu Schleimhaut ektodermaler Abstammung werden Melanozyten in entodermaler Mukosa des distaler gelegenen Aerodigestivtraktes - wie Naso- und Oropharynx, Larynx, Trachea - sowie in Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm, Harnblase und Urethra, infrequent gefunden. Dies könnte niedrigere Inzidenzraten von SHM dieser Lokalisationen erklären<sup>20,21,32,38,39,72</sup>.

Die Funktion von Melanozyten in Schleimhäuten ist nicht abschließend geklärt und besitzt teils hypothetischen Charakter<sup>78,95</sup>. Histologisch gleichen sie epidermalen Melanozyten; lediglich ein Teil synthetisiert jedoch Melanin<sup>20,28</sup>. Ihr Verhältnis zu Keratinozyten weicht von dem der Haut ab und sowohl inter- als auch intraindividuell - zwischen Kutis und Mukosa, sowie innerhalb der Mukosa - divergiert die Melanozytenhäufigkeit<sup>6,18,28,39,78,96</sup>. Wirkmechanismen spielen sich zwischen einer größeren Anzahl Zelltypen ab, als sie die epidermale Melanineinheit beschreibt. Zusätzlich sind bspw. Langerhanszellen, Fibroblasten, neuronale Synapsen und Gefäßendothel involviert, mit welchen über Zytokine, Hormone und Peptide eine Interaktion stattfindet<sup>24,77</sup>.

Melanozyten sind - auch via Melanosomen, Melanin und dessen Synthese - beteiligt an: [i] Zell- und Gewebeschutz, Detektion mutagenen Potentials (Deaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies, Stressresponse analog der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse); [ii] Desoxyribonukleinsäure-Reparatur; [iii] Immunmodulation und -reaktion, Antiinflammation; [iv] Embryonalentwicklung (vor allem [v. a.] des Nervensystems); [v] Neuroendokrinium (Schlafregulation, Regulation des Atemrhythmus et cetera [etc.]); [vi] Endo-, Para- und Autokrinium (Melanin als *solides Hormon*); [vii] Metabolismus und Homöostase (protektive Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) via Neuromelanin, *Melanosomen als Chaperone*, Regulation von Membranpotentialen); [viii] Melanozyt und Melanozytenverbund als

*sensorisches Organ* (chemisch, mechanisch, physikalisch), welches eingehende Signale verarbeitet und reaktiv Signale an umgebendes Gewebe und entfernte nichtkutane Organe generiert <sup>24,69,77,78</sup>.

### **1.3.2 Auslösende und prädisponierende Faktoren der Entstehung von SHM**

Melanome können theoretisch in jedem Organ entstehen, in dem Melanozytenvorkommen bestehen <sup>20,97,98</sup>. Unklar ist, welche Faktoren zur Tumorgenese beitragen. Definitive Risikofaktoren sind nicht etabliert <sup>8,10,19,36,74,95,99–102</sup>.

Direkte Einwirkung ultravioletter Strahlung (UV-Strahlung) ist als wichtiger ätiologischer Faktor; die lichtabsorbierende Funktion von Melanin als protektiver Faktor von CM gut bekannt. Dies kann nicht unreflektiert für SHM übernommen werden <sup>14,18,19,24,28,33,37,57,64,69,74,79,80,95</sup>, da deren Lokalisationen gemäß dem Leitsatz *Where the sun never shines* <sup>57</sup> keiner UV-Strahlung ausgesetzt sind. Argumente, welche gegen UV-Strahlung als ätiologischen Faktor sprechen, sind: [i] stabile Inzidenz von SHM [Kapitel 1.2]; [ii] Unabhängigkeit bis invers beschriebene Abhängigkeit der Inzidenz von Angaben zum Breitengrad (Inzidenz nördlich [größer gleich]  $\geq$  südlich) <sup>14,24,57–59</sup>; [iii] im Vergleich zu CM geringere Ausprägung von Häufigkeitsunterschieden zwischen Weißen versus (vs.) Lateinamerikanischen und Schwarzen Individuen; dies ausgeprägter an mukosalen Lokalisationen, an welchen keine Unterschiede in der Pigmentierung bestehen (z. B. vaginal) <sup>13,14,19,26,56,59,69,70,74</sup>; [iv] das Auftreten von Melanomen in stärker pigmentierter Haut v. a. an nicht sonnenexponierter Stelle sowie häufig des akral lentiginösen Typs <sup>100,103,104</sup>, sowie [v] Mutationsmuster, welche nicht hinweisgebend für UV-induzierte Erbgutschädigung sind <sup>29</sup>. Neben der direkten maligno-induzierenden Wirkung von UV-Strahlung wird eine indirekte Wirkung diskutiert – bspw. durch zellvermittelten systemischen Einfluss auf die Immunreaktion, welche das mikroenvironmentale Milieu

zugunsten der Entwicklung von SHM beeinflusst <sup>61</sup>. Manche Autoren vermuten einen systemisch protektiv wirksamen Effekt von UV-Strahlung auf die Entstehung von SHM und führen dafür ebenfalls die oben genannten Argumente [ii] und [iii] an <sup>24,58,69,70</sup>. Hu et al. bilden anhand der Quotienten der Inzidenzraten Weißer vs. Schwarzer Individuen zwei Subgruppen: [i] hoher Weiß-Schwarz-Quotient bei CM und uvealen Melanomen von 18 : 1; [ii] niedriger Weiß-Schwarz-Quotient bei SHM und konjunktivalen Melanomen von 2,6 : 1 sowie akral lentiginösen Melanomen (ALM) von 1,1 : 1. In jeder Subgruppe sind sowohl UV-exponierte als auch nicht UV-exponierte Areale zu finden. Somit schlussfolgern die Autoren, nicht allein UV-Exposition und -Protektion via Melanin könne für ethnische Unterschiede verantwortlich sein <sup>69</sup>. Zudem legen beschriebene Unterschiede zwischen SHM behaarter sowie unbehaarter vulvärer Hautareale, sowie das - im Vergleich zu CM - häufige Auftreten vulvärer sowie anorektaler SHM abhängig von der involvierten Körperfläche, die Frage nach lokal oder anatomisch ursächlich wirksamen Faktoren nahe <sup>60,79</sup>.

Daneben werden weitere, die Entstehung von SHM beeinflussende Faktoren diskutiert. Hierzu zählen: [i] (chronisch) entzündliche Erkrankungen (z. B. Lichen sclerosus); [ii] die Exposition mit toxischen und irritierenden Detergenzien (gastrale Refluxerkrankung, Essstörungen, kontaminierte Atemluft) sowie Karzinogenen (Tabakrauch, Formaldehyd); [iii] Medikamenteneinnahme; [iv] hormonelle Einflüsse (Wachstumsfaktoren, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeptiva); [v] virale Infektionen (Humanes Immundefizienz-Virus [HIV], Humanes Papillomavirus); [vi] mechanische Irritation (Gebissträger, orale Ticks); [vii] genetische/familiäre Disposition; [viii] Stimulation über angrenzende Neoplasien sowie [ix] lymphoproliferative Erkrankungen <sup>11,19,28,32,43,50,56,94,105-111</sup>.

Zunehmend sind für SHM Pathologien verschiedener Signaltransduktionskaskaden bekannt. In SHM betreffen molekulargenetische Aberrationen v. a. *KIT*<sup>2</sup> und *NRAS*<sup>3</sup> [Kapitel 4.1.4.2.3]. Neben genetischen Aberrationen können - zu verschiedenen Zeitpunkten der Tumorigenese - Abweichungen in Transkription, Translation sowie posttranslationaler Modifikation, abnorme Regulation stabilisierender Faktoren, Inaktivierung des Proteinabbaus, Proteinveränderungen etc. aller *up-* und *downstream* an einer Signaltransduktionskaskade beteiligten Moleküle bestehen<sup>112-116</sup>. Ob Abweichungen des bisher als *Haupttumorgens des Menschen* bekannten *TP53*<sup>4</sup><sup>34,78,80,113,114,117,118</sup>, seines Produktes sowie der mit ihm assoziierten Signalkaskaden bei der Tumorigenese von SHM wirken, wird diskutiert. Weitere genetische Aberrationen (z. B. *MDM2*<sup>5</sup>, *RB1*<sup>6</sup>, *PRB2*<sup>7</sup>, *CDKN2A*<sup>8</sup>, *BCL2*<sup>9</sup>, *CD44*<sup>10</sup>, *PCNA*<sup>11</sup>, *MKI67*<sup>12</sup>, *RREB1*<sup>13</sup>, *MYB*<sup>14</sup>) bzw. Veränderungen der Proteinexpression dieser Gene sind bekannt, wenn es auch bisher am detaillierten Verständnis ihres Beitrages zur malignen Transformation mangelt<sup>28,34,114,117,119-122</sup>.

Neoplasien älterer Menschen sind im Allgemeinen mit der Akquise multipler genetischer Mutationen verknüpft, welche letztlich in einem malignen Phänotyp münden<sup>24</sup>; auch dies mag bei der Genese von SHM - mit durchschnittlich älterem Patientenkollektiv als CM [Kapitel 3.1.2] - eine Rolle spielen. Takata et al. führen aus, dass auch für *de novo* entstandene Melanome, wie SHM und ALM, ein mehrschritt-

---

<sup>2</sup> v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog

<sup>3</sup> neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog

<sup>4</sup> tumor protein p53

<sup>5</sup> MDM2 proto-oncogene, E3 ubiquitin protein ligase

<sup>6</sup> retinoblastoma 1

<sup>7</sup> proline-rich protein BstNI subfamily 2

<sup>8</sup> cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

<sup>9</sup> B-cell CLL/lymphoma2

<sup>10</sup> CD44 molecule (Indian blood group)

<sup>11</sup> proliferating cell nuclear antigen

<sup>12</sup> marker of proliferation Ki-67

<sup>13</sup> ras responsive element binding protein 1

<sup>14</sup> v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog

ges Progressionsmodell anzunehmen ist <sup>25</sup>. Im Laufe des Alterungsprozesses findet interessanterweise eine Vermehrung mukosaler Melanozyten statt <sup>20,101</sup>. Auch unterstellen geringe Raten früher somatischer Mutationen (*KIT*, *NRAS*, *BRAF*), sowie in entsprechenden Signalkaskaden *downstream* veränderte Proteinexpressionsprofile bei Vorliegen des Wildtyps, zusätzliche Abweichungen <sup>121,123</sup>. Es beeinflussen zudem mikroenvironmentale Faktoren die Tumorgenese <sup>69,95,115</sup>. *KIT*-Mutanten benötigen zumindest initial eine gewebespezifische epigenetische Umwelt wie bspw. Hypoxie, um ihr mutagenes Potential ausschöpfen zu können <sup>115</sup>. Auch Sekine et al. schlussfolgern, genetische Alterationen in Abhängigkeit der Lokalisation seien verschieden und neben dem Ausmaß der UV-Strahlung beeinflussten auch organspezifische Faktoren das Mutationsspektrum <sup>124</sup>.

Letztlich werden unter Einfluss der genannten Faktoren eine Aktivierung von Melanozyten(vorläufern), die Induktion einer (atypischen) melanozytären Hyper- bzw. Metaplasie des Epithels, sowie das Zustandekommen einer malignen Transformation vermutet. Im Ergebnis könnten die diskutierten Vorläuferläsionen [Kapitel 1.3.3] sowie die maligne Läsion in Form des SHM entstehen <sup>28,31,37,78,94,110,125,126</sup>.

### 1.3.3 Präkursorläsionen

Die Frage nach einer Läsion, welche als Vorläuferstadium von SHM identifiziert werden kann stellt sich - analog zu anderen Tumorentitäten - im Hinblick auf Möglichkeiten ihrer Früherkennung <sup>39</sup>, sowie im Rahmen der Erforschung von Tumorgenese und -biologie. SHM können aus einer benignen melanozytären Läsion oder - wohl häufiger - *de novo* aus Melanozyten(vorläufern) entstehen <sup>3,25,32,79,127</sup>. Insbesondere Melanosis, Melanozytosis sowie melanozytäre Nävi stehen unter dem Verdacht, Vorläuferläsionen für SHM zu sein. In der Literatur - welche diesen Aspekt fast ausschließlich für SHM des Kopf-Hals-Bereichs behandelt - sind Begrifflichkeiten nicht eindeutig definiert und werden infolgedessen nicht konsistent verwendet. Sinn-

voll erscheint folgende Differenzierung: [i] *Melanosis*: klinisch sichtbare Koloration - jeglicher Ursache - ohne übersetzbares histologisches Äquivalent<sup>28,32</sup> [Differentialdiagnose *Melanosis* Kapitel 1.7]; [ii] *Melanozytosis*: auch *atypische melanozytäre Hyperplasie*; entsprechend des histologischen Bildes des *kutanen dysplastischen Nävus* mit strukturellen und zytologischen Atypien; in Abgrenzung zu SHM jedoch mit moderatem Mitoseindex<sup>25,31,78</sup>.

Manche Autoren benennen *Melanosis* und *Melanozytosis* als mögliche Präkursorläsionen, als ein Äquivalent einer radialen Wachstumsphase, welche der vertikalen um Monate bis Jahre vorausgeht oder als ein Melanoma in situ im Sinne einer mukosalen *Lentigo maligna* (LMM)<sup>8,10,21,28,32,78,109,127-129</sup>. Bei 7-40 % der Patienten mit SHM des Kopf-Hals-Bereichs wird eine prä- oder koexistente *Melanosis* beobachtet<sup>6,8,22,31,44,51,73,78,127,130,131</sup>; in Japan ist ihr Vorkommen - mit bis zu 66 % aller oralen SHM, welche von einer prä-, koexistenten oder sich im Verlauf entwickelnden *Melanosis* betroffen sind - höher<sup>28,127</sup>. Ösophageal kommt eine *Melanosis* bei Männern häufiger (m : w 1,8 : 1) und wie SHM, meist im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus vor<sup>132</sup>. Bei 25-30 % aller Operationspräparate ösophagealer SHM lässt sich eine melanozytäre *Melanosis* feststellen - jedoch auch bei 29,9 % japanischer Patienten, welche an einem ösophagealen Karzinom (Ca) operiert wurden<sup>94,110</sup>. Es existiert kein Fall, in dem ein maligner Progress beobachtet wurde<sup>10,110</sup>. Auch SHM des Urogenitalbereichs können mit einer prä- oder koexistenten *Melanosis* einhergehen<sup>133,134</sup>. Es sind keine Unterschiede im klinischen Verhalten sowie zwischen Überlebensraten *de novo* entstandener, sowie in Assoziation mit einer *Melanosis* auftretenden SHM ersichtlich<sup>127</sup>.

Melanozytäre Nävi, welche häufiger erworben als kongenital vorhanden sind, kommen oral selten, mit einer ungefähren Häufigkeit von 0,1 %, vor<sup>5,18,78,101,135</sup>. Meist sind sie am Gaumen lokalisiert, entsprechend der häufigsten Lokalisation oraler SHM<sup>8,9,31,32,43,78,101</sup>. Bislang gibt es keinen definitiven Beweis einer dysplastischen Varian-

te sowie einer malignen Transformation analog des kutanen dysplastischen Nävus<sup>54,101,135</sup>. Von einigen Autoren wird vermutet, orale Nävi könnten selten eine Vorläuferläsion von SHM darstellen<sup>3,32,78,127</sup>. Für SHM der Vulva werden an die Läsion grenzende Nävi beschrieben. Diese sind jedoch ausschließlich auf behaarter Haut lokalisiert und assoziiert mit SHM, deren Wachstumstyp dem superfiziell spreitenden zugeordnet wurde. SHM des Wachstumstyps des mukosal lentiginösen Typs zeigen sich in lediglich 4 % der Fälle nävusassoziiert. Die Autoren schlussfolgern, melanozytäre Nävi seien selten Vorläufer vulvärer SHM unbehaarter Hautareale<sup>79</sup>. Für SHM des Analkanals werden keine Präkursorläsionen beschrieben<sup>93</sup>.

Zusammenfassend bleibt das Entdifferenzierungsrisiko mukosaler Pigmentation unklar und es gelang bisher nicht, eine definitive Präkursorläsion zu identifizieren<sup>6,8,51,78,110,127</sup>. Bei vielen der differentialdiagnostisch [Kapitel 1.7] genannten Läsionen bleibt somit eine Unsicherheit bestehen. Aus diesem Grund, sowie ihrer chronischen Irritation, sprechen verschiedene Autoren die Empfehlung aus, alle oralen Nävi und melanotischen Makulae zu entfernen<sup>6,8,39,42,78</sup>.

#### **1.4 Systematik der Einteilung der Melanome sowie der Subgruppe der Schleimhautmelanome**

SHM können anhand ihres Vorkommens innerhalb funktioneller Systeme bzw. anatomischen Lokalisationen eingeteilt werden [Tabelle 1 - 3]<sup>18-20</sup>. Oftmals erfolgt in der Literatur eine Dreiteilung der Darstellung in die Bereiche [i] Kopf-Hals-Bereich; [ii] GI-Trakt (Gastrointestinaltrakt); [iii] Urogenitalbereich. Konjunktivale Melanome werden - obwohl der Schleimhaut zugehörig - als eigenständige Tumorentität behandelt. Seetharamu et al. summieren folgende Abgrenzungskriterien: [i] Assoziation mit UV-Exposition; [ii] üblicherweise Entstehung aus Vorläuferläsionen (50-75 % Melanosis, 20-25 % benigner Nävus); [iii] Differenzen in Behandlung und Prognose<sup>19</sup>.

Verschiedenene genetische Alterationen weisen auf differente Entstehungswege und Biologie der Melanomsotypen hin <sup>25,26,33</sup>. Die auf Curtin et al. beruhende Einteilung [Tabelle 1 - 2] <sup>33</sup> integriert - indem sie die Tumorlokalisation sowie histologische Wachstumsmuster mit der UV-Exposition und genetischen Alterationen in Beziehung setzt - sowohl die Einteilung nach Clark (verschiedene histologische Wachstumsmuster repräsentieren biologisch separate Tumorentitäten) <sup>79,136</sup>, als auch die Theorie von Ackermann (morphologische Differenzen beruhen sekundär auf der Lokalisation) <sup>25,137</sup>.

**Tabelle 1 - 2. Einteilung der Melanome anhand des Ausmaßes ihrer Sonnenexposition** <sup>19,25,26,33,138-143</sup>

UV=ultraviolett; CSD=chronically sun induced damage; SHM=Schleimhautmelanom; CM=kutanes Melanom; SSM=superfiziell spreitendes Melanom; LMM=Lentigo maligna Melanom; *BRAF*=B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; *KIT*=v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; *CCND1*=cyclin D1; *CDK4*=cyclin-dependent kinase 4; *CDKN2A*=cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; *NRAS*=neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog; *PTEN*=phosphatase and tensin homolog  
<sup>\*1</sup> der histologische Subtyp des nodulären Melanoms (NM) wird nicht zugeordnet, da NM sich weder lokalisationspezifisch zeigen, noch spezifische genetische Alterationen aufweisen

Typ	Lokalisation und UV-Exposition	histologischer Subtyp <sup>*1</sup>	assozierte genetische Alteration [Kapitel 4.1.4.2.3]	
Non-CSD	CM ohne durch chronische Sonneneinstrahlung verursachte Schädigung	SSM	} <i>BRAF</i>	} <i>NRAS</i> <i>PTEN</i>
CSD	CM mit Schädigung durch chronische Sonnenexposition	LMM		
Akrales Melanom	Handfläche, Fußsohle, subungual	ALM	} <i>KIT</i>	
SHM	Schleimhaut		} <i>CDK4</i> <i>CDKN2A</i>	

**Tabelle 1 - 3. Einteilung der Schleimhautmelanome anhand ihrer Lokalisation** <sup>18-20</sup>

Lokalisation	Sublokalisierung
Respirationstrakt	Nasenhaupthöhle; Sinus maxillaris, frontalis, ethmoidalis und sphenoidalis; Nasopharynx; Larynx; Trachea
Gastrointestinaltrakt	Mundhöhle; Oropharynx; Ösophagus; Magen; Dünn- und Dickdarm; Rektum; Analkanal
Genitaltrakt	Vulva; Vagina; uterine Zervix; Uterus; Glans penis
ableitende Harnwege	Ureter; Harnblase; Urethra



## 1.5 Symptomatik

Neben allgemeinen, dem Spektrum der B-Symptomatik zuzuordnenden Krankheitszeichen<sup>18,20,21,23,86,144,145</sup>, zeigen die Patienten eine lokalisationspezifische<sup>15</sup>, jedoch in Bezug auf die zu stellende Diagnose eines SHM uncharakteristische Symptomatik<sup>6,18,20,21,79,93,107,144–146</sup>. Zeitintervalle vom Auftreten erster Symptome bis zur Inanspruchnahme medizinischer Unterstützung bzw. Diagnosestellung sind heterogen und betragen meist Monate bis hin zu 1 bzw. maximal 2 Jahren<sup>6,42,127,147–149</sup>. Im Einzelfall umfasst das Intervall jedoch Wochen bis Jahrzehnte<sup>8,127,146–148</sup>.

Sinonasale werden, im Gegensatz zu oralen SHM, häufiger symptomatisch<sup>102</sup>. Die Dyade Obstruktion (meist unilateral) und Epistaxis stellt die Leitsymptomatik von Patienten mit sinonasalen SHM dar. Schmerzen sowie Gesichtsdeformitäten sind in fortgeschrittenen Stadien häufiger oder sind, wie Diplopie oder Proptosis, selten<sup>3,6,9,18,20,36,38,39,42,44,47,49,53,54,99,107,120,147,149–155</sup>. Eine seröse Otitis media<sup>9,53</sup> tritt v. a. bei nasopharyngealen SHM auf<sup>152</sup>. Nicht wenige orale SHM werden zufällig während zahnärztlicher (Vorsorge)untersuchungen entdeckt<sup>18,38,156</sup>. Auffälligkeiten umfassen Hämorrhagie, Raumforderung, Pigmentation, Zahnlockerung, Schmerzen, Odynophagie, Parästhesien sowie Ulzeration<sup>3,8,38,49,51,130,152,153,156</sup>. Oft ist eine ausgeprägte Destruktion der unterliegenden Knochen zu beobachten<sup>8,32,49</sup>. Symptome pharyngealer SHM umfassen Hämorrhagie, Fremdkörpergefühl, Schwerhörigkeit, Atembeschwerden, Schluck- und Sprechstörung sowie Stimmveränderung<sup>3,157</sup>, wobei die Symptomatik initial diskret sein kann<sup>157</sup>.

Neben Allgemeinsymptomen besteht bei Patienten mit ösophagealen SHM am häufigsten Dysphagie. Weiterhin sind (Hämat)emesis, Meläna sowie epigastrische Beschwerden zu nennen<sup>18,20,21,83,132,145,158</sup>. Patienten mit SHM des oberen GI-Traktes stellen sich ebenfalls mit epigastrischen Beschwerden bis hin zu akutem Abdomen, Dysphagie,

Dyspepsie sowie mit Übelkeit und Erbrechen vor <sup>20,23,145,153</sup>. SHM des Dünndarms und Kolons können durch abdominelle Schmerzen, Obstipation, Hämatemesis, Meläna, Anämie, palpablen abdominellen Tumor, Invagination, Perforation oder eine abdominelle Lymphadenopathie symptomatisch werden <sup>23,86,145</sup>. Patienten mit SHM des Anorektums zeigen häufig rektale Blutungen sowie eventuell (evtl.) prolabierte Tumoren <sup>18,20,21,93,145,153,159</sup>. Diese können hämorrhoidal oder polypös imponieren <sup>21</sup>, womit sich das Risiko einer Diagnoseverzögerung erhöht <sup>20,82,93,145</sup>. Weitere Symptome umfassen Pruritus sowie (Defäkations)schmerz <sup>18,20,145,159</sup>. Erstes Symptom dieser Patienten können jedoch, v. a. inguinale, Lymphknotenmetastasen sein <sup>93</sup>. Häufiges Symptom bei Patientinnen mit vulvären SHM ist die Blutung; außerdem stellen Fremdkörpergefühl, polypoide Tumoren, Pruritus, Brennen, Schmerzen, sichtbare Ulzeration, abnormer Fluor, lokale Pigmentation sowie Dysurie Symptome dar <sup>18,36,79,109,144,148,160–163</sup>. SHM der Vagina und uterinen Zervix werden am häufigsten durch vaginale Blutungen symptomatisch <sup>20,36,134,161,163–165</sup>, zudem können ein Fremdkörpergefühl, Schmerzen, abnormer Fluor sowie Dyspareunie bestehen <sup>18,20,163</sup>. Männliche und weibliche Patienten mit urethralen SHM zeigen eine ähnliche Symptomatik, bestehend aus veränderter Miktionsfrequenz, Hämat-, Melan- und Dysurie sowie pigmentierten Läsionen; bei Frauen kommt die vaginale Blutung hinzu <sup>18,146,161,166</sup>. Tumoren können polypös imponieren und eine Diagnoseverzögerung bewirken <sup>146</sup>. Symptome, welche bei Patienten mit SHM der Harnblase sowie des Ureters auftreten schließen neben Hämaturie und Dysurie pelvine Schmerzen sowie eine pelvine Raumforderung mit ein <sup>163</sup>.

## 1.6 Diagnostik

### 1.6.1 Klinische und apparative Diagnostik

Zusätzlich zu diagnostischen Maßnahmen entsprechend der betroffenen Lokalisation sowie Staginguntersuchungen besteht bei Vorliegen

der Verdachtsdiagnose eines SHM die Herausforderung, einen kutanen - bislang unbekanntem oder regredienten - sowie okulären Primarius auszuschließen<sup>18,19,52,83,93,107,146,167,168</sup>. Hierzu sind eine dermatologische Inspektion des Integuments sowie eine ophthalmologische Untersuchung erforderlich<sup>18,163,167</sup>. Definitive, die verschiedenen Lokalisationen umfassenden Diagnosekriterien, sind nicht etabliert. Für streitbar mukosale Primärläsionen (besonders z. B. in Magen, Dünn- und Dickdarm, uteriner Zervix, urologischer Lokalisation) werden klinische/makroskopische Bedingungen formuliert, deren Vorliegen einen mukosalen Primarius wahrscheinlich machen: [i] solitäre Läsion; [ii] kein früheres kutanes oder okuläres Melanom; [iii] kein aktuelles kutanes, okuläres sowie viszerales Melanom (keine aktuelle kutane atypische melanozytäre Läsion); [iv] keine Metastasierung ausgenommen in regionäre Lymphknoten (bzw. zum mukosalen Primarius passendes Metastasenmuster); [v] krankheitsfreies Überleben von mindestens zwölf Monaten Dauer nach Erstdiagnose (ED) (in Abgrenzung zu CM des Stadiums IV sowie fernmetastasierten CUP [Carcinoma of unknown primary]); [vi] zu einem Primärtumor passendes Rezidivmuster<sup>21,23,85,145,146,156,163,169</sup>.

## **1.6.2 Histologische Diagnostik**

### **1.6.2.1 Biopsie**

Biopsien sind bei Verdacht auf ein SHM frühzeitig und mit niedrigrschwelliger Indikation durchzuführen<sup>3,18,31,32,51,68,87,101,135,144,164,170</sup>. Sie erfassen optimalerweise verschiedene Areale der Läsion<sup>8,31</sup>, inklusive (inkl.) eines unauffällig erscheinenden Randbereichs, um eine eventuelle Präkursorläsion zu erfassen<sup>18</sup>. Während für CM die komplette Exzision, welche eine exakte histopathologische Diagnostik ermöglicht, das Standardprozedere darstellt, werden für mukosale Läsionen Probiopsien empfohlen<sup>171</sup>. Dies gilt insbesondere, wenn eine komplette Exzision aufgrund der Größe der Läsion bzw. anatomi-

schen Limitationen nicht möglich ist <sup>51,156</sup>. Die Gefahr einer Impfmestastisierung scheint gering <sup>171,172</sup>. Kleinere Läsionen können und sollen komplett exzidiert werden <sup>31</sup>. Eine histologische Untersuchung wird ausdrücklich empfohlen, wenn Läsionen einen klinisch unklaren Charakter besitzen (z. B. keine Unterscheidung zwischen [nicht]melanozytärer Läsion möglich, Ausschluss ätiologischer Faktoren, welche auf benigne Differentialdiagnose hinweisen), sie neu aufgetreten sind, ihr Erscheinungsbild ändern u./o. rapides Wachstumsverhalten zeigen <sup>31,51,101,135,172</sup>.

### 1.6.2.2 Histopathologie

Zur definitiven Diagnosestellung eines SHM ist eine (immun)histopathologische Untersuchung erforderlich <sup>101,169</sup>. SHM gleichen CM in ihrem histologischen Erscheinungsbild <sup>21,146</sup>. Diagnosekriterien schließen [i] intrazelluläres Melaninvorkommen; [ii] junctionale Aktivität sowie [iii] Nester von bzw. einzelne atypische(n) Melanozyten in der umgebenden Mukosa ein <sup>18,19,106,164,173</sup>. Junctionale Aktivität gilt mittlerweile als unzuverlässiger Indikator, da diese auch in Metastasen vorkommt <sup>172</sup>. Somit ist es auch eine histopathologische Herausforderung, zwischen Metastase und Primärtumor zu unterscheiden <sup>18,83,145</sup>. Hinweise welche - immer auch unter Beachtung klinischer/makroskopischer Kriterien [Kapitel 1.6.1] <sup>86</sup> – einen Primarius wahrscheinlich machen umfassen: [i] Präsenz einer diskutierten Präkursorläsion oder einer in situ Komponente; [ii] Ulzeration der überliegenden Mukosa sowie [iii] Tumorinvasion in Epithel sowie oral in Ausführungsgänge der Speicheldrüsen <sup>18,78,86,145,163</sup>. Aufgrund verzögerter Diagnosestellung sowie sekundären Veränderungen (z. B. Ulzeration) können Präkursorläsionen jedoch fehlen <sup>18,74</sup>. Der elektronenmikroskopische Nachweis von (Prä)melanosomen gibt diagnostische Hinweise bei amelanotischem Erscheinungsbild <sup>6,145,146</sup>. Wie für CM werden für SHM verschiedene Wachstumsmuster angenommen <sup>8,25,32,78,137,144</sup>. Die vertikale Wachstumsphase überwiegt <sup>136</sup>

und eine horizontale Wachstumsphase kann in SHM fehlen oder nur kurzzeitig erkennbar sein <sup>74</sup>. Das histologische Erscheinungsbild von SHM ist variabel <sup>107,174</sup> und spezifische morphologische Merkmale oft fehlend <sup>14</sup>. Gewebe kann sowohl mono- als auch polymorph anmuten. Formen umfassen bspw. rundzellige, epitheloidartige, spindelzellige, polygonalzellige sowie plasmazytoide Zellen <sup>6,7,20,27,31,32,39,93,123,146,175</sup>. Aussagen über Verteilungshäufigkeiten der Zelltypen differieren <sup>6</sup>. Prasad et al. vermuten, Zellheterogenität führe über Vorteile einzelner Subklone dazu, dass diese einer Immunreaktion besser entgehen und sich ausbreiten können <sup>27</sup>; passend zu gehäuftem Auftreten von zur Metastasierung nötigen Wachstumsmustern, wie bspw. vaskulärer Invasion, bei polymorphen Zellpopulationen <sup>176</sup>. Im Gegensatz zu CM scheint die Zytomorphologie prognostisch bedeutsam <sup>27,45</sup> [Kapitel 4.1.6]. Die histologische Subgruppierung analog Clark <sup>136</sup> ist erschwert und wird kontrovers diskutiert <sup>8,31,32,68,101,137</sup>. Dies gilt umso mehr, da bislang kein definitiver Nachweis der prognostischen Wirksamkeit dieser Einteilung existiert <sup>2,25,177</sup>. Balch et al. empfehlen, auch die seltener vorkommenden Subtypen wie z. B. ALM, mit Hilfe des Staging-Systems für CM zu klassifizieren <sup>178</sup>.

Betont wird die Ähnlichkeit des histologischen Bildes sowie des klinischen Verhaltens von SHM zu ALM <sup>8,28,31,32,39,82,93,127,128,136,160,179</sup>. Histologisch übereinstimmende Wachstumsmuster werden auch für Fälle mukosaler *Melanosis*, SHM sowie kutanen LMM berichtet. <sup>28,32,127,128,132</sup>; Curtin et al. notieren die Assoziation zwischen lentiginösen Wachstumsmustern sowie Alteration von *KIT* <sup>26</sup>. Da die Unterscheidungskriterien von ALM und LMM - Lokalisation sowie UV-Exposition - mukosal nicht greifen <sup>8</sup>, verbleibt zur Differenzierung der Grad des biologisch aggressiven Verhaltens, in welchem SHM mit ALM übereinstimmen <sup>8,136</sup>. Ragnarsson-Olding et al. zeigen, dass vulvär 57 % der SHM histologisch diesem Typ entsprechen und auch die weitere Häufigkeitsverteilung derjenigen von CM unbehaarter Haut entspricht sowie derjenigen von CM behaarter Hautareale entgegen-

steht <sup>79</sup>. Immer wieder wird die Frage diskutiert, ob an den Labia majora lokalisierte SHM als CM oder SHM angesehen werden sollten <sup>19</sup>. Mihajlovic et al. sehen SHM in behaarten vulvären Hautarealen den SHM zugehörig, da eine sonnengeschützte Lokalisation und ein kontinuierlicher Übergang zu vaginalen Bereichen gegeben sei <sup>95</sup>. Aus der Abwesenheit präexistenter Nävi in unbehaarter Haut, ihrer seltenen Existenz vor Auftreten eines SHM, sowie ihres geringeren Vorkommens in behaarter Übergangsschleimhaut assoziiert mit SHM des lentiginösen Wachstumsmusters, schlussfolgern verschiedene Autoren, SHM und ALM seien Subtypen, welche sich von anderen Melanomen in ihrer Karzinogenese unterscheiden <sup>28,79</sup>. Dies steht in Übereinstimmung mit molekulargenetischen Erkenntnissen [Kapitel 4.1.4.2.3; Tabelle 1 - 2]. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass [i] an einem wenig sonnenexponierten Areal (Weiße Männer); [ii] vermehrt ein akral lentiginöser Subtyp auftritt und [iii] sich Häufigkeitsverteilungen zwischen den Ethnien mit einem Schwarz-Weiß-Verhältnis von 1 : 3 angleichen <sup>64</sup>.

Weitere in SHM häufigere histopathologische Befunde umfassen: [i] angiolymphatische Invasion; [ii] Multizentrität bzw. -fokalität und Satelliten (*field-effect*, differentialdiagnostisch lokale Streuung), [iii] geringe Ausprägung lymphoplasmatischer Reaktionen sowie [iv] Tumornekrose und [v] Ulzeration <sup>5-7,27,31,38,39,41,45,54,79,131,134,146,162,176,180-183</sup>. Das Auftreten vaskulärer Invasion ist in CM selten, jedoch mit einer schlechten Prognose verknüpft <sup>27</sup> und stellt einen Progressions- und Aggressivitätsmarker dar, da eine Assoziation zu Tumordicke, vertikalem Wachstumsmuster und Dissemination besteht <sup>41</sup>. Nekrotische Areale implizieren möglicherweise ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie rapides Tumorwachstum <sup>27</sup>.

Die Koloration von SHM erreicht die Bandbreite von starker Pigmentierung bis hin zum amelanotischen SHM, wobei eine Pigmentierung fokal oder komplett vorliegen kann <sup>20,21,32,175</sup>. Gering pigmentierte bis amelanotische SHM sind häufig <sup>8,20</sup>, auch im Vergleich zu CM <sup>173</sup>. Bei

CM wird ihr Vorkommen mit 1,8-8,1 % beziffert <sup>19</sup>. Demgegenüber zeigt die Rate amelanonischer SHM eine breite Streuung und wird mit 4-71 % angegeben <sup>5,7,8,19,21,32,34,38,41,43,44,49,51,54,63,70,78,79,82,88,93,107,120,123,134,146,151,156,158-160,163,173,180,183-187</sup>. Ragnarsson-Olding et al. fanden in unbehaarten vulvären Arealen 10fach mehr amelanotische Tumoren, als in behaarten Arealen; diese Differenz wurde histologisch ersichtlich, makroskopisch nicht <sup>79</sup>. Von einigen Autoren wird amelanotischen SHM eine schlechtere Prognose zugeschrieben <sup>28,38,187-189</sup>. Zurückgeführt wird dies auf eine(n) verzögerte(n) Diagnosestellung/Therapiebeginn; zudem existiert die Vermutung einer intrinsisch höheren biologischen Aggressivität dieser Tumoren <sup>188,190</sup>. In Studien werden jedoch auch keine Überlebensunterschiede im Vergleich zu pigmentierten Tumoren sichtbar <sup>107,151,184</sup> und Moreno et al. beobachten gar ein verbessertes Gesamtüberleben bei geringerem Pigmentationslevel <sup>44</sup>. Überwiegend erfolgt keine genaue Definition des Begriffs der Amelanosis, es bleibt unklar, ob diese makroskopisch oder histologisch vorliegt.

### 1.6.2.3 Immunhistochemie

In der (Differential)diagnostik liefern immunhistochemische Methoden exaktere Ergebnisse <sup>6</sup>. Dies macht sie für SHM - mit ihrer unspezifischen Zellmorphologie, welche insbesondere in Kombination mit einer häufigen Amelanosis u./o. Ulzeration eine Diagnosestellung erschwert <sup>18,20,39,51,107,146,147,151,173,181,188</sup> - zur bevorzugten Diagnosemethode <sup>9,19</sup>. Analog zu CM werden in SHM unter anderem folgende Antigene markiert: S100<sup>15</sup>, PMEL<sup>16</sup>, MLANA<sup>17</sup>, VIM<sup>18</sup>, CD63<sup>19</sup>, MITF<sup>20</sup>, sowie

---

<sup>15</sup> S100 calcium binding proteins

<sup>16</sup> premelanosome protein (Antikörper HMB-45)

<sup>17</sup> melan-A

<sup>18</sup> vimentin

<sup>19</sup> CD63 molecule

TYR<sup>21</sup> 6,18,20,22,54,93,99,101,107,147,175,181,191. Alle Melanommarker zeigen Limitationen in Sensitivität und Spezifität<sup>107,181,191,192</sup>, sodass nur ihr kombinierter Einsatz valide Aussagen ermöglicht<sup>107,147,181,192</sup>. S100 sowie PMEL werden unabhängig von Melaninvorkommen markiert<sup>145</sup>. Neuere Melanommarker, die monoklonalen Antikörper KBA.62<sup>22</sup> sowie PNL2<sup>23</sup>, reagieren mit einem bislang unidentifizierten Antigen. PNL2 scheint in der Diagnostik von SHM KBA.62 überlegen<sup>192</sup>. In der Detektion von Mikrometastasen ist die Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) für Tyrosinkinase signifikant sensitiver gegenüber immunhistochemischen Verfahren<sup>28</sup>.

### 1.7 Differentialdiagnostik

Pigmentierte mukosale Läsionen lassen sich auf eine Vielzahl von Ursachen zurückführen [Tabelle 1 - 4]. Durch Anamnese (Aufreten, Wachstumsverhalten, assoziierte lokale und systemische Symptome, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Nikotinabusus, Berufsanamnese), Beachtung von Alter, Geschlecht und Ethnie des Patienten, klinische Untersuchung (*ABCDE*-Schema [*A*symmetrie, *B*egrenzung, *P*olychromasie, *D*iameter, *E*levation], Lokalisation) sowie eventueller Durchführung bildgebender Verfahren, kann eine Einordnung erfolgen<sup>18,101,135</sup>. Eine definitive Diagnosestellung ist nur durch eine angeschlossene Biopsie mit (immun)histologischer Untersuchung möglich<sup>101</sup>. Die histologische Differentialdiagnostik umfasst eine Vielzahl benigner sowie maligner Läsionen<sup>49,83,107,181</sup>, z. B. un- oder schlecht differenzierte Karzinome, Lymphome (z. B. anaplastisches großzelliges Lymphom) sowie Sarkome (z. B. Klarzellsarkom)<sup>6,18,20,27,39,52,83,107,146,147,167,181,191</sup>.

---

<sup>20</sup> microphthalmia-associated transcription factor

<sup>21</sup> tyrosinase

<sup>22</sup> Anti-Melanoma Associated Antigen KBA.62 antibody (approved name missing)

<sup>23</sup> Anti-Melanoma Associated Antigen PNL2 antibody (approved name missing)



**Tabelle 1 - 4. Differentialdiagnostik pigmentierter mukosaler Läsionen**

6,18,21,28,31,32,39,78,101,110,135,146,156,172

z. B.=zum Beispiel; M.=Morbus; HIV=Humanes Immundefizienz-Virus; Ca=Karzinom; v. a.=vor allem

\*<sup>1</sup> **LEOPARD** Akronym für: Multiple **L**entigines, **e**lektrokardiographische Anomalien, **o**kulärer Hypertelorismus, **P**ulmonalstenose, **a**bnormes Genitale, **R**etardierung des Wachstums, Taub- bzw. Schwerhörigkeit (**D**eafness) <sup>193</sup>

\*<sup>2</sup> **LAMB** Akronym für: **L**entigines, **a**triales Myxom, **m**ukokutanes Myxom, **b**lauer Nävus <sup>194</sup>

Nichtmelanozytär		Melanozytär	
Diffus	Fokal	Diffus	Fokal
Hämoglobin, Hämosiderin, Bilirubin (z. B. Petchien, Purpura)	Amalgam-Tattoo (lokalisierte Argyrie)	physiologisch/ethnisch	Melanozytäre Nävi (junktionale, compound, subepitheliale/intramucosale)
Hämochromatose (M. Wilson)	Körper-Tattoo	Raucher“melanosis“	reaktiv (z. B. bei HIV, pulmonalen Erkrankungen [z. B. Ca])
Hämosiderose	Verletzung mit Verunreinigung	Medikamenteninduziert (z. B. Amiodaron, Antimalariamedikation, orale Kontrazeptiva, Tetrazyklin)	Melanoakanthom
Beta-Thalassämie	Gefäßmalformation (z. B. Varizen, Hämmangiome, Hämorrhoiden)	Postentzündlich (z. B. nach [operativen] Traumata, irritativ [orale Ticks], bei Lichen ruber, Pemphigus, Parodontose)	Lentigines: Lentigo simplex, Lentigo senilis
Metalle (Blei, Silber, Bismut, Quecksilber, Arsen, Gold), auch als Medikamentenbestandteile	Thrombus	M. Addison	Epheliden
Medikamenteninduzierte Pigmentierung (Minocyclin)	Hämatom	Hyperthyreodismus	
Gemüsesorten (Juglans regia, Cola nitida, Catha edulis)	Malignome (z. B. Karposi-Sarkom)	Schwangerschaft	
Aufnahme von Farbbestandteilen (z. B. Graphit)	Erythroplakie	Syndrome (z. B. Peutz-Jeghers, Laugier-Hunziker, McCune-Albright, Neurofibromatose Typ I, LEOPARD* <sup>1</sup> , LAMB* <sup>2</sup> , PTEN Hamartoma Tumor Syndrome)	
Lipofuszingranula (ösophageal, Colon [Melanosis coli, z. B. bei Laxantienabusus])	Morbus Paget		
Anthrakose			
<i>black esophagus</i> (ösophageale Schleimhautnekrose)			
Blue rubber bleb Nevus-Syndrom (Bean Syndrom)			

## **1.8 Fragestellung und Ziele dieser Dissertation**

Die geringe Inzidenz von SHM geht mit einem Mangel epidemiologischer Daten sowie eingeschränktem Wissen über Ätiologie, Pathogenese, Krankheitsverlauf sowie Therapiemodalitäten einher. Mit den Fortschritten im Wissen über CM konnte nicht schrittgehalten werden<sup>74</sup>. SHM unterliegen anderen Kriterien als CM; Erkenntnisse sind nicht notwendigerweise auf SHM übertragbar. Es misslang bisher, für diese Tumorentität Prognosefaktoren sowie ein Stagingssystem zu etablieren, welches insbesondere eine Differenzierung innerhalb des T-Stadiums ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Beschreibung und Analyse epidemiologischer und klinischer Parameter von Patienten mit primären SHM. Es ist Ziel dieser hypothesenbildenden Arbeit zu erhellen, ob sich an SHM der verschiedenen Lokalisationen erkrankte Patienten in ihren epidemiologischen und klinischen Merkmalen sowie ihrem Krankheitsverlauf unterscheiden und eine Aussage darüber anzustellen, ob die bisherige Einteilung der SHM unter prognostischen Aspekten sinnvoll erscheint. Darüber hinaus ist es Ziel dieser Dissertation Prognosefaktoren zu identifizieren, welche bei der Erstellung eines Stagingsystems speziell für SHM hinweisgebend sein können.

## **2 Patienten, Material und Methodik**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Auswahlkriterien**

##### **2.1.1.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen werden Patienten mit histopathologisch gesicherter Diagnose eines SHM, welches als Primärtumor eingeordnet wurde. Die SHM befinden sich an sinonasaler, oraler, laryngealer, pharyngealer, gastrointestinaler sowie urogenitaler Lokalisation. Die Patienten waren über das Zentralregister Malignes Melanom (ZMM) und/oder im klinischen Krebsregister der Universitätsklinik Tübingen (KR) erfasst worden. Zudem ist eine (Mit)behandlung an der Universitäts-Hautklinik Tübingen Voraussetzung.

##### **2.1.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterium ist das Vorliegen weiterer maligner Neoplasien bei ED des SHM, definiert als unvollständige Remission (Lokalbefund, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasierung). Hierzu zählen *nicht*: [i] Malignome des hämatologischen Formenkreises, [ii] systemische Malignomtherapie, [iii] früheres Malignom diagnostiziert mit unbekanntem Lymphknoten- ( $N_x$ ) u./o. disseminiertem Status ( $M_x$ ) ohne Progression im Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von mehr als 35 Monaten, [iv] früheres, per Definition nicht progredientes Malignom (z. B. Tumor in situ [Tis], Basalzellkarzinom), [v] bei operativer Therapie des SHM zufällig diagnostiziertes Zweitmalignom, sofern sich dessen Ausbreitung auf den Primärtumor beschränkt und dieser im Gesunden reseziert werden kann. Zudem sind eine fehlerhaft erfasste Diagnose (kein SHM gemäß Lokalisation u./o. Histopathologie) sowie das Vorliegen des SHM an anderen als unter den in Kapitel 2.1.1.1

genannten Lokalisationen Kriterien, welche zum Ausschluß aus der Studie führen.

### 2.1.2 Patientenkollektiv

Die Patientenidentifikation und Registerdatenakquise erfolgt [i] aus dem ZMM der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, wobei Patienten des ZMM über die Lokalisationsangabe *Schleimhaut* identifiziert werden<sup>24</sup>; [ii] über das klinische KR des Universitätsklinikums Tübingen, wobei mit den International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3)<sup>195</sup> Morphologiecodes 8720/2-8790/3 (= Melanome) sowie mit ICD-O-3 Topographiecodes ungleich 44 (= Haut) gesucht wird. Aus den selektierten Datensätzen werden manuell solche aussortiert, welche nicht die Schleimhaut betreffen<sup>25</sup>. Es wird darauf geachtet, einen gemeinsamen zeitlichen Endpunkt der Erhebung zu erreichen. Für das ZMM ist dies der 16.01.2012, für das KR der 17.01.2012. Nachfolgend zur Verfügung gestellt (04.06.2012) werden Daten des Resektionsstatus sowie der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der ED einer Untergruppe von ZMM-Patienten; diese wurden aus technischen Gründen initial nicht übermittelt. Ebenso werden zu diesem Datum für alle ZMM-Patienten Angaben zu einer vorherigen Malignomdiagnose übermittelt. Die im ZMM erfassten Daten reichen zurück bis ins Jahr 1976 (erstes SHM 1980 diagnostiziert), das KR hält Informationen seit dem Jahr 1983 vor (erstes SHM 1984 diagnostiziert). Initial wird die Anzahl (N/n) von n = 164 Patienten identifiziert. Bei n = 14 Patienten greifen Ausschlusskriterien (fehlerhaft erfasste Diagnose n = 5; SHM der Uvea und Konjunktiva n = 9). Das untersuchte Kollektiv setzt sich letztlich aus n = 150 Patienten zusammen. N = 29 (19,3 %) Patienten wurden ausschließlich über das ZMM er-

---

Datenbankrecherche und Auswahl durchgeführt durch:

<sup>24</sup> Herr M. Kreissig, Universitäts-Hautklinik Tübingen

<sup>25</sup> Frau Diplom-Informatikerin der Medizin B. Trilling, Klinisches Krebsregister des Tumorzentrums Tübingen

fasst, n = 65 (43,3 %) ausschließlich über das KR, n = 56 (37,3 %) Patienten in beiden Registern. Der Registerabgleich erfolgt mittels der Parameter *Vorname*, *Name* sowie *Geburtsdatum*.

## **2.2 Material und Methodik**

### **2.2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Registerstudie mit epidemiologisch-deskriptivem und analytischem Charakter. Die Forschungsarbeit wurde im Rahmen des Anmeldeverfahrens der Dissertation von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

### **2.2.2 Datenerfassung und -verarbeitung**

#### **2.2.2.1 Software**

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgt mit Microsoft Excel und Word, Office 2010 (Microsoft, Redmont, USA). Berechnungen sowie Grafikerstellung finden mittels der Statistiksoftware SPSS-Statistics für Windows, Versionen 20 und 22 (IBM, Armonk, USA) statt.

#### **2.2.2.2 Erfasste Parameter**

Parameter, welche zur Auswertung erfasst werden, sind im Folgenden aufgelistet:

- Alter und Geschlecht
- Datum der ED
- Weitere maligne Erkrankung vor oder nach ED des SHM
- Lokalisation des SHM
- Tumordicke analog Breslow
- Ulzerationsstatus
- Regionärer Lymphknotenstatus bei ED
- Fernmetastasierung bei ED

- Datum der ersten Operation
- Operationsergebnis
- Durchführung und Modalität einer adjuvanten Therapie
- Zeitpunkt und Art der ersten lokoregionären Progression (Patienten der initialen Stadien unbekannt, Tis, I, II und III)
- Zeitpunkt und Art der ersten systemischen Progression (Patienten der initialen Stadien unbekannt, Tis, I und II)
- Datum des letzten Follow-up's bzw. Todesdatum

### 2.2.2.3 Verfahrensregeln zur Einordnung erhobener Information

Festgelegt werden Rangfolgeaspekte sowie der Umgang mit fehlender und widersprüchlicher Information [Tabelle 2 - 1]. Fehlende Information ergibt sich zum einen aus unvollständigen Registerdaten, zum anderen aus der Tatsache, dass die erfassten Parameter beider Register lediglich teilweise deckungsgleich sind. Registerdaten werden zuerst ausgewertet. Nachfolgend wird fehlende Information aus den Krankenunterlagen erschlossen. Hierzu stehen, in für jeden Patienten unterschiedlichem Ausmaß, die Papierform (dermatoonkologische Akten) und digitale Information (digitalisierte Akten, Scanakten, elektronisches Krankenhausinformationssystem i.s.h-med aller Fachbereiche) zur Verfügung. Für n = 14 Patienten ist keine ergänzende Information vorhanden.

#### Tabelle 2 - 1. Verfahrensregeln zur Einordnung erhobener Information

\* Die Patientenakte im Sinn dieser Tabelle umfasst Papierakten, digitalisierte Akten, Scanakten sowie Informationen aus dem elektronischen Klinikinformationssystem i.s.h-med;  
 KR=Krebsregister; inkl.=inklusive; ED=Erstdiagnose; SHM=Schleimhautmelanom; CM=kutanes Melanom; nb=nicht bekannt; Tis=Tumor in situ; Lk=Lymphknoten; N<sub>+</sub>=positiver Lymphknotenstatus; N<sub>-</sub>=negativer Lymphknotenstatus; M<sub>+</sub>=Fernmetastasierung vorhanden; ZNS=Zentralnervensystem; bzw.=beziehungsweise; ggf.=gegebenenfalls

Parameter	Verfahrensregel
Geburtsdatum	Vergleich der Register. Es liegen keine fehlenden Informationen und Widersprüche vor.
Geschlecht	Vergleich der Register. Es liegen keine fehlenden Informationen und Widersprüche vor.

## Fortsetzung Tabelle 2 – 1.

Parameter	Verfahrensregel
Diagnosedatum	Bei fehlender Tagesangabe der Wert 15, Vergleich der Register, bei Widersprüchen frühestes Datum; Operationsdatum, falls dieses vor Diagnosedatum liegt.
Weitere maligne Erkrankung vor oder nach ED des SHM	Es lag Registerinformation nur aus dem ZMM vor (Vorhandensein eines Malignoms vor ED des SHM, nur Lokalisationsangabe). Daten wurden durch Befunde aus der Patientenakte* ergänzt. Jahressangaben der ED liegen für n = 17 Patienten vor. Bei fehlender Monatsangabe wird der Monat Juni, bei fehlender Tagesangabe der Wert 15 eingesetzt [Tabelle 3 - 3].
Lokalisation	Neukodierung anhand der genauesten vorhandenen niedergeschriebenen Lokalisationsangabe der Patientenakte*; falls nicht vorhanden Einordnung anhand der numerischen Kodierung des ZMM bzw. der niedergeschriebenen Formulierung des KR. Es werden folgende Kategorien gebildet: Hauptlokalisationen: [i] sinonasal, [ii] gastrointestinal, [iii] urogenital Unterlokalisierungen: [i] sinonasal: [I] Nasenhaupthöhle (inkl. Nasopharynx), [II] Nasennebenhöhle (Sinus maxillaris, ethmoidalis, sphenoidalis, frontalis), [III] sinonasal multipel (Nasenhaupt- und Nebenhöhle) [ii] gastrointestinal: [I] oral (inkl. Oropharynx), [II] weiterer GI-Trakt (Ösophagus bis Beginn Rektum), [III] Rektum/Analkanal [iii] urogenital: [I] Genitalbereich: [a] Vulva, [b] inneres weibliches Genitale, [c] weibliches Genitale multipel (Vulva und inneres weibliches Genitale), [d] Penis [II] ableitende Harnwege (Ureteren, Harnblase, Urethra)
Tumordicke analog Breslow	Vergleich der Register, bei Widersprüchen oder fehlender Information Histologiebefund in Patientenakte*, bei differierenden Angaben Befund aus der Universitätsklinik Tübingen, falls dieser nicht vorhanden Bildung des Mittelwertes. Für n = 72 Patienten liegt keine Information vor. Die Werte werden in Subgruppen von T1-T4 analog der T-Stadieneinteilung bei CM zusammengefasst [Anhang 1]. Es können n = 70 Patienten keinem T-Stadium zugeordnet werden.
Ulzeration	Es liegt Registerinformation nur aus dem ZMM vor. Daten werden durch Befunde der Patientenakte* ergänzt. Definition: Ulzeration wird als vorhanden angenommen, falls der Begriff bevorzugt histologisch, aber auch makroskopisch in der Patientenakte dokumentiert ist. Die Ausprägungen <i>keine Ulzeration</i> und <i>unbekannt</i> werden unter <i>nicht bekannt (nb)</i> subsummiert, sodass folgende Kategorien gebildet werden: [i] Ulzeration ja, [ii] Ulzeration nicht bekannt.
Regionärer Lk-Status bei ED	Vergleich der Register, bei Widersprüchen oder fehlender Information Patientenakte*, (siehe auch: „Datum erste lokoregionäre Progression“). Es werden für Patienten des Stadiums II die folgenden Kategorien gebildet: [i] Satelliten und in-transit Metastasen; [ii] regionäre Lk-Metastasen; [iii] nicht bekannt. Es werden für Patienten des Stadiums III die folgenden Kategorien gebildet: [i] Lymphknotenstatus positiv N+, [ii] Lymphknotenstatus negativ N-.

**Fortsetzung Tabelle 2 – 1.**

<b>Parameter</b>	<b>Verfahrensregel</b>
Fernmetastasierung bei ED	Vergleich der Register, bei Widersprüchen oder fehlender Information Patientenakte* (siehe auch: „Datum erste fernmetastasierte Progression“). Es werden folgende Kategorien gebildet: [i] Kutis, [ii] Lymphknoten, [iii] Hepar, [iv] Pulmo, [v] ZNS, [vi] Skelett, [vii] Intestinaltrakt, [viii] sonstige.
Stadieneinteilung nach Ballantyne <sup>196</sup>	Die Patienten werden retrospektiv den Stadien I-III nach Ballantyne [Kapitel 4.1.2.1] zugeordnet. Für Patienten mit Tis wird eine eigene Kategorie gebildet. Für n = 8 Patienten ist keine Stadieneinteilung möglich.
Datum erste Operation	Bei fehlender Tagesangabe der Wert 15, Vergleich der Register, bei Widersprüchen frühestes Datum.
Ergebnis erste Operation	Es liegt Registerinformation nur aus dem ZMM vor. Daten werden bevorzugt anhand von Histologiebefund(en) der Patientenakte* überprüft und ergänzt. Definition: Ergebnis umfasst primäre Operation inkl. Nachresektion(en). Es werden folgende Kategorien gebildet: [i] R+ nicht in sano (makroskopisch, mikroskopisch inkl. in situ Komponente), [ii] R- in sano. Für n = 23 der operierten Patienten kann kein Status festgestellt werden.
Adjuvante Therapie	Radiatio: Bestrahlung des Primärtumors; Zeitraum ED bis zur ersten lokoregionären Progression oder letztem Follow-up/Tod. Chemo- und Immunotherapie: Zeitraum ED bis zur ersten lokoregionären oder fernmetastasierten Progression oder letztem Follow-up/Tod.
Datum erste lokoregionäre Progression	Bei fehlender Tagesangabe der Wert 15, Vergleich der Register, bei Widersprüchen frühestes Datum; Datumsangaben, die innerhalb eines Monats nach ED liegen bzw. bei denen aufgrund fehlender Tagesangabe diese Möglichkeit bestand, wurden anhand der Patientenakte* überprüft und falls zutreffend das Stadium als initial N+ angepasst.
Art erste lokoregionäre Progression	Vergleich der Register. Bei identischer/ähnlicher Datumsangabe und unterschiedlicher Angabe der Lokalisation Überprüfung anhand der Patientenakte* und ggf. Zusammenführung; bei Angabe nicht bekannt falls möglich Bestimmung der Art aus Patientenakte*. Lokoregionäre Progression umfasst: Lokalrezidiv, Satelliten, in-transit Metastasen, regionäre Lk-Metastasen. Es werden folgende Kategorien gebildet: [i] Lokalrezidiv, Satelliten, in-transit Metastasen, [ii] regionäre Lymphknotenmetastasen, [iii] nicht bekannt.
Datum erste fernmetastasierte Progression	Bei fehlender Tagesangabe der Wert 15, Vergleich der Register; bei Widersprüchen frühestes Datum; Datumsangaben, die innerhalb eines Monats nach ED lagen bzw. bei denen aufgrund fehlender Tagesangabe diese Möglichkeit besteht, werden anhand der Patientenakte* überprüft und falls zutreffend das Stadium als initial M+ angepasst.
Art erste fernmetastasierte Progression	Vergleich der Register. Bei gleicher Datumsangabe und unterschiedlichen Angaben der Lokalisation(en) Zusammenführen; bei ähnlichen Datumsangaben und unterschiedlichen Angaben der Lokalisation(en) Überprüfung anhand der Patientenakte* und ggf. Zusammenführung. Gebildete Kategorien: siehe „Fernmetastasierung bei ED“.
Letztes Follow-up/Todesdatum	Bei fehlender Tagesangabe der Wert 15, Vergleich der Register, bei Widerspruch spätestes Datum.



### 2.3 Statistische Verfahren

Für die metrischen Variablen (*Alter bei ED, Tumordicke*) wird nicht von einer Normalverteilung ausgegangen. Somit sind alle statistischen Tests nonparametrische Verfahren. Metrische Variablen (*Alter, Tumordicke, Zeitabstände*) werden durch Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung (SD) u./o. des Medians mit Interquartilsabständen (IQR) sowie Streuung charakterisiert. Median und IQR sind robuster gegenüber Ausreißerwerten und somit insbesondere für die Charakterisierung inhomogener Daten geeignet.

Ergebnisse werden folgenderweise notiert: Name des Tests; Prüfgröße; Ergebnisse (signifikant), ns (nicht signifikant);  $p$ -Wert. Für alle eingesetzten Testverfahren gilt ein Signifikanzniveau von  $p$  [kleiner gleich]  $\leq 0,05$ . Parameter mit  $p$ -Werten  $\leq 0,10$  werden als ein Trend zur Signifikanz bewertet. Die Testung aller  $p$ -Werte erfolgt zweiseitig.

Da durchweg unverbundene Stichproben vorliegen wird zur Durchführung von Unabhängigkeitstests metrischer Variablen der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon verwendet, welcher den Rangsummentests zuzuordnen ist. Er ist für den Vergleich nicht normalverteilter Daten ungleicher Stichprobenumfänge geeignet und zeigt sich gegenüber Varianzhomogenität recht stabil. Liegen drei oder mehr unverbundene Stichproben vor, wird der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei Erreichen eines Signifikanzniveaus von  $p \leq 0,05$  erfolgen gegebenenfalls post-hoc-Einzelvergleiche mittels U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon - unter Korrektur nach Bonferroni. Verwendet wird eine Adjustierung der  $p$ -Werte gemäß einer Variante des Bonferroni-Verfahrens: Multiplikation der  $p$ -Werte mit der Hypothesenanzahl; anschließend Vergleich des Produktes mit dem gewählten Signifikanzniveau<sup>197</sup>.

Für nominal oder ordinalskalierte Variablen werden Analysen, welche auf der  $\chi^2$ -Verteilung beruhen, durchgeführt. Es kommen sowohl der  $\chi^2$ -Test für 2 x 2 Felder, als auch die Verallgemeinerung des  $\chi^2$ -

Vierfelder-Tests - der  $\chi^2$ -Test für  $k \cdot l$  Felder - zum Einsatz. Sind die Anforderungen dieser Tests [i] alle erwarteten Häufigkeiten betragen mindestens 5 sowie [ii] keine beobachtete Häufigkeit von 0 nicht erfüllt <sup>198</sup>, wird auf den exakten Test nach Fisher bzw. bei mehr als  $2 \times 2$  Feldern auf den Fisher-Freeman-Halton-Test (exakter Test nach Fisher für  $k \cdot l$  Felder) ausgewichen. Die Häufigkeiten nominal und ordinalskalierter Variablen werden prozentual sowie durch Verhältnisangaben dargestellt. Aufaddierte Prozentangaben, welche in Summe nicht 100 ergeben, sind auf Rundung zurückzuführen.

Das Überleben frei von lokoregionärer Progression (LPFS) ist definiert von der ED bis zum Zielereignis *erstes Lokalrezidiv, Auftreten von Satelliten, in-transit Metastasen u./o. regionäre Lymphknotenmetastasierung*. Das Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) ist definiert von der ED bis zum Zielereignis *erste fernmetastasierte Progression*. Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert von der ED bis zum Zielereignis *letztes Follow-up bzw. Tod des Patienten jeglicher Ursache*.

In Berechnungen zur Identifikation von Prognosefaktoren werden Patienten mit Tis *nicht* berücksichtigt. Somit besteht das untersuchte Patientenkollektiv [Kapitel 3.6] aus  $n = 144$  Patienten. Kaplan-Meier-Schätzer der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) <sup>199</sup> werden für LPFS, DMFS und OS berechnet und mittels Logrank-Test verglichen.

Multivariate Analysen (step wise Cox proportional hazards regression) werden für das 5-Jahres-Überleben frei von LPFS, DMFS sowie das 5-Jahres-OS durchgeführt. Dabei finden ausgewählte Parameter, welche in der univariaten Analyse Werte für  $p \leq 0,05$  liefern, Eingang in die multivariate Analyse. Die Erweiterung der Variablen, welche ins Modell aufgenommen werden, erfolgt methodisch mittels schrittweiser Vorwärtsselektion (Grenzwert für Aufnahme  $p \leq 0,05$ ; Grenzwert für Ausschluß mittels Likelihood-Ratio-Test  $p \geq 0,10$ ). Ergebnisse des Cox-Modells werden durch Angabe von Hazard-Ratio, zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen sowie  $p$ -Werten beschrieben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie

##### 3.1.1 Lokalisationsverteilung

Der Urogenitalbereich stellt mit  $n = 72$  (48,0 %) den häufigsten Manifestationsort dar. In absteigender Häufigkeit folgen der GI-Trakt mit  $n = 44$  (29,3 %) und der sinonasale Bereich mit  $n = 34$  (22,7 %). Werden orale und sinonasale SHM zu *SHM des Kopf-Hals-Bereichs* zusammengefasst, ergibt sich die abnehmende Häufigkeitsverteilung urogenital (48,0 %), Kopf-Hals-Bereich (31,4 %), GI-Trakt (20,6 %).

Im Urogenitalbereichs ist lediglich  $n = 1$  (0,7 %) SHM im Bereich der Harnwege (urethral) lokalisiert.  $N = 71$  (47,3 %) der SHM finden sich genital, wobei SHM der Vulva mit  $n = 51$  (34,0 %) dominieren. In  $n = 9$  Fällen geht das Wachstum von den Labia majora, in  $n = 8$  Fällen von den Labia minora aus. In  $n = 8$  Fällen ist das SHM vulvär zentral gelegen (Klitoris, periurethral, Introitus vaginae). Im inneren weiblichen Genitale sind  $n = 8$  SHM vaginal lokalisiert,  $n = 1$  SHM an der uterinen Zervix. Männliche Patienten sind in je  $n = 4$  Fällen an Glans penis und Präputium betroffen, in  $n = 2$  Fällen an beiden Lokalisationen.

Innerhalb des GI-Traktes sind SHM des Rektums/Analkanals mit  $n = 25$  (16,7 %) am häufigsten, gefolgt von oralen SHM mit  $n = 13$  (8,7 %). Selten treten SHM, die innerhalb des Verdauungstraktes vom Ösophagus bis zum Ende des Kolons lokalisiert sind mit  $n = 6$  (4,0 %) auf. Zwischen Rektum und Analkanal kann lediglich in  $n = 4$  bzw.  $n = 3$  Fällen differenziert werden. Oral befinden sich  $n = 9$  der SHM im Oberkiefer, davon  $n = 3$  am Hartgaumen lokalisiert. Jeweils  $n = 1$  SHM befindet sich pharyngeal sowie im Unterkieferbereich. Im weiteren Verdauungstrakt liegt in  $n = 2$  Fällen das SHM im Dünndarm ( $n = 1$  Jejunum,  $n = 1$  nicht bekannt) sowie in jeweils  $n = 1$  Fall im Ösophagus, ösophagogastralen Übergang und im Magen vor [Tabelle 3 - 1].

**Tabelle 3 - 1. Epidemiologische Charakteristika**

n=Anzahl; (%)=Prozent; m=männlich; w/♀=weiblich; SD=Standardabweichung;  
 IQR=Interquartilbereich; Min.-Max.=Minimum-Maximum; NHH=Nasenhaupthöhle;  
 NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt

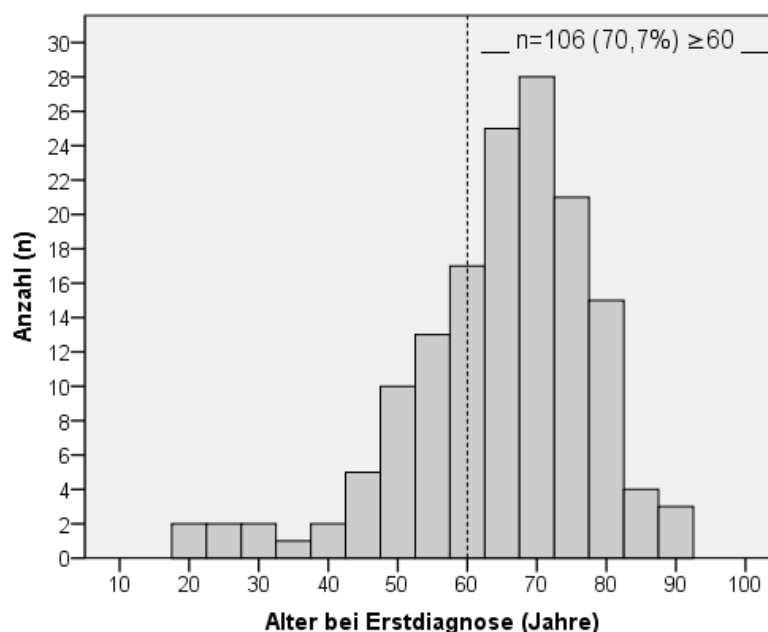
	Häufigkeit n (%)	Geschlecht m n (%) w n (%) m : w	Alter (Jahre)		
			Mittelwert (SD), gesamt	Median [IQR], m	Streuung Min.-Max., w
<b>Gesamtkollektiv</b>	150 (100)	46 (30,7) 104 (69,3) 1 : 2,3	64,5 (13,6) <b>67,0</b> [57,8-74,0] 20-89	64,7 (11,6) <b>67,5</b> [58,3-72,0] 32-84	64,4 (14,4) <b>66,5</b> [57,3-74,0] 20-89
<b>sinonasal</b>	34 (22,7)	12 (8,0) 22 (14,7) 1 : 1,8	68,2 (12,3) <b>69,5</b> [60,3-77,3] 43-89	64 (11,3) <b>67,5</b> [54,3-71,8] 43-81	70,4 (12,5) <b>71,5</b> [61,0-80,5] 49-89
NHH	25 (16,7)	11 (7,3) 14 (9,3) 1 : 1,3	67,6 (12,1) <b>69,0</b> [61,5-75,0] 43-89		
NNH	5 (3,3)	0 5 (3,3)	65,4 (12,7) <b>63,0</b> [54,0-78,0] 50-82		
sinonasal multipel	4 (2,7)	1 (0,7) 3 (2,0) 1 : 3	74,8 (14,5) <b>77,5</b> [59,8-87,0] 55-89		
<b>GI-Trakt</b>	44 (29,3)	24 (16) 20 (13,3) 1 : 0,8	65,5 (10,6) <b>67,5</b> [57,5-73,8] 40-84	64,9 (8,6) <b>65,5</b> [59,8-69,8] 48-84	66,3 (12,7) <b>69,5</b> [54,8-77,0] 40-83
oral	13 (8,7)	7 (4,7) 6 (4,0) 1 : 0,9	62,5 (13,8) <b>62,0</b> [49,5-75,0] 40-83	66,3(8,4) <b>69,0</b> [59,0-71,0] 54-79	58,2 (18,1) <b>49,5</b> [46,0-80,0] 40-83
weiterer GI-Trakt	6 (4,0)	5 (3,3) 1 (0,7) 1 : 0,2	61,7 (8,3) <b>64,0</b> [53,5-67,5] 49-72		
Rektum/ Analkanal	25 (16,7)	12 (8,0) 13 (8,7) 1 : 1,1	68,0 (8,8) <b>68,0</b> [62,5-74,5] 48-84		
<b>urogenital</b>	72 (48,0)	10 (6,7) 69 (46) 1 : 6,9	62,2 (15,3) <b>65,5</b> [56,3-73,8] 20-83	65,3 (17,9) <b>72,5</b> [45,5-79,3] 32-82	61,7 (15,0) <b>64,5</b> [56,8-71,3] 20-83
Genitalbereich	71 (47,3)	10 (6,7) 61 (40,7) 1 : 6,1	62,2 (15,5) <b>66</b> [56,0-74,0] 20-83		
Vulva	51 (34,0)				62,0 (16,0) <b>66,0</b> [56,0-74,0] 20-83
Inneres ♀ Genitale	9 (6,0)				58,8 (8,7) <b>59,0</b> [52,0-65,0] 45-72
♀ Genitale multipel	1 (0,7)				75
Penis	10 (6,7)			65,3 (17,9) <b>72,5</b> [45,5-79,3] 32-82	
Harnwege	1 (0,7)	0 1 (0,7)			62

Sinonasal sind SHM häufiger mit  $n = 25$  (16,7 %) in der Nasenhaupt-  
höhle (NHH) lokalisiert, als in den Nasennebenhöhlen (NNH) mit  $n = 5$   
(3,3 %).  $N = 4$  (2,7 %) SHM umfassen beide Lokalisationen.  $N = 10$   
der nasalen Tumoren sind septal, hiervon in  $n = 5$  Fällen an der unte-  
ren Nasenmuschel lokalisiert. Im Bereich der NNH ist (eingeschlossen  
sinonasal multiple SHM) der Sinus maxillaris mit  $n = 4$  Ausprägungen  
am häufigsten betroffen, gefolgt von je  $n = 2$  Ausprägungen ethmoidal  
und sphenoidal, sowie  $n = 1$  Fall des Sinus frontalis [Tabelle 3 - 1].

Mehrheitlich ist eine exakte Beschreibung der initialen Lokalisation  
aufgrund fehlender Angabe bzw. lokal fortgeschrittenen Wachstums  
nicht möglich.

### 3.1.2 Altersverteilung

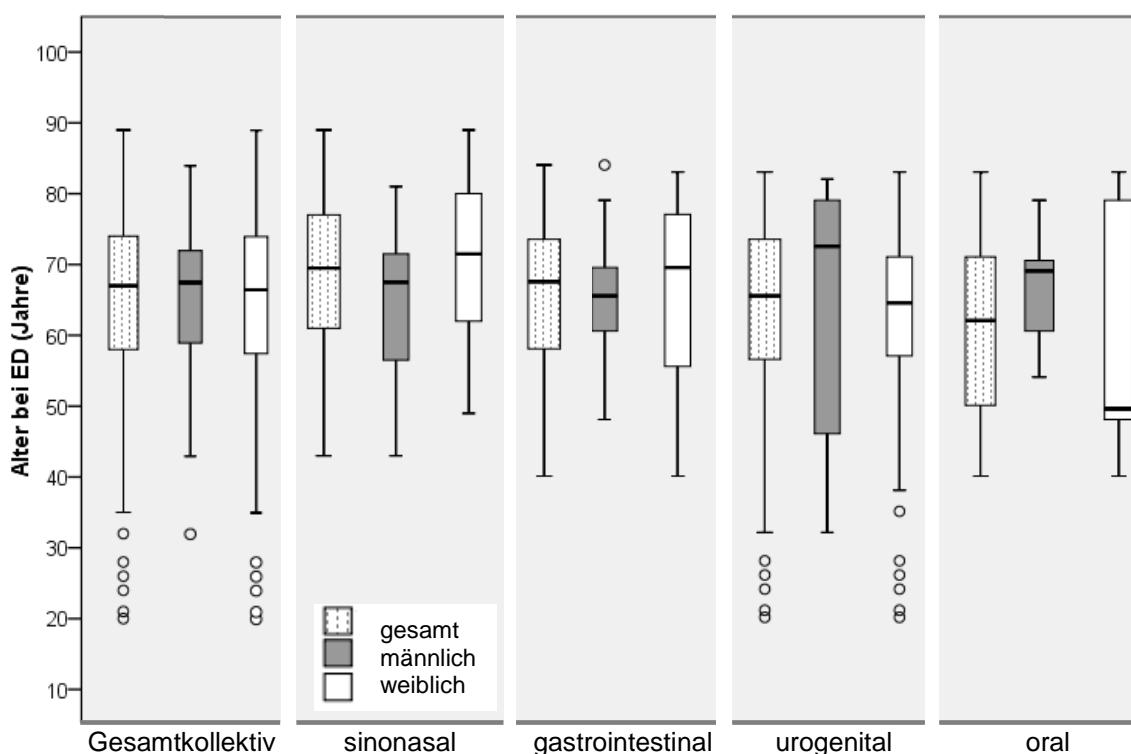
Das Alter beträgt bei ED im Durchschnitt 64,5 Lebensjahre (SD 13,6;  
Median 67,0; IQR 57,8-74,0; Min.-Max. 20-89). Es sind  $n = 106$   
(70,7 %) Patienten  $\geq 60$  Lebensjahre alt [Abbildung 3 - 1].



**Abbildung 3 - 1. Altersverteilung bei ED - Histogramm (n = 150)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose;  $\geq$  größer gleich

Die Altersverteilung ist zwischen den drei Hauptlokalisationen sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital ähnlich. Der Median liegt für Patienten mit sinonasalen SHM am höchsten, absteigend gefolgt von SHM des GI-Traktes sowie urogenitalen SHM. Eine Differenz zwischen den Lokalisationen sinonasal vs. oral kann nicht festgestellt werden (U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon:  $U = 168$ ; ns;  $p = 0,207$ ) [Abbildung 3 - 2; Tabelle 3 - 1].



**Abbildung 3 - 2. Altersverteilung bei ED in Abhängigkeit der Lokalisation - Box-and-Whiskers-Plots (n = 150)**

Die Lokalisation *oral* wird auf zwei Arten dargestellt: [i] als Teilmenge von *gastrointestinal*; [ii] separat.

ED=Erstdiagnose; O=Ausreißer (Werte, deren Abstand vom 25 % bzw. 75 %-Perzentil nach unten bzw. oben zwischen dem 1,5- und 3fachen der Boxhöhe liegt)<sup>200</sup>.

Es besteht im Gesamtkollektiv kein geschlechtsabhängiger Unterschied in der Altersverteilung, wenn auch Frauen bei ED etwas jünger sind. Dies ist v. a. auf die urogenitale Lokalisation zurückzuführen. Eine deutlichere Geschlechtsdifferenz lässt sich oral beobachten, jedoch statistisch nicht bestätigen (U-Test nach Mann-Whitney und Wilcoxon:  $U = 13,5$ ; ns;  $p_{\text{exakt}} = 0,313$ ). Frauen mit oralen SHM stellen die jüngs-

te, Männer mit multiplen sinonasalen SHM die älteste Subpopulation dar [Abbildung 3 - 2; Tabelle 3 - 1].

### 3.1.3 Geschlechtsverteilung

N = 46 (30,7 %) Patienten sind männlichen und n = 104 (69,3 %) weiblichen Geschlechts. Dies entspricht einem Verhältnis m : w von 1 : 2,3. Werden SHM der Vulva - für die kein Korrelat beim männlichen Geschlecht existiert - nicht berücksichtigt, ergibt sich ein ausgeglichenes Verhältnis m : w von 1 : 1,2.

Im GI-Trakt ist das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen (m : w 1 : 0,8). Die männliche Dominanz von SHM des weiteren GI-Traktes (m : w 1 : 0,2) zeigt aufgrund geringer Fallzahl wenig Wirkung. Im Vergleich zur oralen Lokalisation (m : w 1 : 0,9) existiert im sinonasalen Bereich eine weibliche Dominanz (m : w 1 : 1,8), v. a. beruhend auf den häufiger vorkommenden SHM der NNH sowie an multiplen sinonasalen Lokalisationen [Tabelle 3 - 1].

### 3.1.4 Ethnische Differenzen

Aufgrund unzureichender Erfassung ist keine Aussage zu treffen, wenn auch für annähernd alle Patienten kaukasische Abstammung (im Sinne von hellhäutig) angenommen werden kann.

### 3.1.5 Zweitmalignome

Bei n = 19 (12,7 %) Patienten liegen n = 21 Zweitmalignome vor. Median beträgt der Zeitabstand zwischen ED des Erst- und Zweitmalignoms 4,7 Jahre. Betroffen sind absteigend n = 8 Patienten mit SHM des GI-, n = 7 des Genital- und n = 4 des sinonasalen Bereichs. Häufigste vorkommende Tumorentitäten sind maligne Melanome (MM) (n = 5 kutan, n = 1 Aderhaut) und Mamma-Ca (n = 3). Je n = 2 Malignome sind Schilddrüsen-, Endometrium-, Rektum-Ca, Basaliome sowie hämatologische Neoplasien. Je n = 1 Malignom ist

ein Prostata- sowie Stimmband-Ca. In der Analyse liegt bei n = 6 (31,6 %) Fällen ein örtlicher Zusammenhang vor (Patientennummern 27; 43; 48; 66; 126; 140). Epidemiologische Parameter differieren nicht vom Gesamtkollektiv [Tabelle 3 - 1; Tabelle 3 - 2; Tabelle 3 - 3].

**Tabelle 3 - 2. Epidemiologische Charakteristika der Patientensubgruppe mit Zweitmalignom**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose; SHM=Schleimhautmelanom; m=männlich; w=weiblich; SD=Standardabweichung; IQR=Interquartilbereich; Min.-Max.=Minimum-Maximum;

		n (%) Patienten	n Ausprägungen	
<b>Zweitmalignom nein</b>		131 (87,3)		
<b>Zweitmalignom ja</b>		19 (12,7)	21	
<b>Rangfolge</b>				
metachrone ED	SHM ist Erstmalignom	1		
	SHM ist Zweitmalignom	14	2	
synchrone ED		2		
		<b>Jahre</b>		
<b>Zeitabstand (n = 17)</b>	Mittelwert (SD)	8,5 (8,9)		
	Median [IQR]	4,7 [2,1-12,2]		
	Streuung (Min.-Max.)	0-28,9		
		<b>gesamt</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert (SD)	66,9 (11,4)	70,0 (3,7)	63,6 (15,0)
	Median [IQR]	69,0 [67,0-72,0]	69,0 [68,0-71,0]	69,0 [49,3-76,0]
	Streuung (Min.-Max.)	38-82	67-79	38-82
<b>Geschlecht</b>	m : w	1 : 1,1	9	10

**Tabelle 3 - 3. Zweitmalignome - Fallsammlung mit klinischem Verlauf**

Pat. Nr.=Patientennummer; m=männlich; w=weiblich; MM=malignes Melanom; ED=Erstdiagnose; Ca=Karzinom; M.=Morbus; WS=Wirbelsäule; Tis=Tumor in situ; APR=abdominoperineale Rektumextirpation; N<sub>+</sub>=Lymphknotenstatus positiv/lokoregionäre Progression; M<sub>+</sub>=systemische Progression; N<sub>0</sub>=Lymphknotenstatus negativ/keine lokoregionäre Progression; M<sub>0</sub>=keine systemische Progression; N<sub>x</sub>/M<sub>x</sub>=Lymphknotenstatus/systemische Progression unbekannt; V. a.=Verdacht auf; Lk=Lymphknoten; SNB= Sentinel-Node-Biopsie/ Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie; INFα=Alpha-Interferon

Pat. Nr. Geburtsjahr Geschlecht	Erstmalignom	Zweitmalignom	gemeinsamer Verlauf
17 1939 m	<b>Kutanes MM</b> Wange; ED 1991; N <sub>0</sub> M <sub>x</sub> ; Therapie lokal operativ	<b>SHM anorektal</b> ; ED 08/2009; N <sub>0</sub> M <sub>+</sub> (Lunge, subkutan ventral des Zungenbeins, Omentum majus)	keine Progression dokumentiert; letzte Information 07/2011



Fortsetzung Tabelle 3 – 3.

Pat. Nr. Geburtsjahr Geschlecht	Erstmalignom	Zweitmalignom	gemeinsamer Verlauf
27 1944 w	<b>Kutanes MM</b> Unterbauch rechts; <i>ED</i> 01/1996; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; Therapie lokal operativ mit SNB; 06/1996 in-transit Metastase Thoraxwand, 01/1999 N <sub>+</sub> rechte Axilla, 03/2000 M <sub>+</sub> mediastinal paraaortale und prätracheale Lk; bei <i>ED</i> des SHM in Vollremission	<b>SHM Vulva</b> (rechte Labia majora); <i>ED</i> 08/2000; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; entwickelt unter laufender Therapie mit INF- $\alpha$ und Temozolomid	07/2002 iliakal/inguinal rechts N <sub>+</sub> ; 10/2003 M <sub>+</sub> (mediastinale Lk, Lunge); 10/2004 V. a. Peritonealkarzinose; 03/2005 Progress Lungenfiliae, Weichteilmetastase, V. a. ossäre Metastasierung; verstorben 08/2005
43 1925 w	<b>Schilddrüsen-Ca</b> ; <i>ED</i> 1970	<b>SHM nasal</b> ; <i>ED</i> 08/1997; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; keine Progression dokumentiert; <b>Basalzell-Ca</b> rechte Wange; <i>ED</i> 08/1997	verstorben 01/2011
48 1963 w	<b>SHM der uterinen Zervix</b> (N <sub>+</sub> M <sub>0</sub> ) und <b>Endometrium-Ca</b> (pT1a, FIGO 1A - Tumor begrenzt auf Endometrium, G1); <i>ED</i> 09/2010; Therapie Operation nach Wertheim-Meigs; keine Progression dokumentiert		letzte Information 12/2011
54 1929 w	<b>M. Hodgkin</b> ; bis 1996	<b>SHM anal</b> ; <i>ED</i> 06/2008; N <sub>+</sub> M <sub>0</sub> ; 07 und 12/2009 N <sub>+</sub> ; 06/2010 M <sub>+</sub> (Lk, Lunge, Blasenwand, Beckenboden)	letzte Information 12/2010
66 1914 m	<b>Stimmband-Ca</b> ; <i>ED</i> 1985; Therapie Chordektomie; 1990 Lokalrezidiv; Therapie operativ, Radiatio	<b>SHM oral</b> , <i>ED</i> 09/1994, N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 03/1995 M <sub>+</sub> (Lk, intestinal); 10/1995 M <sub>+</sub> (multipel kutan)	verstorben 01/1996
83 1933 w	<b>Mamma-Ca</b> links; <i>ED</i> 1993	<b>SHM Vulva</b> ; <i>ED</i> 12/2004; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 05/2008 N <sub>+</sub> ; 06/2009 und 07/2011 Lokalrezidiv	08/2011 osteoblastisch M <sub>+</sub> WS, radiologisch „am ehesten durch Mamma-Ca“; letzte Information 10/2011

Fortsetzung Tabelle 3 – 3.

Pat. Nr. Geburtsjahr Geschlecht	Erstmalignom	Zweitmalignom	gemeinsamer Verlauf
84 1915 m	<b>Kutanes MM</b> Skapula; <i>ED</i> 09/1981; Therapie lokal operativ mit therapeutischer Lymphknotenextirpation axillär bds. und inguinal bds.; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 08/1984 und 06/1985 N <sub>+</sub> M <sub>0</sub> ; 08/1985 und 12/1985 M <sub>+</sub> (Weichteil, kutan); N <sub>+</sub> und M <sub>+</sub> anhand Lokalisation MM zugehörig; bei <i>ED</i> des SHM in Vollremission	<b>SHM oral</b> ; <i>ED</i> 10/1984; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; entwickelt unter laufender Carmustin-Therapie	01/1986 M <sub>+</sub> (Lunge); verstorben 04/1986
90 1930 m	<b>Kutanes MM</b> Skapula; <i>ED</i> 1990; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; Therapie lokal operativ; keine Progression dokumentiert	<b>SHM Nasenseptum</b> ; <i>ED</i> 03/2003; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 10/2003, 08/2005, 05/2006, 05/2007 lokoregionäres Rezidiv	06/2006-05/2007 M <sub>+</sub> (Lunge, mediastinale Lk, Leber, Weichteile); verstorben 01/2008
97 1939 m	<b>SHM anorektal</b> ; <i>ED</i> 05/2008; N <sub>+</sub> M <sub>0</sub> ; Therapie APR mit Lymphadenektomie; Komplettremission	<b>Aderhautmelanom</b> ; <i>ED</i> 05/2011	keine Progression dokumentiert; letzte Information 05/2006
99 1961 w	<b>Papilläres Schilddrüsen-Ca</b> ; <i>ED</i> 03/1997; 02/2001 Radiojodtherapie; 07/2001 N <sub>+</sub> Halsweichteile	<b>Kutanes MM Fuß und SHM Vulva</b> ; <i>ED</i> 02/2000; beide N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; keine Progression dokumentiert	letzte Information 10/2003
104 1930 m	<b>Rektum-Ca</b> ; <i>ED</i> 02/1998; Therapie Hemikolektomie links und Rektumextirpation im Gesunden; pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 12/1998 M <sub>+</sub> (Milz, Peritoneum, beides histologisch Ca)	<b>SHM Nasenhaupthöhle</b> ; <i>ED</i> 10/1998; N <sub>+</sub> M <sub>0</sub> , 12/1998 M <sub>+</sub> (Mesenterium, histologisch SHM); 04/1999 Lokalrezidiv	verstorben 08/1999
108 1958 w	<b>Mamma-Ca</b> ; <i>ED</i> 2004; 10/2004 Therapie operativ; bis 04/2005 Chemotherapie	<b>SHM Nasennebenhöhle</b> ; <i>ED</i> 02/2009; N <sub>0</sub> M <sub>+</sub> (Lunge); 07/2009 Lokalrezidiv	letzte Information 12/2010
117 1940 m	<b>Basalzell-Ca</b> Stirn rechts	<b>SHM rektal</b> ; <i>ED</i> 08/2009; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 02/2010 Lokalrezidiv; 04/2011 M <sub>+</sub> (Leber)	letzte Information 07/2011
124 1925 w	<b>Non-Hodgkin-Lymphom (M. Waldenström)</b> ; <i>ED</i> 1999	<b>SHM Vulva</b> ; <i>ED</i> 01/2008; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; keine Progression dokumentiert	letzte Information 02/2011

Fortsetzung Tabelle 3 – 3.

Pat. Nr. Geburtsjahr Geschlecht	Erstmalignom	Zweitmalignom	gemeinsamer Verlauf
126 1920 w	<b>Endometrium-Ca</b> ; ED 1967; Therapie gynäkologische Totaloperation, pelvine Radiatio	<b>SHM Vulva</b> ; ED 05/1996; N <sub>+</sub> M <sub>0</sub>	11/1996 M <sub>+</sub> (Lunge, Leber); verstorben 02/1997
140 1939 m	<b>SHM anorektal</b> (N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) und <b>Prostata-Ca</b> (pT2bN <sub>0</sub> , G3, Gleason-Score 7, organbegrenzt); ED 12/2007; Therapie 12/2007 Hartmann-OP, 01/2008 abdominoperineale en bloc Resektion Rektum, Harnblase und Prostata; 02/2008 M <sub>+</sub> (kutan, Leber)		verstorben 08/2008
142 1932 m	<b>Rektum-Ca</b> ; ED 1996; Therapie anteriore Sigma- rektumresektion; N <sub>0</sub> M <sub>x</sub>	<b>SHM Hartgaumen</b> ; ED 10/2003; N <sub>+</sub> M <sub>0</sub>	keine Progression dokumentiert; verstorben 02/2005
144 1934 w	<b>Mamma-Ca</b> rechts; ED 03/2001; Tis; Therapie lokal operativ	<b>SHM Vulva</b> ; ED 05/2002; N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ; 09/2003 und 10/2011 Lokalrezidiv	letzte Information 11/2011

### 3.2 Stadieneinteilung bei Erstdiagnose

#### 3.2.1 Stadieneinteilung nach Ballantyne

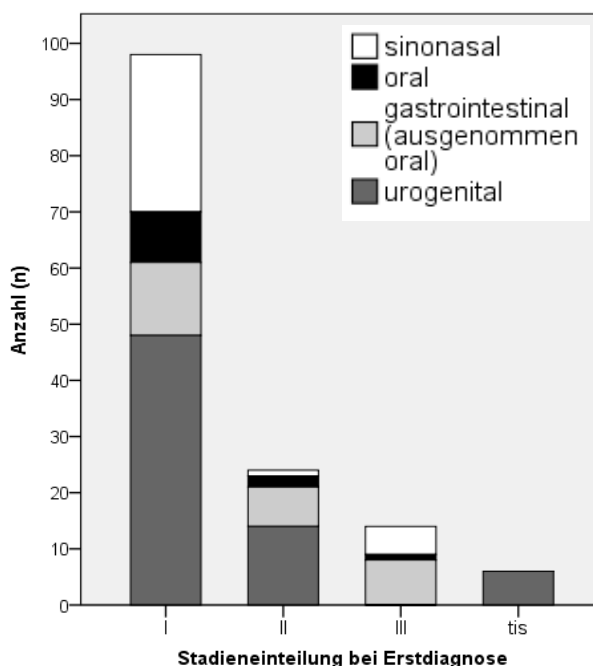
Von n = 150 ist für n = 8 (5,3 %) Patienten keine Stadieneinteilung ermittelbar. Es überwiegt bei ED das auf den Primärtumor begrenzte Tumorgeschehen mit n = 98 (69,0 %), in abnehmender Häufigkeit gefolgt von regionärer Lymphknotenmetastasierung mit n = 24 (16,9 %) und Fernmetastasierung mit n = 14 (9,9 %) Patienten. Dies lässt sich auch innerhalb der Hauptlokalisationen beobachten, allerdings überwiegt sinonasal (inkl. aller Unterlokalisationen) sowie im weiteren GI-Trakt Stadium III das Stadium II. Gastrointestinal sowie im Rektum/Analkanal liegen Stadium II und III gleichhäufig vor. Alle Tis sind im Genitalbereich an einsehbaren Lokalisationen (Vulva, Penis) lokalisiert. Urogenital existiert kein Fall eines Stadiums III bei ED [Abbildung 3 - 3; Tabelle 3 - 4].

**Tabelle 3 - 4. Stadieneinteilung nach Ballantyne <sup>196</sup> bei ED**

ED=Erstdiagnose; n=Anzahl; (%)=Prozent; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt;  
 NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasen-nebenhöhle; ♀=weiblich; Tis=Tumor in situ;  
 I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung

	Häufigkeit n (%)	Tis	Stadieneinteilung <sup>196</sup>		
			I	II	III
<b>Fälle total</b>	<b>142</b>	<b>6</b>	<b>98</b>	<b>24</b>	<b>14</b>
% von n = 150	(94,7)				
% von total		(4,2)	(69,0)	(16,9)	(9,9)
<b>sinonasal</b>	<b>34</b>		<b>28</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
% von total	(23,9)				
% von n = 34	(100)				
% von sinonasal			(82,4)	(2,9)	(14,7)
NHH	<b>25</b>		<b>22</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
NNH	<b>5</b>		<b>4</b>		<b>1</b>
sinonasal multipel	<b>4</b>		<b>2</b>		<b>2</b>
<b>GI-Trakt</b>	<b>40</b>		<b>22</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
% von total	(28,2)				
% von n = 44	(90,9)				
% von GI-Trakt			(55,0)	(22,5)	(22,5)
oral	<b>12</b>		<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
% von total	(8,5)				
% von oral			(75,0)	(16,7)	(8,3)
weiterer GI-Trakt	<b>6</b>		<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Rektum/Analkanal	<b>22</b>		<b>10</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>urogenital</b>	<b>68</b>	<b>6</b>	<b>48</b>	<b>14</b>	
% von total	(47,9)				
% von n = 72	(94,4)				
% von urogenital		(8,8)	(70,6)	(20,6)	
Genitalbereich	<b>67</b>	<b>6</b>	<b>48</b>	<b>13</b>	
Vulva	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>36</b>	<b>7</b>	
inneres ♀ Genitale	<b>9</b>		<b>6</b>	<b>3</b>	
♀ Genitale multipel	<b>1</b>		<b>1</b>		
Penis	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	
Harnwege	<b>1</b>			<b>1</b>	

Die Stadieneinteilung erweist sich in Bezug auf die Unterlokalisationen sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital als hochsignifikant unterschiedlich (4 x 3-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 29,533; s;  $p_{\text{exakt}}$  [kleiner] < 0,001). Für die Unterlokalisationen sinonasal vs. oral lässt sich ein Unterschied statistisch nicht erhärten (3 x 2-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 2,654; ns;  $p_{\text{exakt}} = 0,239$ ).



**Abbildung 3 - 3. Stadieneinteilung nach Ballantyne<sup>196</sup> bei ED (n = 142)**

ED=Erstdiagnose; n=Anzahl; Tis=Tumor in situ; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung

### 3.2.2 Regionärer Lymphknotenstatus

Bei n = 32 (22,5 %) der Patienten mit bekannter Stadieneinteilung liegt ein positiver Lymphknotenstatus vor. Es sind n = 3 (25,0 %) Patienten oraler, sowie n = 1 (2,9 %) sinonasaler Lokalisation betroffen.

#### 3.2.2.1 Patienten des Stadiums II

N = 24 Fälle befinden sich bei ED im Stadium II. Es zeigen hiervon n = 20 (83,3 %) einen regionären Lymphknotenbefall. Bei einer Minderheit werden andere Formen beobachtet [Tabelle 3 - 5].

**Tabelle 3 - 5. Initialer Lymphknotenstatus bei Patienten des Stadiums II (n = 24)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Lk=Lymphknoten; nb=nicht bekannt

Lk-Status	n Patienten (%)		n Ausprägungen (%)
Satelliten, in-transit Metastasen	1 (4,2)	2 (8,3)	3 (11,5)
regionäre Lk-Metastasen	18 (75,0)		20 (76,9)
nb	3 (12,5)		3 (11,5)
gesamt	24 (100)		26 (100)

### 3.2.2.2 Patienten des Stadiums III

Jeweils annähernd die Hälfte der  $n = 14$  Patienten des initialen Stadiums III zeigt einen positiven und negativen Lymphknotenstatus [Abbildung 3 - 5]. Alle Fälle von Lymphknotenbefall betreffen SHM des GI-Traktes. In der Mehrzahl von  $n = 5$  Fällen handelt es sich um SHM des Rektums/Analkanals, gefolgt von  $n = 2$  SHM des weiteren GI-Traktes und  $n = 1$  Fall eines oralen SHM [Tabelle 3 - 6].

**Tabelle 3 - 6. Initialer Lymphknotenstatus bei Patienten des Stadiums III (n = 14)**

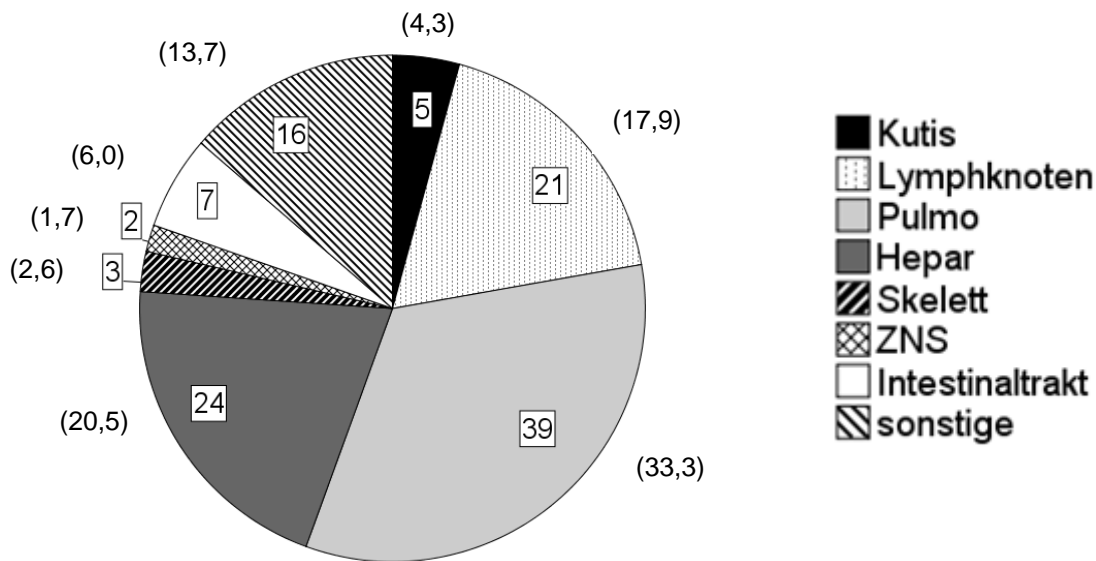
n=Anzahl; (%)=Prozent; Lk=Lymphknoten; N.=negativer Lymphknotenstatus; N<sub>+</sub>=positiver Lymphknotenstatus

Lk-Status	n Patienten (%)
negativ [N.]	6 (42,9)
positiv [N <sub>+</sub> ]	8 (57,1)
gesamt	14 (100)

### 3.2.3 Fernmetastasierung

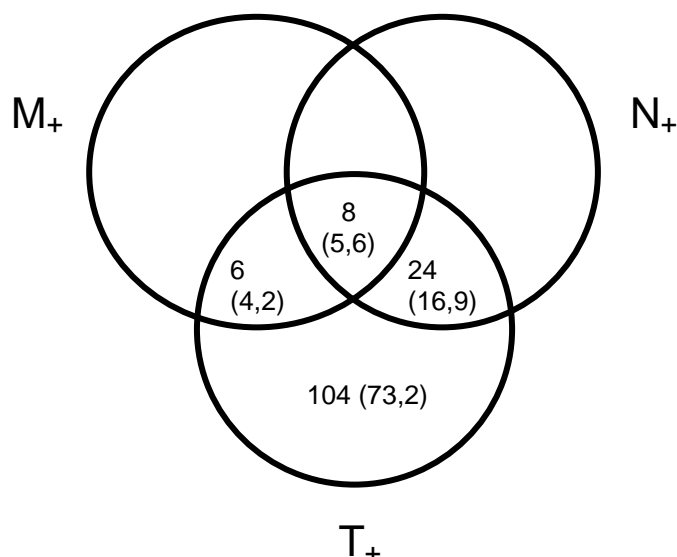
Bei  $n = 14$  Patienten des initialen Stadiums III, liegen  $n = 20$  Lokalisationen mit Fernmetastasen vor [Tabelle 3 - 7]. Bei  $n = 4$  Patienten werden Metastasen an zwei sowie bei  $n = 2$  Patienten Metastasen an drei Lokalisationen synchron diagnostiziert. Am häufigsten ist eine pulmonale, gefolgt von hepatischer und Lymphknotenmetastasierung. Diese Reihenfolge bleibt erhalten, betrachtet man zusätzlich den Krankheitsverlauf der Patienten der initialen Stadien Tis, I, II bzw. unbekannter Stadieneinteilung [Abbildung 3 - 4; Tabelle 3 - 19].  $N = 5$  von 8 pulmonalen Metastasen liegen bei SHM des GI-Traktes vor (jeweils  $n = 2$  weiterer GI-Trakt, Rektum/Analkanal;  $n = 1$  oral). Die weiteren  $n = 3$  pulmonalen Metastasen betreffen SHM des sinonasalen Bereichs (jeweils  $n = 1$  NHH, NNH, sinonasal multipel).  $N = 3$  von 4 hepatischen Metastasen kommen bei SHM des GI-Traktes vor ( $n = 2$  Rektum/Analkanal,  $n = 1$  weiterer GI-Trakt).  $N = 1$  Fall betrifft den sinonasalen Bereich. Alle kutanen Metastasierungen liegen bei Pati-

enten mit SHM des sinonasalen Bereichs, alle Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit SHM des Rektums/Analkanals vor.



**Abbildung 3 - 4. Initiale Fernmetastasierung (n = 75)**

Die Anzahl n = 117 erste Fernmetastasierungen bei n = 75 Patienten setzt sich zusammen aus: [i] initialer Fernmetastasierung von n = 14 Patienten des Stadiums III bei ED [Tabelle 3 - 7] und [ii] erster Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf von n = 61 Patienten der Stadien Tis, I, II sowie unbekannter Stadieneinteilung bei ED [Tabelle 3 - 17].  
n=Anzahl; (%)=Prozent; ZNS=Zentralnervensystem; ED=Erstdiagnose; Tis=Tumor in situ



**Abbildung 3 - 5. Tumorausbreitung bei ED (n = 142)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose; T<sub>+</sub>=Primärtumor vorhanden; N<sub>+</sub>=Lymphknotenmetastasierung vorhanden; M<sub>+</sub>=Fernmetastasierung vorhanden

**Tabelle 3 - 7. Initiale Fernmetastasierung bei Patienten des Stadiums III (n = 14)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ZNS=Zentralnervensystem

Lokalisation Fernmetastasierung	n Ausprägungen (%)
Kutis	2 (10)
Lymphknoten	3 (15)
Pulmo	8 (40)
Hepar	4 (20)
Skelett	1 (5)
ZNS	0
Intestinaltrakt	0
sonstige	2 (10)
gesamt	20 (100)

### 3.3 Histologische Merkmale

#### 3.3.1 Tumordicke

##### 3.3.1.1 Tumordicke analog Breslow

Median erreicht die Tumordicke sinonasal (alle NHH) den höchsten Wert, gefolgt von GI-Trakt und Urogenitalbereich. Die Tumordicke erweist sich, im Vergleich der Lokalisationen sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital als grenzwertig unterschiedlich (Kruskal-Wallis-H(2)-Test:  $\chi^2 = 5,798$ ; ns;  $p = 0,055$ ). Alle Sublokalisationen berücksichtigt, ergibt sich ein sehr signifikantes Ergebnis (Kruskal-Wallis-H(6)-Test:  $\chi^2 = 18,475$ ; s;  $p = 0,005$ ). Post-hoc-Einzelvergleiche mittels U-Test nach Mann, Whitney und coxon - unter Bonferroni-Korrektur - ergeben: Sinonasal vs. oral (U = 5; ns;  $p = 0,328$ ); oral vs. Rektum/Analkanal (U = 12; ns;  $p = 0,256$ ); Vulva vs. inneres ♀ Genitale (U = 42; s;  $p = 0,036$ ); Penis vs. inneres weibliches Genitale (U = 6; ns;  $p = 0,08$ ) [Tabelle 3 - 8].

Es besteht eine sehr signifikante Differenz der Tumordicke im Hinblick auf die Stadieneinteilung (Kruskal-Wallis-H(2)-Test:  $\chi^2 = 9,855$ ; s;  $p = 0,007$ ). Post-hoc-Einzelvergleiche mittels U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon - unter Bonferroni-Korrektur - ergeben: Stadium

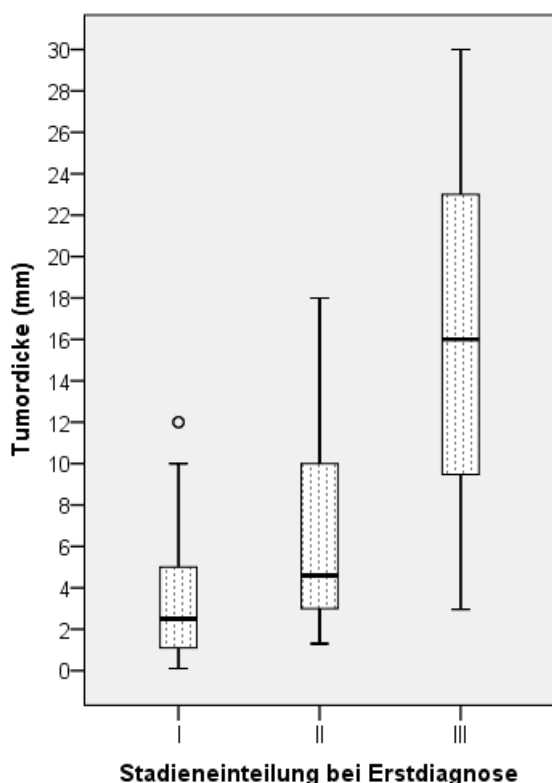


I vs. II (U = 224; s;  $p = 0,036$ ); I vs. III (U = 27; ns;  $p_{\text{exakt}} = 0,108$ ); II vs. III (U = 11; ns;  $p_{\text{exakt}} = 0,888$ ) [Abbildung 3 - 6; Tabelle 3 - 9].

**Tabelle 3 - 8. Histologische Merkmale I - Tumordicke, Ulzerationsstatus**

mm=Millimeter; n=Anzahl; (%)=Prozent; m=männlich; w/♀=weiblich; SD=Standardabweichung; IQR=Interquartilbereich; Min.-Max.=Minimum-Maximum; NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt

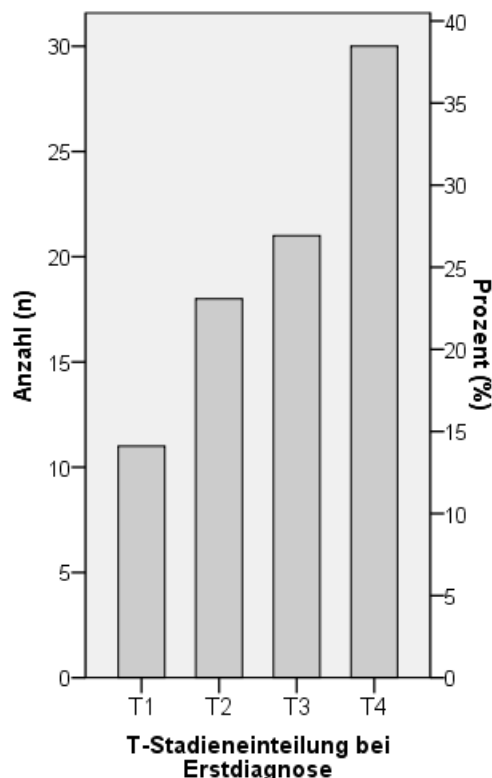
	Tumordicke (mm)		Ulzeration ja
	Häufigkeit n (%)	Mittelwert (SD) Median [IQR] Streuung Min.-Max.	
<b>Fälle total</b>	<b>78</b>	4,59 (4,86)	<b>62</b>
% von n = 150	(52,0)	<b>2,98</b> [1,38-6,31]	(41,3)
% von total		0,10-30,00	
<b>sinonasal</b>	<b>6</b>	5,67 (2,74)	<b>10</b>
% von total	(7,7)	<b>6,04</b> [2,72-8,25]	(16,1)
% von n = 34	(17,6)	2,00-9,00	(29,4)
NHH	<b>6</b>	5,67 (2,74)	<b>9</b>
% von total	(7,7)	<b>6,04</b> [2,72-8,25]	
% von n = 25	(24,0)	2,00-9,00	
sinonasal multipel			<b>1</b>
<b>GI-Trakt</b>	<b>17</b>	6,69 (7,45)	<b>22</b>
% von total	(21,8)	<b>4,00</b> [2,51-8,00]	(35,5)
% von n = 44	(38,6)	0,10-30,00	(50,0)
oral	<b>5</b>	2,59 (1,64)	<b>6</b>
% von total	(6,4)	<b>2,92</b> [1,03-4,00]	(9,7)
% von n = 13	(38,5)	0,10-4,00	(46,2)
weiterer GI-Trakt			<b>3</b>
Rektum/Analkanal	<b>12</b>	8,39 (8,31)	<b>13</b>
% von total	(15,4)	<b>5,25</b> [3,00-13,25]	
% von n = 25	(48,0)	1,12-30,00	
<b>urogenital</b>	<b>55</b>	3,83 (3,80)	<b>30</b>
% von total	(70,5)	<b>2,50</b> [1,10-5,00]	(48,4)
% von n = 72	(76,4)	0,20-18,00	(41,7)
Genitalbereich	<b>55</b>	3,83 (3,80)	<b>30</b>
% von total	(70,59)	<b>2,50</b> [1,10-5,00]	(48,4)
% von n = 71	(77,5)	0,20-18,00	(41,7)
Vulva	<b>40</b>	3,39 (3,81)	<b>17</b>
% von total	(51,3)	<b>1,93</b> [1,06-4,45]	
% von n = 51	(78,4)	0,20-18,00	
inneres ♀ Genitale	<b>6</b>	7,80 (3,77)	<b>6</b>
% von total	(7,8)	<b>9,00</b> [4,20-10,50]	
% von n = 9	(66,7)	1,80-12,00	
♀ Genitale multipel	<b>1</b>	8,00	<b>1</b>
% von total	(1,3)		
% von n = 1	(100)		
Penis	<b>8</b>	2,54 (1,29)	<b>6</b>
% von total	(10,3)	<b>2,60</b> [1,26-3,59]	
% von n = 10	(80)	0,82-4,50	



**Abbildung 3 - 6.**

**Tumordicke in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED (n = 78)**

ED=Erstdiagnose; mm=Millimeter;  
 I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung;  
 O=Ausreißer (Werte, deren Abstand vom 25 % bzw. 75 %-Perzentil nach unten bzw. oben zwischen dem 1,5- und 3fachen der Boxhöhe liegt)



**Abbildung 3 - 7.**

**Häufigkeitsverteilung der T-Stadieneinteilung der Tumordicke (n = 80)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ≤ kleiner gleich; > größer; mm = Millimeter  
 T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm;  
 T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm

**Tabelle 3 - 9. Tumordicke in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED (n=78)**

ED=Erstdiagnose; n=Anzahl; mm=Millimeter; SD=Standardabweichung;  
 IQR=Interquartilbereich; Min.-Max.=Minimum-Maximum; Tis=Tumor in situ; Stadium I=Primärtumor; Stadium II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; Stadium III=Fernmetastasierung

	Tis	Stadium I	Stadium II	Stadium III
<b>Häufigkeit n</b>	0	62	13	3
<b>Tumordicke (mm)</b>				
<b>Mittelwert (SD)</b>		3,6 (3,1)	6,9 (5,3)	16,3 (13,5)
<b>Median [IQR]</b>		<b>2,5</b> [1,1-5,3]	<b>4,6</b> [2,6-10,5]	<b>16,0</b> [3,0- ]
<b>Streuung Min.-Max.</b>		0,1-12,0	1,3-18,0	3,0-30,0

## 3.3.1.2 T-Stadieneinteilung der Tumordicke

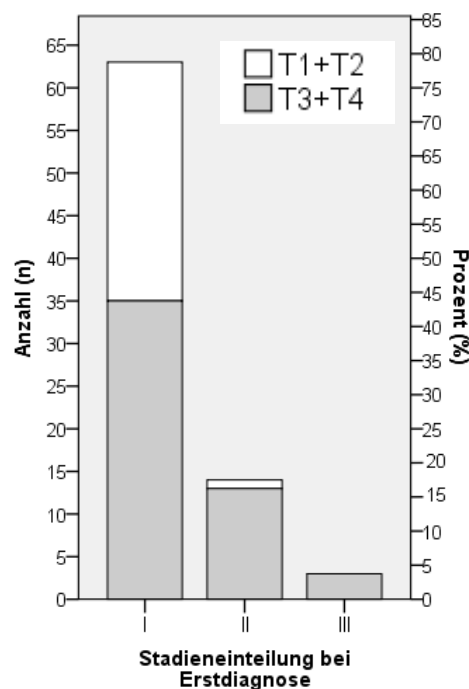
Tabelle 3 - 10. Histologische Merkmale II - T-Stadieneinteilung der Tumordicke

mm=Millimeter; n=Anzahl; (%)=Prozent; m=männlich; w/♀=weiblich; NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt; ≤ kleiner gleich; > größer

	Häufigkeit n (%)	T-Stadium n (%)			
		1 ≤ 1 mm	2 1,01-2 mm	3 2,01-4 mm	4 > 4 mm
<b>Fälle total</b>	<b>80</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>30</b>
% von n = 150	(53,3)				
% von total		(13,8)	(22,5)	(26,3)	(37,5)
<b>sinonasal</b>	<b>6</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
% von total	(7,5)				
% von n = 34	(17,6)				
% von sinonasal			(16,7)	(16,7)	(66,7)
NHH	<b>6</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
% von total	(7,5)				
% von n = 25	(24,0)				
<b>GI-Trakt</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
% von total	(21,3)				
% von n = 44	(38,6)				
% von GI-Trakt		(5,9)	(11,8)	(41,2)	(41,2)
oral	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	
% von total	(6,3)				
% von n = 13	(38,5)				
% von oral		(20,0)	(20,0)	(60,0)	
Rektum/Analkanal	<b>12</b>		<b>1</b>	<b>4</b>	<b>7</b>
% von total	(15,0)				
% von n = 25	(48,0)				
<b>urogenital</b>	<b>57</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>19</b>
% von total	(71,3)				
% von n = 72	(79,2)				
% von urogenital		(17,5)	(26,3)	(22,8)	(33,3)
Genitalbereich	<b>57</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>19</b>
% von total	(71,3)				
% von n = 71	(80,3)				
Vulva	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
% von total	(50,0)				
% von n = 51	(78,4)				
inneres ♀ Genitale	<b>8</b>		<b>1</b>		<b>7</b>
% von total	(10,0)				
% von n = 9	(88,9)				
♀ Genitale multipel	<b>1</b>				<b>1</b>
% von total	(1,25)				
% von n = 1	(100)				
Penis	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
% von total	(10,0)				
% von n = 10	(80,0)				

Unterteilt man die Tumordicke analog des T-Stadiums für CM in vier Subgruppen, zeigt das Gesamtkollektiv eine zunehmende Häufigkeit vom T1- bis zum T4-Stadium [Abbildung 3 - 7; Tabelle 3 - 10]. Dies ebenso, betrachtet man die Sublokalisationen getrennt, ausgenommen die Lokalisationen des Genitalbereichs. Sinonasal und anorektal wird kein T1, oral kein Stadium T4 beobachtet. Zusammenfassend befinden sich im Gesamtkollektiv und an den Unterlokalisationen SHM bei ED in lokal fortgeschrittenem Stadium. Die Summe der Häufigkeiten aus T3 + T4 überwiegt jeweils die Summe aus T1 + T2 [Tabelle 3 - 11]. Es zeigt sich eine Tendenz zur Signifikanz zwischen den Hauptlokalisationen sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital (2 x 3-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 4,685; ns;  $p_{\text{exakt}} = 0,089$ ).

Zwischen den Stadien I-III unterscheidet sich die gruppierte Tumordicke sehr signifikant (2 x 3-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 8,523; s;  $p_{\text{exakt}} = 0,009$ ) [Abbildung 3 - 8].



**Abbildung 3 - 8. Gruppierte T-Stadieneinteilung in Abhängigkeit der Stadieneinteilung bei ED (n = 80)**

ED=Erstdiagnose; n=Anzahl; (%)=Prozent; ≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung

**Tabelle 3 - 11. Häufigkeitsverteilung der gruppierten T-Stadieneinteilung in Abhängigkeit der Lokalisation (n = 80)**

Die Lokalisation *oral* wird auf zwei Arten dargestellt: [i] als Teilmenge von *gastrointestinal*; [ii] separat. ≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; +=Plus

	sinonasal	gastrointestinal	oral	urogenital	gesamt
<b>T1 + T2 (%)</b>	16,7	17,7	40,0	43,8	36,3
<b>T3 + T4 (%)</b>	83,4	82,4	60,0	56,1	63,8
<b>T1 + T2 : T3 + T4</b>	1 : 5	1 : 4,6	1 : 1,5	1 : 1,3	1 : 1,8

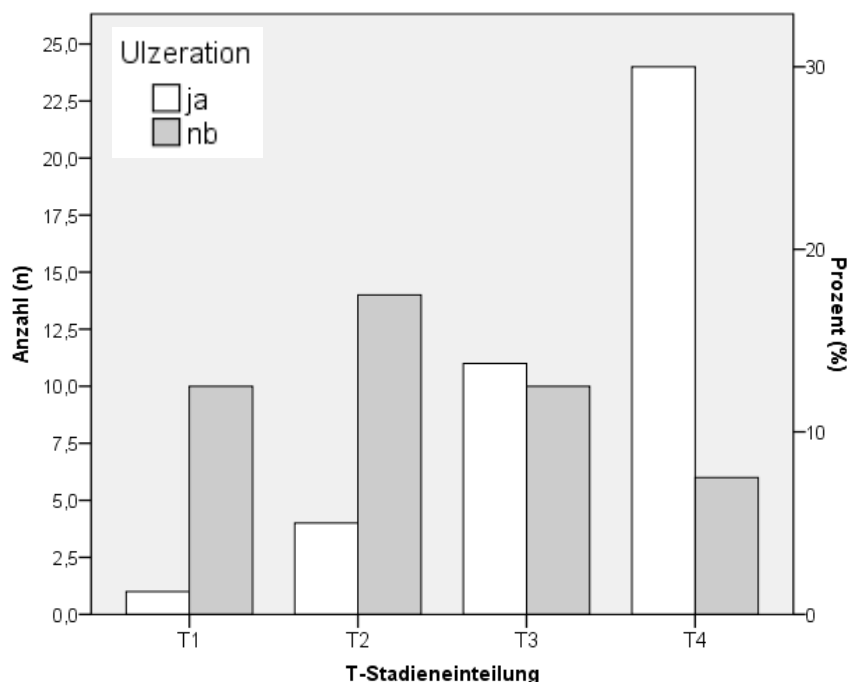
### 3.3.2 Ulzeration

Insgesamt können n = 62 (41,3 %) der SHM als ulzeriert festgestellt werden. In zunehmender Häufigkeit sind der sinonasale Bereich n = 10 (16,1 %), der gastrointestinale Trakt n = 22 (35,5 %) sowie der Urogenitalbereich n = 30 (48,4 %) betroffen. Dies sind 50 % der SHM des GI-Traktes, 41,7 % des Urogenitaltraktes sowie 29,4 % des sinonasalen Bereichs. Der Anteil ulzerierter sinonasaler SHM (29,4 %) ist niedriger, als oraler SHM (46,2 %) [Tabelle 3 - 8].

Es liegen n = 22 (14,6 %) der ulzerierten SHM bei männlichen und n = 40 (26,7 %) bei weiblichen Patienten vor. Ausgenommen die Lokalisation Vulva beträgt das Verhältnis m : w annähernd 1 : 1.

Von Tis über die Stadien I-II nimmt die Ulzerationsrate zu; SHM im Stadium III zeigen sich gegenüber Stadium II mit etwas geringerer Häufigkeit ulzeriert (Tis n = 0; I n = 41 (41,8 % von I); II n = 14 (58,3 % von II); III n = 7 (50 % von III)). Der beobachtete Unterschied erweist sich als grenzwertig signifikant (2 x 4-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 7,149; ns;  $p = 0,058$ ).

Innerhalb der T-Stadieneinteilung T1-T4 nimmt der Anteil ulzerierter SHM ebenfalls kontinuierlich zu (T1 n = 1 (9,1 % von T1); T2 n = 4 (22,2 % von T2); T3 n = 11 (52,4 % von T2); T4 n = 24 (80 % von T4)) [Abbildung 3 - 9]. Dieser Unterschied erweist sich als hochsignifikant (Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson:  $\chi^2 = 23,767$ ; s;  $p_{\text{exakt}} < 0,001$ ).



**Abbildung 3 - 9. Ulzerationsstatus in Abhängigkeit der T-Stadieneinteilung (n = 80)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; nb=nicht bekannt; ≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm

### 3.4 Therapiemodalitäten

#### 3.4.1 Primär nicht operative Therapie

N = 4 Fälle werden primär nichtoperativ behandelt [Tabelle 3 - 12].

**Tabelle 3 - 12. Klinische Charakteristika nicht operativ behandelter Patienten (n = 4)**

Pat. Nr.=Patientennummer; ED=Erstdiagnose; NHH=Nasenhaupthöhle; N<sub>+/.</sub>=Lymphknotenstatus positiv/negativ; M<sub>+/.</sub>=Fernmetastasierung ja/nein; Lk=Lymphknoten

\*1 keine Therapiemaßnahmen dokumentiert

Pat.Nr.	ED	Alter (ED)	Lokalisation	initiales Stadium	Therapie	Verlauf
7	02/1999	79	Rektum, Analkanal	III (Lymphknoten); N <sub>+</sub>	Chemo-Immuno-therapie	N <sub>+</sub> (Lk), M <sub>+</sub> (Lunge) 08/1999; verstorben 12/1999
19	11/2002	63	Vulva (multipel)	I	*1	kein Progress; letzte Information 02/2004
77	03/2006	72	Ösophagus	II	Primäre Radiatio	M <sub>+</sub> (Leber) 09/2006; verstorben 12/2006
123	07/2005	74	NHH, Sinus maxillaris	III (Lunge, Leber Skelett); N.	*1	verstorben 08/2005

### **3.4.2 Primär operative Therapie**

#### **3.4.2.1 Häufigkeit**

N = 145 (96,7 %) von n = 150 Patienten werden primär operativ behandelt. Ein Patient mit SHM der NHH im Stadium I stellt insofern eine Ausnahme dar, als dass er zunächst bei ausgeprägtem Lokalbefund eine palliativ intendierte neoadjuvante Radiatio erhielt. Durch diese verbesserte sich der Lokalbefund soweit, dass eine operative in sano Resektion durchgeführt werden konnte. Somit besteht das Kollektiv operativ behandelter Patienten aus n = 146 Patienten.

#### **3.4.2.2 Resektionsstatus**

Von n = 123 der n = 146 operativ behandelten Patienten ist der Resektionsstatus bekannt. N = 97 (78,9 %) der SHM sind im Gesunden, n = 26 (21,1 %) nicht im Gesunden reseziert. An den drei Hauptlokalisationen liegen in je mehr als 70 % aller Fälle in sano Resektionen vor. Die Rate ist mit 86,4 % im Gesunden resezierter SHM an urogenitaler Lokalisation am höchsten. An den Sublokalisationen, ausgenommen der NHH, ist dies bei mindestens 50 % aller SHM gelungen. Die Rate oraler in sano Resektionen (77,8 %) liegt höher, als die der sinonasalen (71,0 %) in sano Resektionen. Im Genitalbereich lassen sich Resektionen im Gesunden in gut einsehbaren Bereichen häufiger beobachten (Vulva 92,5 %; Penis 77,8 %), als am inneren weiblichen Genitale (62,5 %) [Tabelle 3 - 13].

**Tabelle 3 - 13. Resektionsstatus operativ behandelter Patienten (n = 123)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt; ♀=weiblich; R. in sano; R. non in sano

	Häufigkeit n (%)	in sano [R-]	non in sano [R+]
<b>Fälle total</b>	<b>123</b>	<b>97</b>	<b>26</b>
% von n = 150	(82,0)		
% von total		(78,9)	(21,1)
<b>sinonasal</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>9</b>
% von total	(25,2)		
% von sinonasal		(71,0)	(29,0)
NHH	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>6</b>
NNH	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
sinonasal multipel	<b>3</b>	<b>3</b>	
<b>GI-Trakt</b>	<b>33</b>	<b>24</b>	<b>9</b>
% von total	(26,8)		
% von GI-Trakt		(72,7)	(27,3)
oral	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
% von total	(7,3)		
% von oral		(77,8)	(22,2)
weiterer GI-Trakt	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Rektum/Analkanal	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>5</b>
<b>urogenital</b>	<b>59</b>	<b>51</b>	<b>8</b>
% von total	(48,0)		
% von urogenital		(86,4)	(13,6)
Genitalbereich	<b>58</b>	<b>50</b>	<b>8</b>
Vulva	<b>40</b>	<b>37</b>	<b>3</b>
inneres ♀ Genitale	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
♀ Genitale multipel	<b>1</b>	<b>1</b>	
Penis	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
Harnwege	<b>1</b>	<b>1</b>	

### 3.4.2.3 Adjuvante Therapie

Von n = 146 operierten Patienten erhalten n = 48 (32,9 %) im Krankheitsverlauf eine adjuvante Behandlung. In n = 39 Fällen wird eine Monotherapie, in n = 9 Fällen multiple Therapieansätze angewandt. Eine Mehrheit von n = 98 (67,1 %) Patienten erhält keine adjuvante Behandlung [Tabelle 3 - 14].



**Tabelle 3 - 14. Häufigkeit und Modalitäten adjuvanter Therapie (n = 48)**

n=Anzahl; (%)=Prozent

	n Patienten (%) gesamt	n Ausprägung		
		Radiatio	Chemo	Immuno
<b>Monotherapie</b>	39 (81,3)	14	4	21
<b>Mehrfachtherapie</b>	9 (18,6)			
<b>Radiatio-Chemo</b>	3	3	3	
<b>Radiatio-Immuno</b>	3	3		3
<b>Chemo-Immuno</b>	3		3	3
<b>gesamt</b>	48 (100)	20	10	27

Innerhalb der Hauptlokalisationen besteht zwischen sinonasalem mit  $n = 13$  (39,4 %) und dem GI-Trakt mit  $n = 17$  (40,5 %) kein Unterschied in der Durchführungshäufigkeit einer adjuvanter Therapie. Ebenso wenig besteht eine Differenz zwischen sinonasaler und oraler Lokalisation mit  $n = 5$  (38,5 %). Ein mit  $n = 18$  (25,4 %) erniedrigter Anteil urogenitaler Lokalisation wird - passend zum höheren Anteil des Stadiums I sowie der geringeren Tumordicke - adjuvant behandelt [Tabelle 3 - 4; Tabelle 3 - 8; Tabelle 3 - 10]. Zwischen Durchführung einer adjuvanter Therapie und der Stadieneinteilung bei ED konnte ein Zusammenhang beobachtet werden [Tabelle 3 - 15], welcher sich als knapp statistisch signifikant erweist (2 x 4-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 7,646, s  $p_{\text{exakt}} = 0,046$ ). Ebenso existiert ein Zusammenhang zwischen einer solchen Maßnahme und der Tumordicke T1-T4 [Tabelle 3 - 16], welcher signifikant ist (2 x 4-Felder-Fisher-Freeman-Halton-Test: 10,639; s  $p_{\text{exakt}} = 0,011$ ).

**Tabelle 3 - 15. Kreuztabelle adjuvante Therapie - Stadieneinteilung bei ED (n = 138)**

ED=Erstdiagnose; Tis=Tumor in situ; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung

		Stadieneinteilung				gesamt
		Tis	I	II	III	
<b>adjuvante Therapie</b>	<b>ja</b>		28	12	5	45
	<b>nein</b>	6	69	11	7	93
<b>gesamt</b>		6	97	23	12	138

**Tabelle 3 - 16. Kreuztabelle adjuvante Therapie - T-Stadieneinteilung (n = 80)**

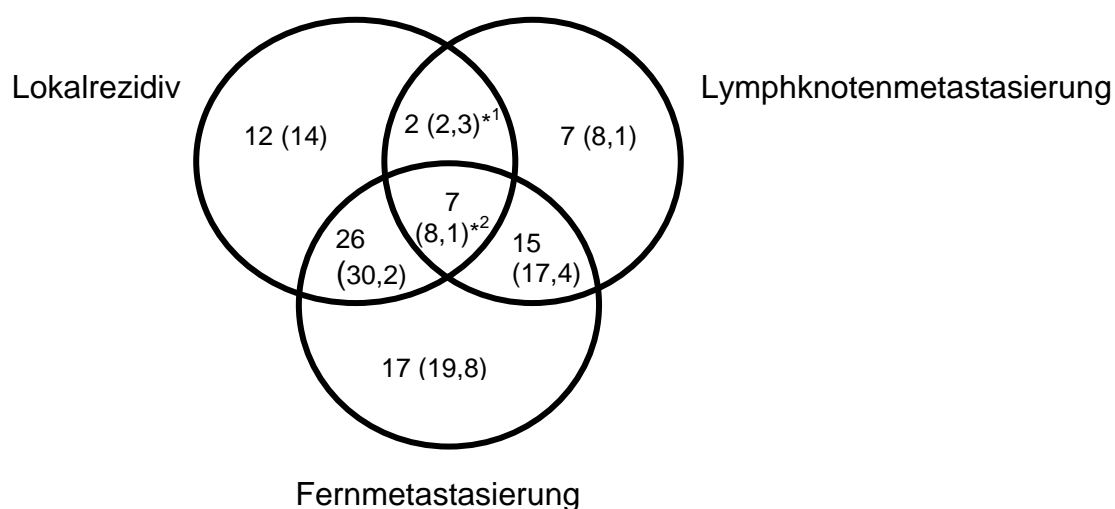
≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm

		T-Stadium				gesamt
		T1	T2	T3	T4	
adjuvante Therapie	ja		3	9	13	25
	nein	11	15	12	17	55
gesamt		11	18	21	30	80

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus und einer adjuvanten Therapiemaßnahme. Von n = 42 Patienten mit adjuvanter Therapie sind 76,2 % in sano, 23,8 % non in sano reseziert. 33 % der in sano resezierten und 38,5 % der non in sano resezierten Patienten werden adjuvant behandelt.

### 3.5 Krankheitsverlauf

Der Median des Follow-up's der n = 150 Patienten liegt bei 27,0 Monaten (IQR 11,1-67,9; Streuung 0-301,0). Für n = 4 (2,7 %) Patienten ist keine Follow-up Information erhältlich, weitere n = 15 (10,0 %) weisen eine Nachbeobachtung von weniger als sechs Monaten auf.



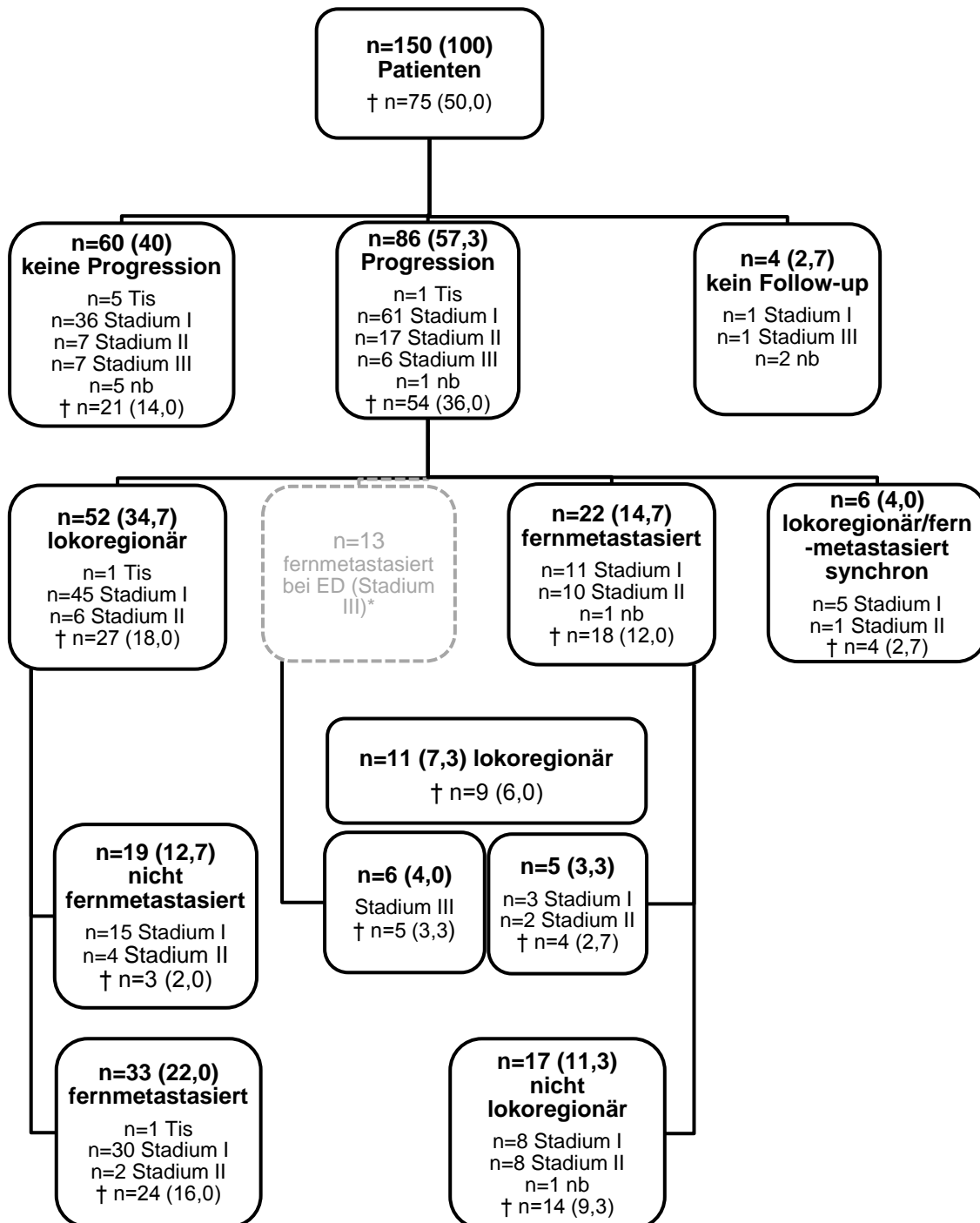
**Abbildung 3 - 10. Krankheitsverlauf - Ausprägungsarten der Progression (n = 86)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Lokalrezidiv=inklusive Satelliten- und in-transit Metastasierung; in n = 1\*1/n = 3\*2 Fällen ist nicht bekannt, ob die Progression als Lokalrezidiv oder Lymphknotenmetastasierung vorliegt

## 3.5.1 Häufigkeiten

Abbildung 3 - 11. Krankheitsverlauf - Häufigkeiten (n = 150)

n=Anzahl; (%)=Prozent; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung; Tis=Tumor in situ; nb=nicht bekannt; †=verstorben; ED=Erstdiagnose; \* es entwickeln n = 5 Patienten weitere Fernmetastasen, davon n = 4 der Patienten mit lokoregionärer Progression (n = 2 synchron, je n = 1 nach/vor lokoregionärer Progression)



**Tabelle 3 - 17. Krankheitsverlauf - Häufigkeiten (n = 132)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ♀=weiblich; NHH=Nasenhaupthöhle; NNH=Nasennebenhöhle; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt

	Progression ja n (%)		Tod ja n (%)
	lokoregionär	fernmetastasiert	
<b>n gesamt</b>	150	136	150
<b>Fälle total</b>	69	61	75
% von n gesamt	(46,0)	(44,9)	(50,0)
<b>sinonasal</b>	23	18	24
% von total	(33,3)	(29,5)	(32,0)
% von sinonasal	(23/34 = 67,6)	(18/29 = 62,1)	(24/34 = 70,6)
NHH	17	14	18
% von NHH	(17/25 = 68,0)	(14/23 = 60,9)	(18/25 = 72,0)
NNH	3	2	4
% von NNH	(3/5 = 60,0)	(2/4 = 50,0)	(4/5 = 80,0)
sinonasal multipel	3	2	2
% von sinonasal multipel	(3/4 = 75,0)	(2/2 = 100)	(2/4 = 50)
<b>GI-Trakt</b>	14	21	25
% von total	(20,3)	(34,4)	(33,3)
% von GI-Trakt	(14/44 = 31,8)	(21/31 = 67,7)	(25/44 = 56,8)
oral	5	7	8
% von total	(7,2)	(11,5)	(12,6)
% von oral	(5/13 = 38,5)	(7/11 = 63,6)	(8/13 = 61,5)
weiterer GI-Trakt	3	4	3
% von GI-Trakt	(3/6 = 50,0)	(4/4 = 100)	(3/6 = 50,0)
Rektum/ Analkanal	6	10	14
% von Rektum/Analkanal	(6/25 = 24,0)	(10/16 = 62,5)	(14/25 = 56,0)
<b>urogenital</b>	32	22	26
% von total	(46,4)	(36,1)	(34,7)
% von urogenital	(32/72 = 44,4)	(22/68 = 32,4)	(26/72 = 36,1)
Genitalbereich	32	22	26
% von Genitalbereich	(32/71 = 45,1)	(22/67 = 32,8)	(26/71 = 36,6)
Vulva	20	15	18
% von Vulva	(20/51 = 39,2)	(15/47 = 31,9)	(18/51 = 35,3)
inneres ♀ Genitale	7	4	5
% von innerem ♀ Genitale	(7/9 = 77,8)	(4/9 = 44,4)	(5/9 = 55,6)
♀ Genitale multipel	1	1	0
% von ♀ Genitale multipel	(1/1 = 100)	(1/1 = 100)	
Penis	4	2	3
% von Penis	(2/10 = 20,0)	(2/10 = 20,0)	(3/10 = 30,0)

### 3.5.1.1 Lokoregionäre Progression

Von n = 150 Patienten zeigen n = 69 (46,0 %) Patienten eine lokoregionäre Progression. Es sind n = 1 (16,7 %) der Tis, n = 53 (54,1 %) des Stadiums I, n = 9 (37,5 %) des Stadiums II, n = 6 (42,9 %) des Stadiums III, sowie keiner der Patienten mit unbekannter Stadienein-

teilung betroffen. N = 52 (75,4 %) zeigen eine lokoregionäre Progression als Erstereignis, n = 11 (15,9 %) nach vorheriger Fernmetastasierung und n = 6 (8,7 %) synchron mit einer systemischen Progression [Abbildung 3 - 11]. Am häufigsten tritt als initiale Manifestation bei n = 39 (56,5 %) Patienten ein ausschließliches Lokalrezidiv (inkl. Satelliten und in-transit Metastasen) auf. N = 21 (30,4 %) Patienten zeigen ausschließlich eine regionäre Lymphknotenmetastasierung, n = 5 (7,2 %) Patienten sind sowohl lokal, als auch mit regionären Lymphknotenmetastasen progredient [Abbildung 3 - 11; Tabelle 3 - 18].

**Tabelle 3 - 18. Lokoregionäre Progression (n = 69)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Lk=Lymphknoten; u./o.=und/oder

Lokoregionäre Progression	n Patienten (%)	n Ausprägungen (%)
Lokalrezidiv u./o. Satelliten u./o. in-transit Metastasen	39 (56,5)	46 (60,5)
regionäre Lk-Metastasen	21 (30,4)	26 (34,2)
Art nicht bekannt	4 (5,8)	4 (5,3)
gesamt	69 (100)	76 (100)

Absolut betrifft eine lokoregionäre Progression am häufigsten Patienten mit SHM des Urogenital- (n = 32; 46,4 %), gefolgt von Sinonasal- (n = 23; 33,3 %) und GI-Traktes (n = 14; 20,3 %). Anteilig an den Unterlokalisationen findet eine solche am häufigsten im sinonasalen (67,6 %), gefolgt vom Urogenital- (44,4 %) sowie dem GI-Bereich (31,8 %) statt. SHM der NHH sind häufiger als die der NNH betroffen (68,0 % vs. 60,0 %). Im GI-Bereich liegt die Rate im Rektum/Analkanal (24,0 %) am niedrigsten, gefolgt von oraler (38,5 %) und weiterer GI-Lokalisation (50,0 %). Oral tritt eine lokoregionäre Progression seltener auf, als sinonasal (38,5 % vs. 67,6 %). Während sinonasal 69,6 % der Fälle Lokalrezidive, Satelliten oder in-transit Metastasen darstellen, dominiert im oralen Bereich eine regionäre Lymphknotenmetastasierung (66,7 %). Genital sind lokoregionäre Progressionen an gut einsehbaren Lokalisationen - Penis (20,0 %),

Vulva (39,2 %) - am seltensten im Vergleich zum inneren weiblichen Genitale (77,8 %) [Tabelle 3 - 17].

### 3.5.1.2 Fernmetastasierte Progression

Von n = 150 Patienten befinden sich n = 136 bei ED im Stadium Tis, I, II bzw. die Stadieneinteilung ist unbekannt. Im Krankheitsverlauf zeigen n = 61 (44,9 %) dieser Patienten eine Fernmetastasierung, welche an n = 97 Lokalisationen auftritt. Es sind n = 1 (16,7 %) der Patienten mit Tis, n = 46 (46,9 %) des Stadiums I, n = 13 (54,2 %) des Stadiums II, sowie n = 1 (12,5 %) Patient mit unbekannter Stadieneinteilung betroffen. Bei n = 17 (27,9 %) Patienten tritt die Fernmetastasierung ohne lokoregionäre Progression auf, bei n = 44 (72,1 %) mit lokoregionärer Progression. Bei n = 22 (36,1 %) Patienten treten Fernmetastasen als erstes Ereignis auf, bei n = 33 (54,1 %) nach lokoregionärer Progression und bei n = 6 (9,8 %) synchron mit einer lokoregionären Progression [Abbildung 3 - 11]. Es sind n = 18 (29,5 %) Patienten mit sinonasalen, n = 21 (34,4 %) mit gastrointestinalen sowie n = 22 (36,1 %) mit urogenitalen SHM betroffen. Relativ anteilig an den Unterlokalisationen zeigen Patienten mit sinonasalen (62,1 %) und gastrointestinalen SHM (67,7 %) in rund 60 % eine Fernmetastasierung. Im Vergleich liegt die Rate von Patienten mit urogenitalen SHM (32,4 %) deutlich niedriger. Orale SHM (63,6 %) sind sinonasalen SHM gegenüber vergleichbar häufig fernmetastasiert. Die Rate ist für SHM der NHH (60,9 %) gegenüber denen der NNH (50,0 %) erhöht. Die gut einsehbaren Genitalbereiche des Penis (20,0 %) sowie der Vulva (31,9 %) zeigen niedrigere Raten, als das innere weibliche Genitale (44,4 %) [Tabelle 3 - 17].

Bei n = 23 (37,7 %) Patienten mit Fernmetastasierung ist mehr als eine Lokalisation betroffen; maximal werden fünf Lokalisationen synchron diagnostiziert. Am häufigsten ist eine Dissemination in die Lunge n = 31 (32,0 %), gefolgt von Leber n = 20 (20,6 %) und Lymphknoten n = 18 (18,6 %) [Tabelle 3 - 19]. Dies entspricht der

Häufigkeitsverteilung der Patienten des Stadiums III bei ED [Tabelle 3 - 7]. Die Mehrzahl der pulmonalen Metastasen (n = 12; 38,7 %) entfällt auf den weiblichen Genitaltrakt (Vulva n = 10, inneres weibliches Genitale n = 2), gefolgt von gastrointestinalen (n = 10; 32,3 %; oral n = 6, weiterer GI-Trakt n = 1, Rektum/Analkanal n = 3) und sinonasalen Lokalisationen (n = 9; 29,0 %; NHH n = 8, NNH n = 1). Hepatische Metastasen gehen überwiegend von SHM des sinonasalen Traktes (n = 8; 40,0 %; NHH n = 6, NNH n = 2) aus. Es folgen das weibliche Genitale (n = 7; 35,0 %; inneres weibliches Genitale n = 4, Vulva n = 3) sowie der GI-Trakt (n = 5; 25,0 %; Rektum/Analkanal n = 3, weiterer GI-Trakt sowie oral je n = 1). Lymphknotenmetastasen sind mehrheitlich gastrointestinalen Ursprungs (n = 8; 44,4 %; Rektum/Analkanal n = 5, oral n = 3), gefolgt von genitalen (n = 6; 33,3 %; Vulva n = 4, inneres weibliches Genitale und Penis jeweils n = 1) und sinonasalen Metastasierungen (n = 4; 22,2 %; NHH n = 3, sinonasal multipel n = 1). Die n = 7 intestinalen Metastasierungen liegen bei SHM des GI-Traktes (n = 4) und Genitalbereiches (n = 3) vor; beide skelettalen Metastasierungen sind systemische Manifestationen von SHM der NHH.

**Tabelle 3 - 19. Erste fernmetastasierte Progression bei Patienten der Stadien Tis, I,II sowie nicht bekannter Stadieneinteilung (n = 61)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ZNS=Zentralnervensystem

Lokalisation Fernmetastasierung	n Ausprägungen (%)
Kutis	3 (3,1)
Lymphknoten	18 (18,6)
Pulmo	31 (32,0)
Hepar	20 (20,6)
Skelett	2 (2,1)
ZNS	2 (2,1)
Intestinaltrakt	7 (7,2)
sonstige	14 (14,4)
gesamt	97 (100)

### 3.5.1.3 Überleben

Bis zur Datenerhebung versterben  $n = 75$  (50,0 %) von  $n = 150$  Patienten. Absolut trifft dies Patienten mit SHM des Urogenitalbereichs häufiger ( $n = 26$ ; 34,7 %), als Patienten mit SHM des GI-Traktes ( $n = 25$ ; 33,3 %) und des Sinonasalbereichs ( $n = 24$ ; 32,0 %). Relativ versterben in abnehmender Häufigkeit Patienten mit SHM des Sinonasal- (70,6 %), GI- (56,8 %) sowie des Urogenitaltraktes (36,1 %). Oral (61,5 %) versterben relativ weniger Patienten als im sinonasalen Bereich. Es versterben weniger Patienten mit SHM der NHH (72,0 %) gegenüber der NNH (80,0 %). Innerhalb des GI-Traktes versterben überraschenderweise am häufigsten Patienten mit oralen SHM. Urogenital versterben weniger Patienten mit SHM an gut einsehbaren Lokalisationen (Penis 30,0 %; Vulva 35,3 %) als Patienten mit SHM des inneren weiblichen Genitales (55,6 %) [Tabelle 3 - 17].

Es versterben 14,0 % ohne, gegenüber 36,0 % der Patienten mit Progression im Verlauf. 48,9 % der Patienten, welche  $\geq 5$  Jahre überleben, sowie 75 % der Patienten, welche  $\geq 10$  Jahre überleben, sind progressionsfrei. Es versterben 75,4 % der Patienten mit Fernmetastasierung. 82,4 % der Patienten, welche eine ausschließliche Fernmetastasierung, 81,8 %, welche eine solche *vor* lokoregionärer Progression sowie 72,7 %, welche eine solche *nach* lokoregionärer Progression zeigen, sowie 66,7 % aller Patienten, bei welchen diese Ereignisse synchron diagnostiziert werden. Am seltendsten versterben Patienten, welche ausschließlich lokoregionär progredient sind (15,8 %) [Abbildung 3 - 11].



### 3.5.2 Zeitverlauf

**Tabelle 3 - 20. Krankheitsverlauf - Ereignisraten**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose; III=Fernmetastasierung

	Häufig- keit n	Kumulativrate (%)		50 % (Monate)
		1 Jahr	2 Jahre	
ED - Progression	86	62,8	76,7	10,1
ED - lokoregionäre Progression (alle)	69	63,8	78,3	9,8
ED - Fernmetastasierung (ohne III)	61	39,3	62,3	14,7
lokoregionäre Progression – Fernmetas- tasierung (ohne III)	33	63,6	84,8	8,1
lokoregionäre Progression - Tod (ohne III)	35	40,0	65,7	13,2

**Tabelle 3 - 21. Krankheitsverlauf - zeitliche Abstände**

n=Anzahl; IQR=Interquartilbereich; Min.-Max.=Minimum-Maximum; ED=Erstdiagnose;  
III=Fernmetastasierung

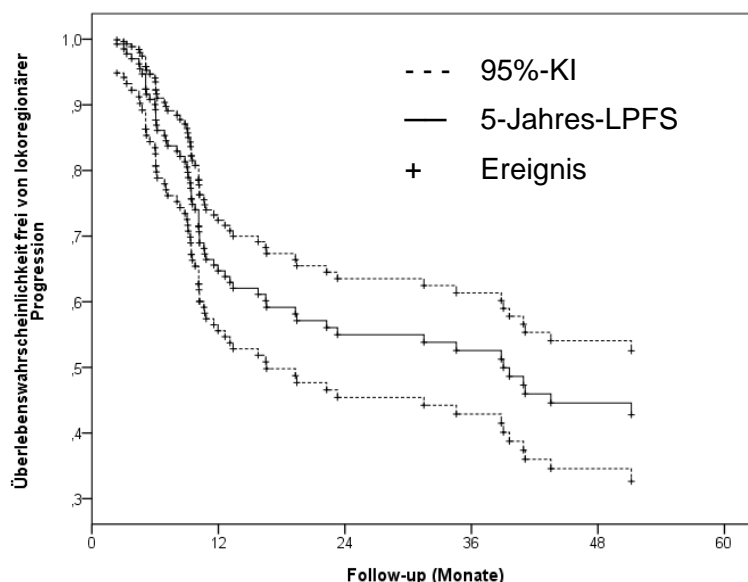
	Häufig- keit n	Zeitabstand (Monate)	Streuung Min.-Max.
		Median [IQR]	
ED - Progression	86	10,2 [6,1-22,5]	1,9-122,6
ED - lokoregionäre Progression (alle)	69	10,1 [6,1-20,9]	2,4-122,6
ED - erste Fernmetastasierung (ohne III)	61	16,3 [9,9-28,9]	1,9-95,4
lokoregionäre Progression – Fernmetas- tasierung (ohne III)	33	8,3 [3,1-16,9]	0,4-62,4
<b>Progression - Tod</b>			
lokoregionäre Progression - Tod (oh- ne III)	35	15,1 [6,0-43,8]	0,4-104,7
Fernmetastasierung - Tod (ohne III)	46	9,1 [5,1-18,4]	0,9-132,7
<b>ED - Tod</b>			
mit Progression	54	21,8 [11,1-51,9]	1,2-190,5
ohne Progression	21	22,1 [6,6-72,7]	1,2-188,4

### 3.6 Identifikation von Prognosefaktoren

#### 3.6.1 Vergleich von Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode

##### 3.6.1.1 Lokoregionär progressionsfreies Überleben (LPFS)

Der Median des Follow-up's der  $n = 144$  Patienten liegt bei 25,7 Monaten (IQR 11,1-61,0; Streuung 0-301,0). Für  $n = 4$  (2,8 %) Patienten ist keine Follow-up Information erhältlich, weitere  $n = 13$  (9,0 %) weisen eine Nachbeobachtung von weniger als sechs Monaten auf.



**Abbildung 3 - 12. Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - Gesamtkollektiv ( $n = 144$ )**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; Ereignis=lokoregionäre Progression

Das 1-Jahres-LPFS beträgt 64,7 %, das 2-Jahres-LPFS 55,0 % und das 5-Jahres-LPFS 42,8 % (95 %-KI [32,6; 52,5]). Der Median liegt bei 39,0 Monaten (95 %-KI [21,4; 56,6]). Univariat können die Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital;  $p = 0,005$ ), eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisation (Kopf-Hals vs. Ösophagus-Anus vs. Vulva vs. restlicher Urogenitalbereich;  $p = 0,010$ ) sowie die gruppierte T-Stadieneinteilung (T1 + T2 vs. T3 + T4;  $p = 0,035$ ) als prognostisch wirksam bezüglich des Auftretens einer

lokoregionären Progression innerhalb von fünf Jahren identifiziert werden. [Tabelle 3 - 22; Abbildung 3 - 12; Abbildung 3 - 13; Abbildung 3 - 14; Abbildung 3 - 15].

**Tabelle 3 - 22. 5-Jahres-Überleben frei von lokoregionärer Progression**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose;  $\geq$  größer gleich;  $\leq$  kleiner gleich;  $>$  größer;  $<$  kleiner; m=männlich; w=weiblich; Lk=Lymphknoten; nb=nicht bekannt; JÜ=Jahres-Überleben; KI=Konfidenzintervall; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung; mm=Millimeter; T1 =  $\leq$  1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 =  $>$  4 mm; +=Plus; R.=in sano; R<sub>+</sub>=non in sano

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Alter bei ED</b>	144	81 (56,3)			
$\geq$ 60	102	57 (55,9)	42,3	30,2; 54,0	0,631
$<$ 60	42	24 (57,1)	44,1	25,9; 60,9	
<b>Geschlecht</b>	144	81 (56,3)			
m	44	26 (59,1)	40,1	20,2; 59,3	0,655
w	100	55 (55,0)	44,3	32,7; 55,2	
<b>Hauptlokalisation</b>	144	81 (56,3)			
sinonasal	34	12 (35,3)	23,4	9,9; 40,2	<b>0,005</b>
gastrointestinal	44	30 (68,2)	40,7	14,2; 66,2	
urogenital	66	39 (59,1)	50,5	36,2; 63,1	
<b>Hauptlokalisation alternativ</b>	144	81 (56,3)			
Kopf-Hals-Bereich	47	20 (42,6)	26,4	12,2; 43,0	<b>0,010</b>
Ösophagus-Anus	31	22 (71,0)	50,0	17,6; 75,9	
Vulva (ausschließlich)	47	30 (63,8)	55,6	38,2; 69,9	
restlicher Urogenitalbereich	19	9 (47,4)	37,8	15,6; 60,1	
<b>Lokalisation des Kopf-Halsbereichs</b>	47	20 (42,6)			
sinonasal	34	12 (35,3)	23,4	9,9; 40,2	0,099
oral	13	8 (61,5)	27,3	1,4; 67,2	
<b>Stadieneinteilung</b>	122	65 (53,3)			
I	98	49 (50,0)	39,4	28,3; 50,3	0,299
II	24	16 (66,7)	57,9	31,4; 77,3	
<b>T-Stadieneinteilung</b>	80	45 (56,3)			
T1	11	9 (81,8)	80,0	40,9; 94,6	0,119
T2	18	11 (61,1)	48,8	20,0; 72,6	
T3	21	10 (47,6)	43,0	20,8; 63,6	
T4	30	15 (50)	39,4	19,6; 58,7	
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	80	45 (56,3)			
T1 + T2	29	20 (69,0)	61,6	38,4; 78,3	<b>0,035</b>
T3 + T4	51	25 (49,0)	41,0	26,0; 55,4	

Fortsetzung Tabelle 3 – 22.

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Ulzerationsstatus</b>	144	81 (56,3)			
ja	62	36 (58,1)	48,3	33,3; 61,8	0,655
nb	82	45 (54,9)	38,0	24,4; 51,5	
<b>Resektionsstatus</b>	121	64 (52,9)			
in sano [R-]	95	48 (50,5)	41,1	29,7; 52,1	0,850
non in sano [R+]	26	16 (61,5)	49,2	25,9; 68,9	

Tabelle 3 - 23. 1- und 2-Jahres-Überleben frei von lokoregionärer Progression in Abhängigkeit der Lokalisation

Die Lokalisation *oral* wird auf mehrere Arten dargestellt: [i] als Teilmenge von *Kopf-Hals-Bereich*; [ii] separat; [iii] als Teilmenge von *gastrointestinal*.

Lokalisation	% 1-JÜ	% 2-JÜ
<b>Kopf-Hals-Bereich</b>	50,5	42,2
sinonasal	42,1	35,1
oral	72,7	54,5
<b>gastrointestinal</b>	75,4	63,4
<b>urogenital</b>	69,4	59,5
Vulva (ausschließlich)	81,1	67,7
restlicher Urogenitalbereich	37,8	37,8

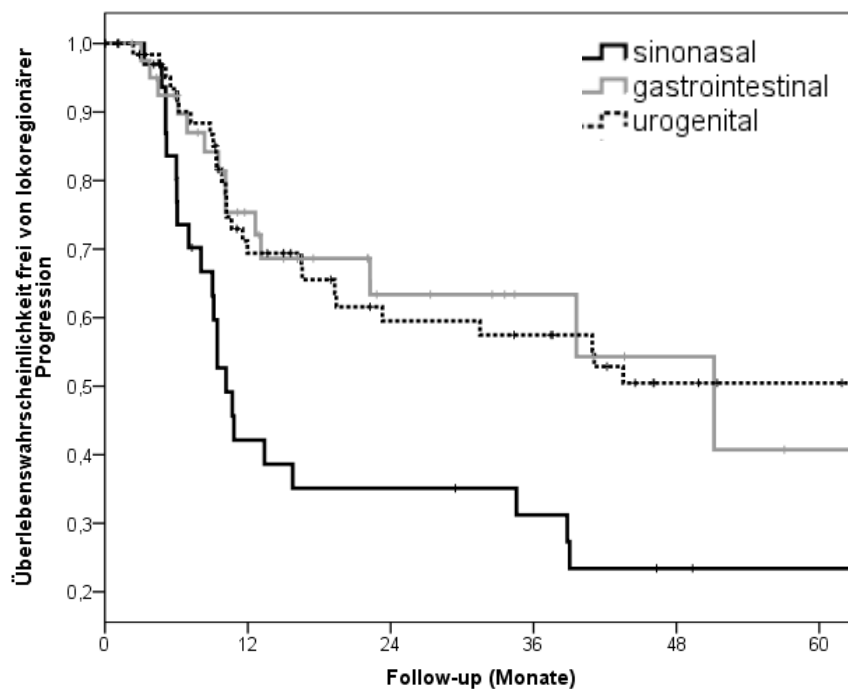
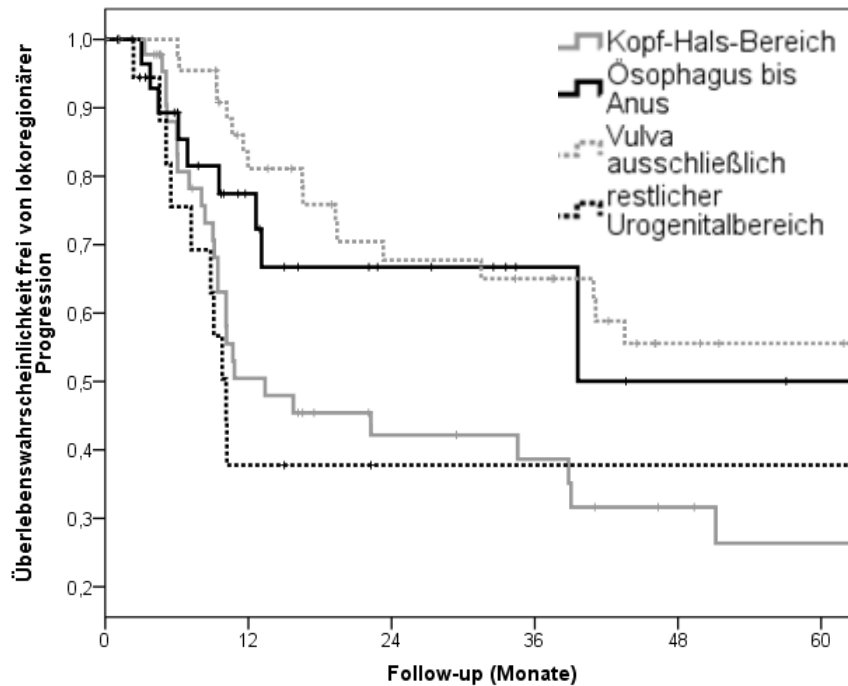
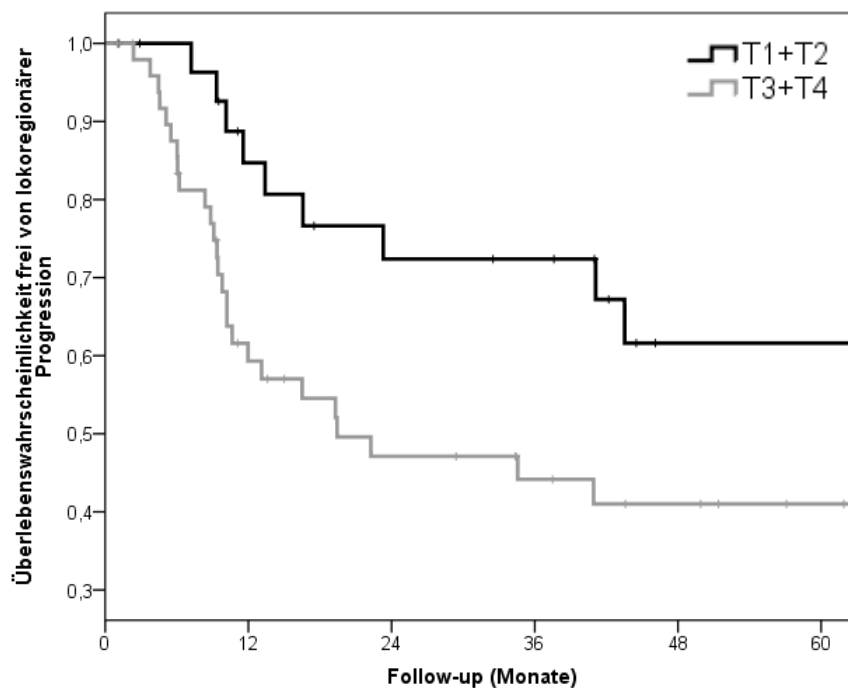


Abbildung 3 - 13. Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - Hauptlokalisation (n = 144); p = 0,005



**Abbildung 3 - 14. Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - Hauptlokalisation alternativ (n = 144); p = 0,010**

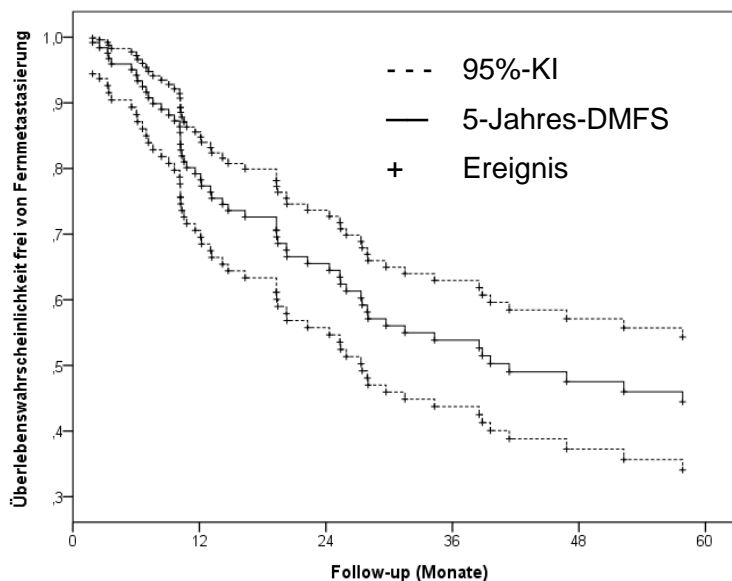


**Abbildung 3 - 15. Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - gruppierte T-Stadieneinteilung (n = 80); p = 0,035**

≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; +=Plus

### 3.6.1.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Der Median des Follow-up's der  $n = 130$  Patienten liegt bei 29,7 Monaten (IQR 12,8-67,9; Streuung 0-301,0). Für  $n = 3$  (2,3 %) Patienten ist keine Follow-up Information erhältlich, weitere  $n = 9$  (6,9 %) weisen eine Nachbeobachtung von weniger als sechs Monaten auf.



**Abbildung 3 - 16. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Gesamtkollektiv ( $n = 130$ )**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; Ereignis=Fernmetastasierung

Das 1-Jahres-DMFS beträgt 79,2 %, das 2-Jahres-DMFS 65,5 % und das 5-Jahres-DMFS 44,5 % (95 %-KI [34,1; 54,3]). Der Median liegt bei 41,4 Monaten (95 %-KI [17,3; 65,5]). Univariat können das Geschlecht (männlich vs. weiblich;  $p = 0,006$ ) die Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital;  $p = 0,002$ ), eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisation (Kopf-Hals vs. Ösophagus-Anus vs. Vulva vs. restlicher Urogenitalbereich;  $p = 0,002$ ), die Stadieneinteilung bei ED (Stadium I vs. Stadium II;  $p = 0,031$ ), die T-Stadieneinteilung (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4;  $p < 0,001$ ), die gruppierte T-Stadieneinteilung (T1 + T2 vs. T3 + T4;  $p < 0,001$ ) sowie der Ulzerationsstatus (ja vs. nicht bekannt;  $p = 0,003$ ) als prognostisch wirksam bezüglich des Auftretens einer Fernmetastasierung innerhalb

von fünf Jahren identifiziert werden. [Tabelle 3 - 24; Abbildung 3 - 16; Abbildung 3 - 17; Abbildung 3 - 18; Abbildung 3 - 19; Abbildung 3 - 20; Abbildung 3 - 21; Abbildung 3 - 22; Abbildung 3 - 23].

**Tabelle 3 - 24. 5-Jahres-Überleben frei von Fernmetastasierung**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose; ≥ größer gleich; ≤ kleiner gleich; > größer; < kleiner; m=männlich; w=weiblich; Lk=Lymphknoten; nb=nicht bekannt; JÜ=Jahres-Überleben; KI=Konfidenzintervall; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; +=Plus; R.=in sano; R+=non in sano

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Alter bei ED</b>	130	74 (56,9)			
≥ 60	91	53 (58,2)	46,7	34,3; 58,2	0,724
< 60	39	21 (53,8)	38,9	20,6; 56,8	
<b>Geschlecht</b>	130	74 (56,9)			
m	38	15 (39,5)	27,7	13,1; 44,4	<b>0,006</b>
w	92	59 (64,1)	52,5	39,6; 63,8	
<b>Hauptlokalisation</b>	130	74 (56,9)			
sinonasal	29	13 (44,8)	32,2	14,4; 51,6	<b>0,002</b>
gastrointestinal	35	14 (40,0)	19,0	5,5; 38,6	
urogenital	66	47 (71,2)	63,8	49,0; 75,3	
<b>Hauptlokalisation alternativ</b>	130	74 (56,9)			
Kopf-Hals-Bereich	41	18 (43,9)	31,1	15,9; 47,7	
Ösophagus-Anus	23	9 (39,1)	11,3	0,8; 37,3	<b>0,002</b>
Vulva (ausschließlich)	47	35 (74,5)	69,2	52,0; 81,3	
restlicher Urogenitalbereich	19	12 (63,2)	46,2	17,5; 71,1	
<b>Lokalisation des Kopf-Halsbereichs</b>	41	18 (43,9)			
sinonasal	29	13 (44,8)	32,2	14,4; 51,6	0,880
oral	12	5 (41,7)	29,1	5,4; 59,3	
<b>Stadieneinteilung</b>	122	67 (54,9)			
I	98	56 (57,1)	46,2	34,5; 57,1	<b>0,031</b>
II	24	11 (45,8)	33,7	13,6; 55,3	
<b>T-Stadieneinteilung</b>	77	48 (62,3)			
T1	11	10 (91,0)	90,0	47,3; 98,5	
T2	18	15 (83,3)	78,6	47,3; 92,5	<b>&lt; 0,001</b>
T3	20	14 (70,0)	65,6	38,7; 82,9	
T4	28	9 (32,1)	14,7	3,7; 32,7	
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	77	48 (62,3)			
T1 + T2	29	25 (86,2)	82,4	59,3; 93,0	<b>&lt; 0,001</b>
T3 + T4	48	23 (47,9)	36,3	21,3; 51,5	
<b>Ulzerationstatus</b>	130	74 (56,9)			
ja	55	22 (40,0)	28,9	16,3; 42,8	<b>0,003</b>
nb	75	52 (69,3)	58,1	43,2; 70,4	

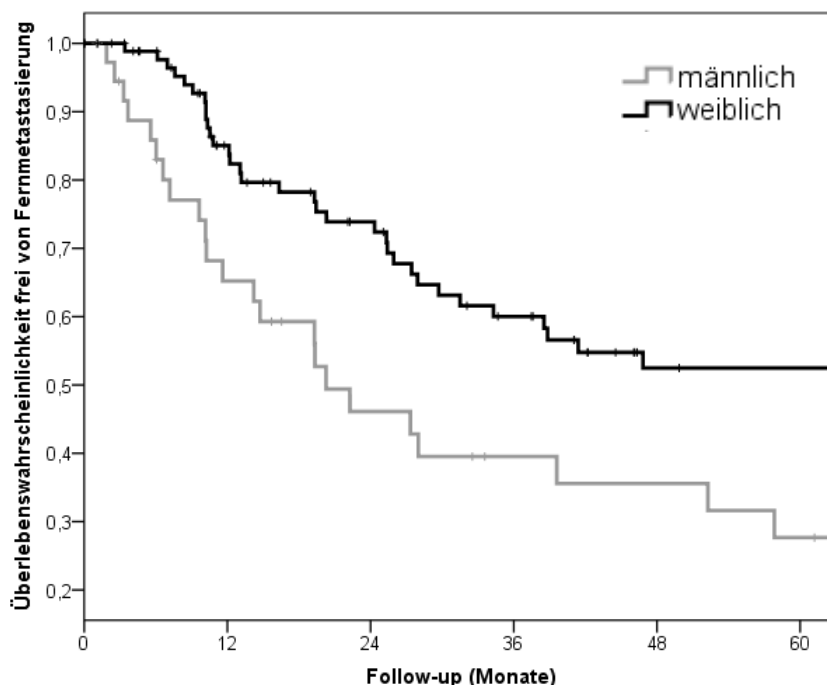
Fortsetzung Tabelle 3 – 24.

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Resektionsstatus</b>	110	61 (55,5)			
in sano [R-]	89	51 (57,3)	47,9	35,7; 59,0	0,079
non in sano [R+]	21	10 (47,6)	30,5	9,4; 55,2	

**Tabelle 3 - 25. 1- und 2-Jahres-Überleben frei von Fernmetastasierung in Abhängigkeit der Lokalisation**

Die Lokalisation *oral* wird auf mehrere Arten dargestellt: [i] als Teilmenge von *Kopf-Hals-Bereich*; [ii] separat; [iii] als Teilmenge von *gastrointestinal*.

Lokalisation	% 1-JÜ	% 2-JÜ
<b>Kopf-Hals-Bereich</b>	75,5	61,3
sinonasal	76,9	64,5
oral	72,7	54,5
<b>gastrointestinal</b>	68,2	53,4
<b>urogenital</b>	86,2	72,5
Vulva (ausschließlich)	90,7	77,6
restlicher Urogenitalbereich	73,3	57,8



**Abbildung 3 - 17. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Geschlecht (n = 130); p = 0,006**



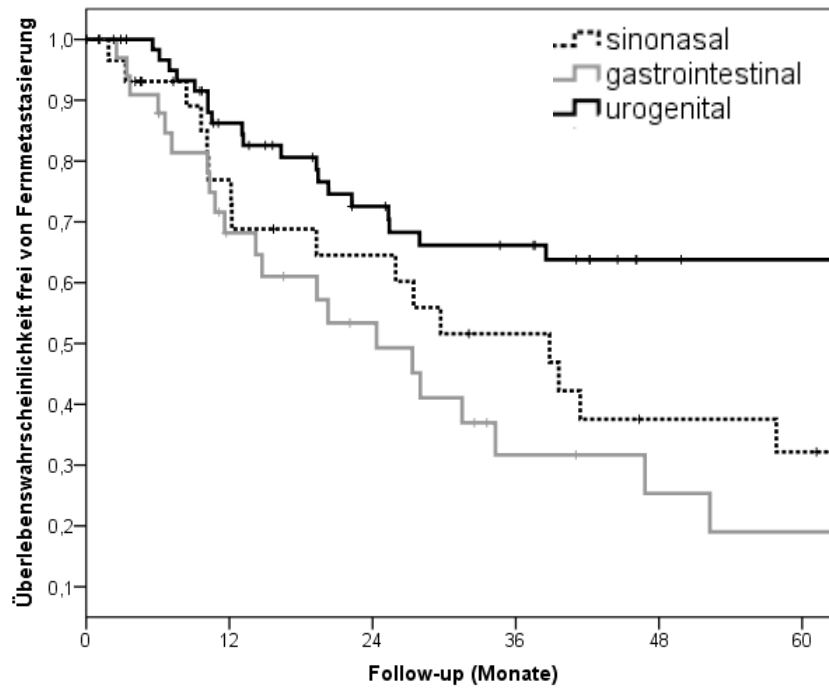


Abbildung 3 - 18. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Hauptlokalisation (n = 130);  $p = 0,002$

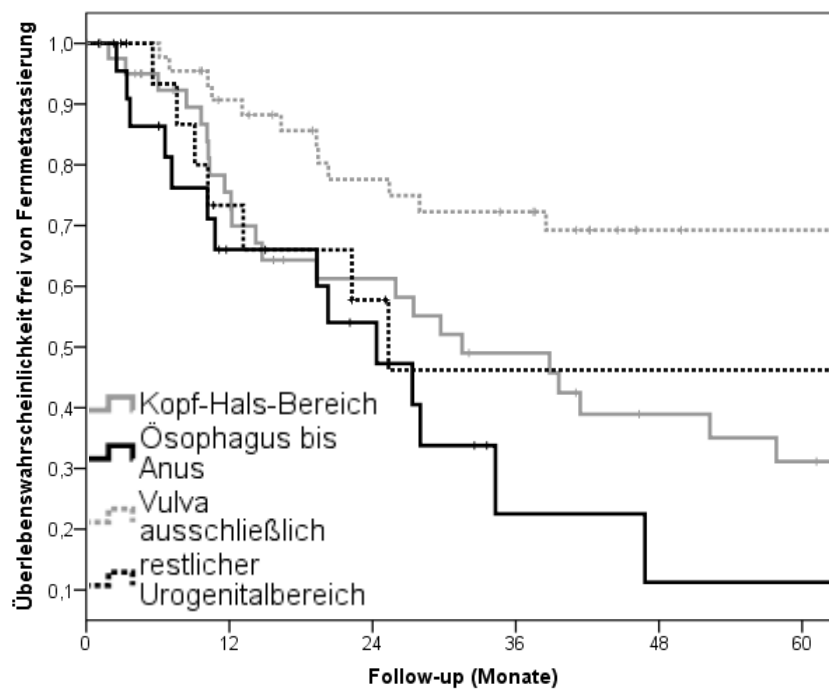
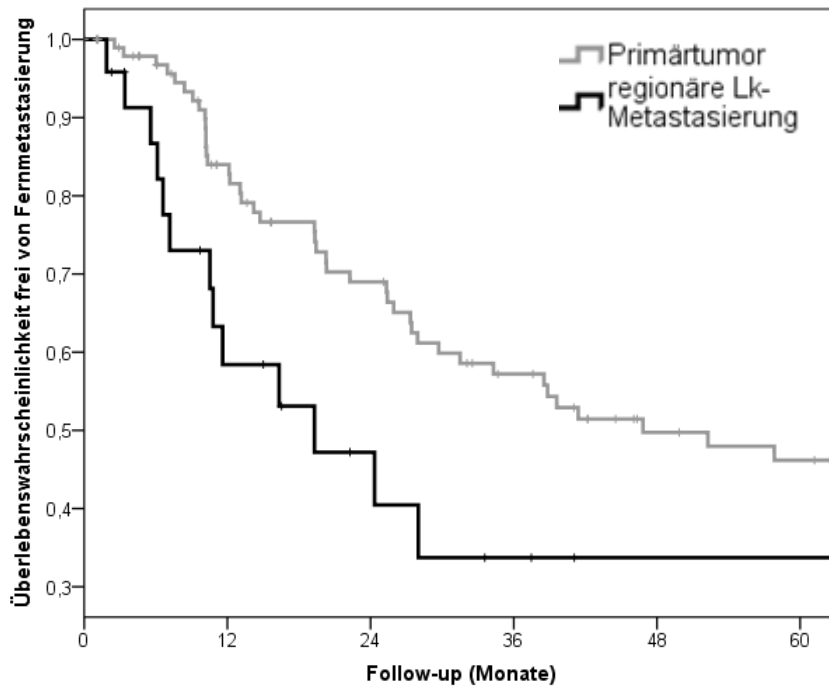
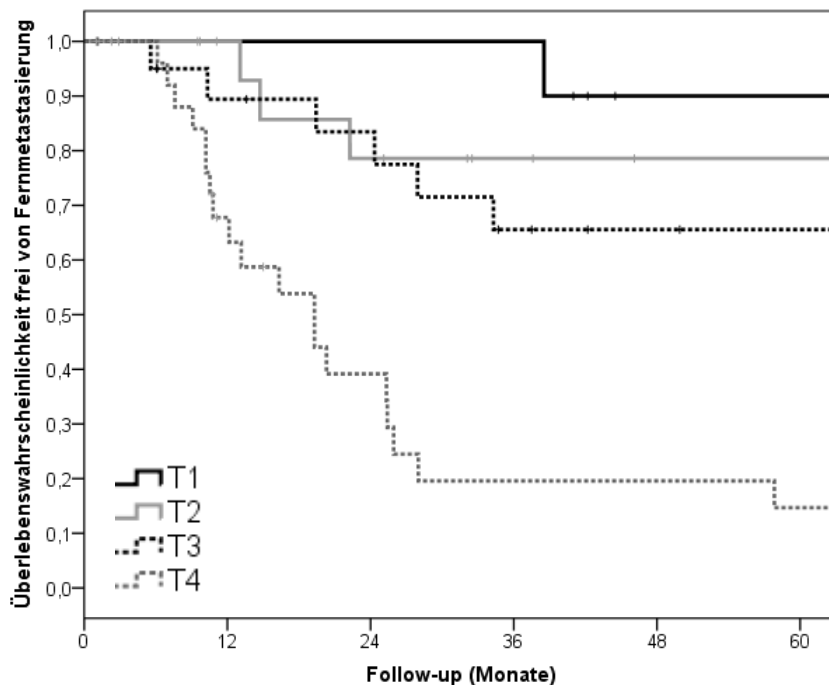


Abbildung 3 - 19. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Hauptlokalisation alternativ (n = 130);  $p = 0,002$



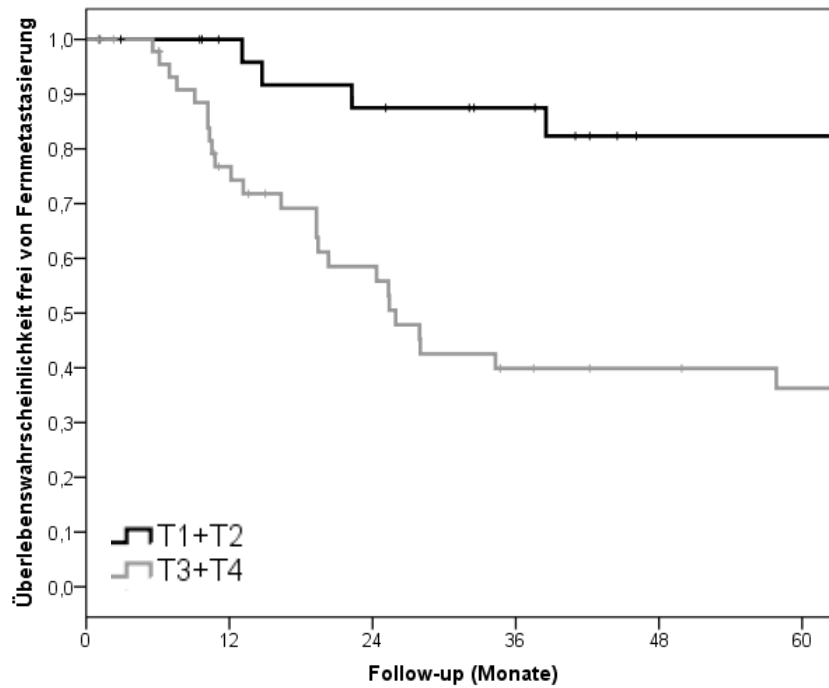
**Abbildung 3 - 20. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Stadieneinteilung (n = 122); p = 0,031**

Stadium I=Primärtumor; Stadium II=regionäre Lymphknotenmetastasierung



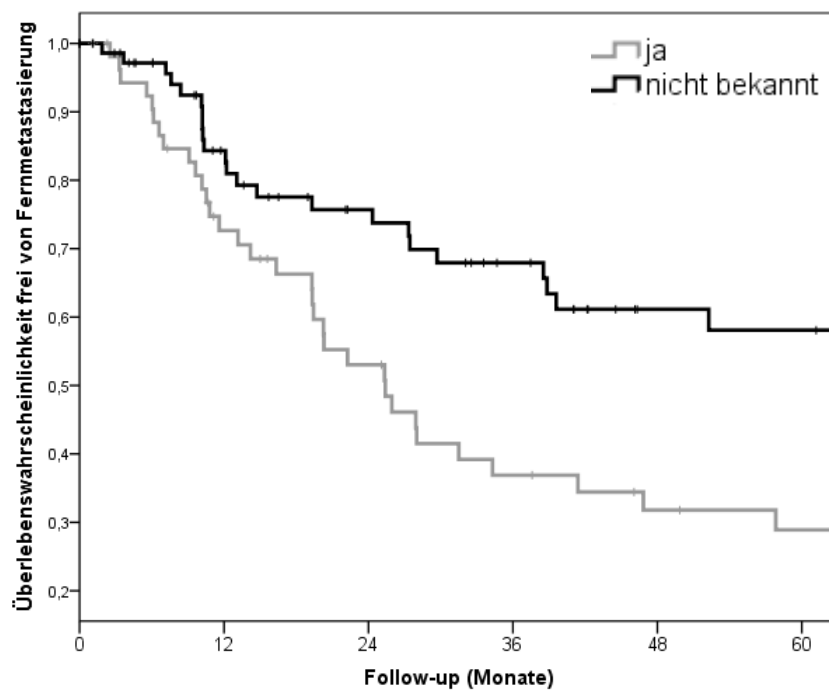
**Abbildung 3 - 21. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - T-Stadieneinteilung (n = 77); p < 0,001**

≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm



**Abbildung 3 - 22. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - gruppierte T-Stadieneinteilung (n = 77);  $p < 0,001$**

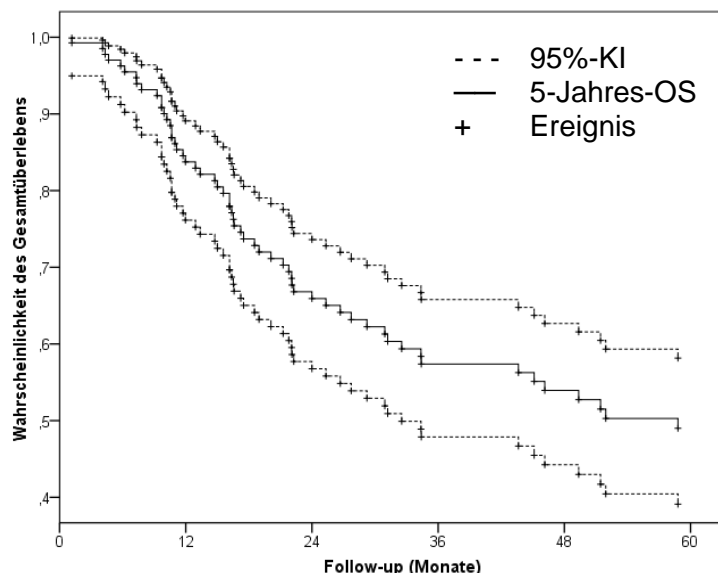
≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; +=Plus



**Abbildung 3 - 23. Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens - Ulzerationsstatus (n = 130);  $p = 0,003$**

### 3.6.1.3 Gesamtüberleben (OS)

Das Kollektiv mit Angaben zum Follow-up entspricht Kapitel 3.6.1.1.



**Abbildung 3 - 24. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - Gesamtkollektiv (n = 144)**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; Ereignis=Tod jeglicher Ursache

Das 1-Jahres-OS beträgt 83,7 %, das 2-Jahres-OS 65,9 % und das 5-Jahres-OS 49,0 % (95 %-KI [39,1; 58,2]). Der Median liegt bei 58,8 Monaten (95 %-KI: keine Angabe möglich). Univariat können die Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. urogenital;  $p = 0,003$ ), eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisation (Kopfhals vs. Ösophagus-Anus vs. Vulva vs. restlicher Urogenitalbereich;  $p = 0,002$ ), die Stadieneinteilung bei ED (Stadium I vs. II vs. III;  $p < 0,001$ ), die T-Stadieneinteilung (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4;  $p = 0,019$ ) sowie der Resektionsstatus (in sano vs. non in sano;  $p = 0,001$ ) als prognostisch wirksam bezüglich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens identifiziert werden. [Tabelle 3 - 26; Abbildung 3 - 24; Abbildung 3 - 25; Abbildung 3 - 26; Abbildung 3 - 27; Abbildung 3 - 28; Abbildung 3 - 29].

**Tabelle 3 - 26. 5-Jahres-Gesamtüberleben**

n=Anzahl; (%)=Prozent; ED=Erstdiagnose; ≥ größer gleich; ≤ kleiner gleich; > größer; < kleiner;  
 m=männlich; w=weiblich; Lk=Lymphknoten; nb=nicht bekannt; JÜ=Jahres-Überleben;  
 KI=Konfidenzintervall; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung;  
 III=Fernmetastasierung; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm;  
 T4 = > 4 mm; +=Plus; R.=in sano; R<sub>+</sub>=non in sano

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Alter bei ED</b>	144	86 (59,7)			
≥ 60	102	55 (53,9)	42,9	31,6; 53,7	0,064
< 60	42	31 (73,8)	65,6	45,8; 79,6	
<b>Geschlecht</b>	144	86 (59,7)			
m	44	23 (52,3)	40,6	24,0; 56,6	0,185
w	100	63 (63,0)	52,4	40,1; 63,3	
<b>Hauptlokalisation</b>	144	86 (59,7)			
sinonasal	34	16 (47,1)	38,6	20,7; 56,2	<b>0,003</b>
gastrointestinal	44	21 (47,7)	34,2	18,4; 50,6	
urogenital	66	49 (74,2)	65,6	50,1; 77,3	
<b>Hauptlokalisation alternativ</b>	144	86 (59,7)			
Kopf-Hals-Bereich	47	22 (46,8)	39,5	24,3; 54,3	<b>0,002</b>
Ösophagus-Anus	31	15 (48,4)	27,7	9,9; 49,0	
Vulva (ausschließlich)	47	37 (78,7)	72,0	53,6; 84,1	
restlicher Urogenitalbereich	19	12 (63,2)	46,2	17,5; 71,1	
<b>Lokalisation des Kopf-Halsbereichs</b>	47	22 (46,8)			
sinonasal	34	16 (47,1)	38,6	20,7; 56,2	0,890
oral	13	6 (46,2)	41,7	15,3; 66,5	
<b>Stadieneinteilung</b>	136	83 (61,0)			
I	98	68 (69,4)	60,7	48,4; 70,9	<b>&lt; 0,001</b>
II	24	11 (45,8)	36,2	16,1; 56,9	
III	14	4 (28,6)	0		
<b>T-Stadieneinteilung</b>	80	58 (72,5)			
T1	11	11 (100)			<b>0,019</b>
T2	18	13 (72,2)	64,5	34,1; 83,6	
T3	21	16 (76,2)	70,2	41,7; 86,7	
T4	30	18 (60,0)	42,1	20,2; 62,7	
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	80	58 (72,5)			
T1 + T2	29	24 (82,8)	79,4	57,2; 90,9	0,063
T3 + T4	51	34 (66,7)	55,1	37,4; 69,7	
<b>Ulzerationsstatus</b>	144	86 (59,7)			
ja	62	33 (53,2)	43,3	29,1; 56,7	0,308
nb	82	53 (64,6)	53,6	39,8; 65,5	

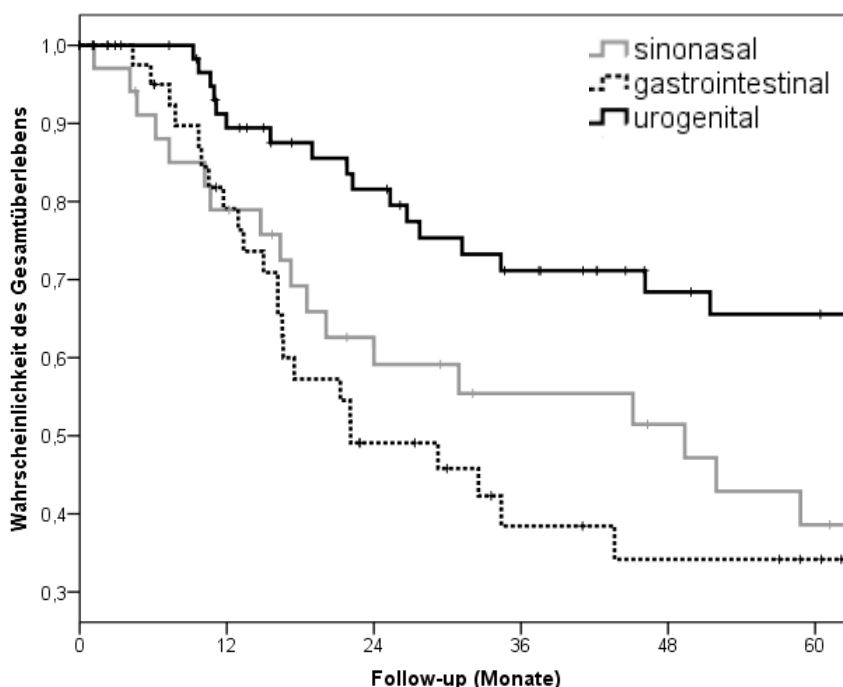
Fortsetzung Tabelle 3 – 26.

Prognosefaktor	n total	n zensiert (%)	% 5-JÜ	95%-KI	p-Wert
<b>Resektionsstatus</b>	121	76 (62,8)			
in sano [R-]	95	65 (68,4)	59,7	47,2; 70,2	<b>0,001</b>
non in sano [R+]	26	11 (42,3)	28,7	10,8; 49,8	

**Tabelle 3 - 27. 1- und 2-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lokalisation**

Die Lokalisation *oral* wird auf mehrere Arten dargestellt: [i] als Teilmenge von *Kopf-Hals-Bereich*; [ii] separat; [iii] als Teilmenge von *gastrointestinal*.

Lokalisation	% 1-JÜ	% 2-JÜ
<b>Kopf-Hals-Bereich</b>	82,3	54,0
sinonasal	78,9	59,1
oral	91,7	41,7
<b>gastrointestinal</b>	79,1	49,1
<b>urogenital</b>	89,4	81,6
Vulva (ausschließlich)	95,3	90,0
restlicher Urogenitalbereich	73,3	57,8



**Abbildung 3 - 25. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - Hauptlokalisierung (n = 144); p = 0,003**

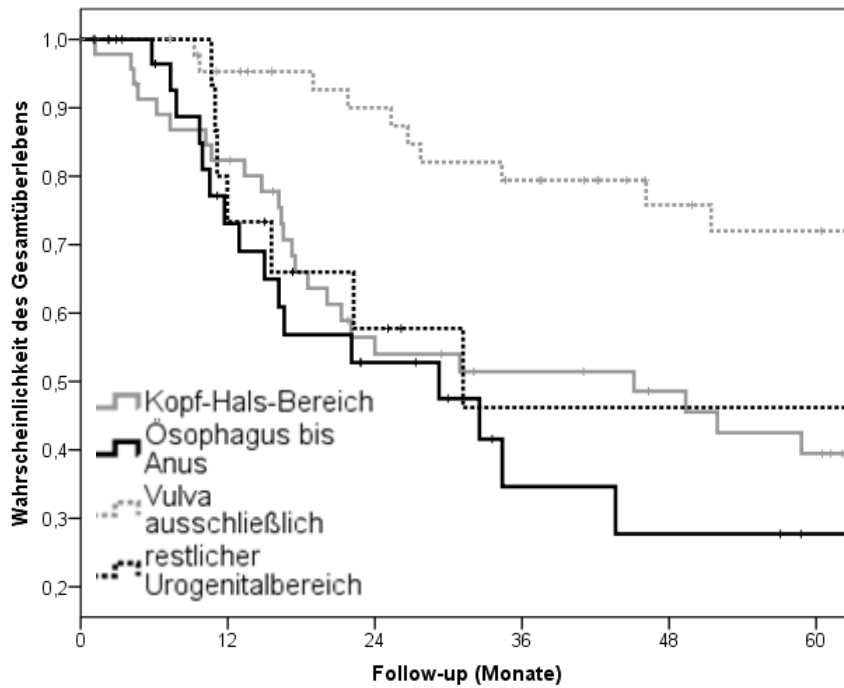


Abbildung 3 - 26. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - Hauptlokalisierung alternativ (n = 144);  $p = 0,002$

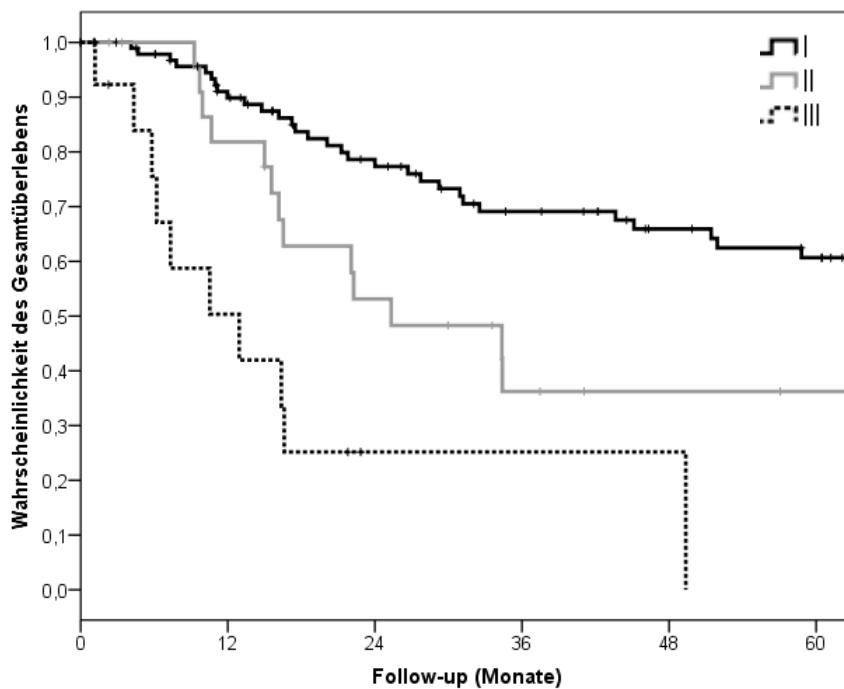
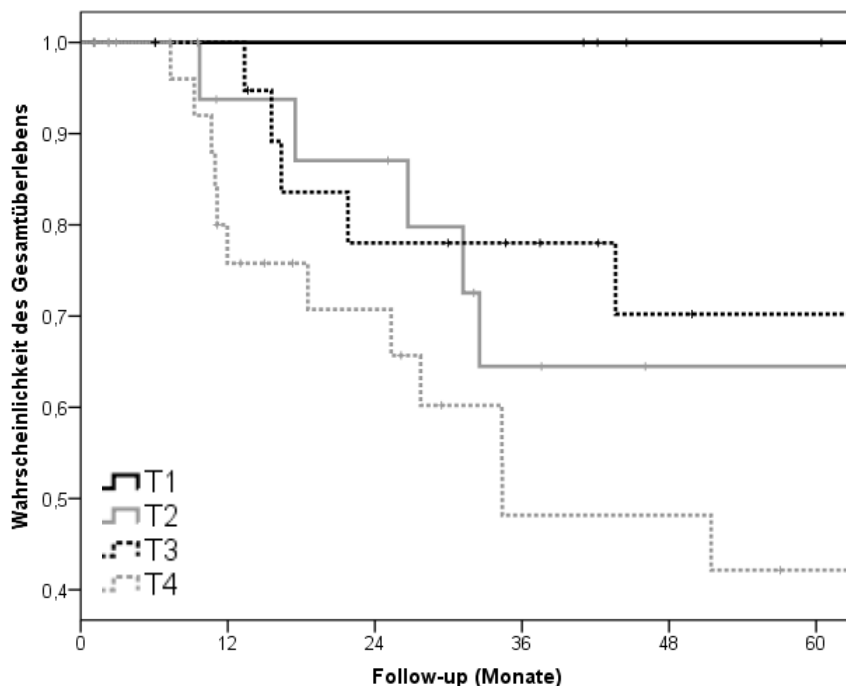


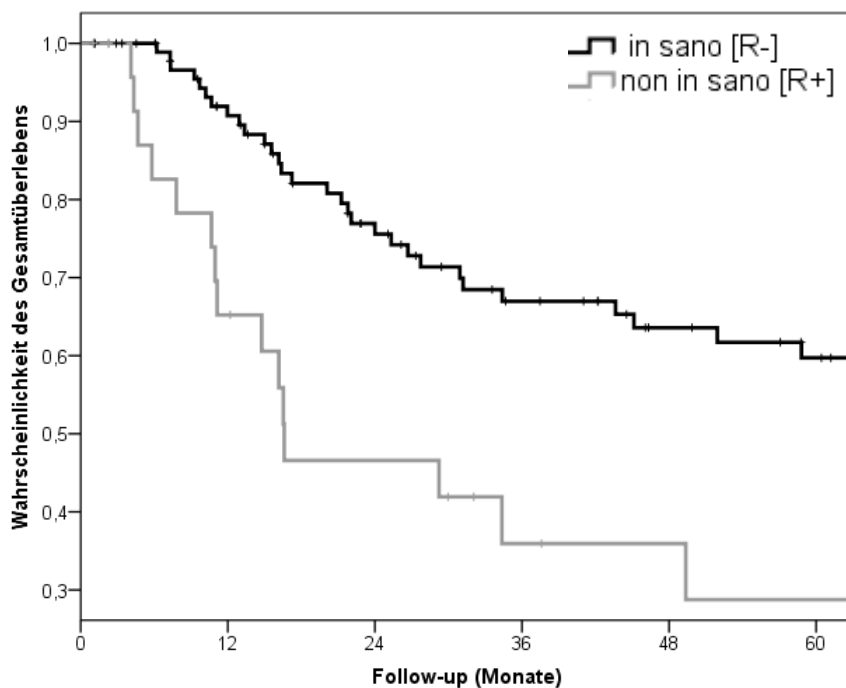
Abbildung 3 - 27. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - Stadieneinteilung (n = 136);  $p < 0,001$

I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung



**Abbildung 3 - 28. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - T-Stadieneinteilung (n = 80); p = 0,019**

≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm



**Abbildung 3 - 29. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens - Resektionsstatus (n = 121); p = 0,001**

R.=in sano; R+=non in sano



### 3.6.2 Multivariate Analyse mittels proportionalem Hazard Modell nach Cox (Cox-Regressionsanalyse)

#### 3.6.2.1 Überleben frei von lokoregionärer Progression (LPFS)

Die Parameter Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. oral), alternative Aufteilung der Hauptlokalisation (Kopf-Hals vs. Ösophagus-Anus vs. Vulva vs. restlicher Urogenitalbereich) sowie gruppierte T-Stadieneinteilung (T1 + T2 vs. T3 + T4) werden in die multivariate Analyse aufgenommen. Als unabhängig prognostisch wirksam im Hinblick auf das 5-Jahres-LPFS erweist sich kein Parameter [Tabelle 3 - 28; Tabelle 3 - 29; Tabelle 3 - 30].

**Tabelle 3 - 28. Cox-Regressionsanalyse des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - Kollektiv (n = 144)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Ereignis=lokoregionäre Progression

analysiertes Kollektiv	n (%)
total	144
nicht verwendet	68 (47,2)
für Analyse verfügbar	76 (52,8)
Ereignisse	35 (24,3)
zensiert	41 (28,5)

**Tabelle 3 - 29. Cox-Regressionsanalyse des lokoregionär progressionsfreien Überlebens – Omnibustests der Modellkoeffizienten**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Score)			Änderung vorheriger Schritt			Änderung vorheriger Block		
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert
266,595	10,507	5	0,062	9,492	5	0,091	9,492	5	0,091

**Tabelle 3 - 30. Cox-Regressionsanalyse des lokoregionär progressionsfreien Überlebens - Ergebnisse**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; ≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; +=Plus

Prognosefaktor	Hazard-Ratio	95 %-KI	p-Wert
<b>Hauptlokalisation</b>			
sinonasal	1		0,518
gastrointestinal	0,615	0,112; 3,385	0,576
urogenital	1,430	0,446; 4,582	0,547

## Fortsetzung Tabelle 3 – 30.

Prognosefaktor		Hazard-Ratio	95 %-KI	p-Wert
<b>Hauptlokalisation alternativ</b>	Kopf-Hals-Bereich	1		0,159
	Ösophagus-Anus	0,758	0,125; 4,575	0,762
	Vulva (ausschließlich)	0,453	0,199; 1,032	0,059
	restlicher Urogenitalbereich	Freiheitsgrad aufgrund konstant oder linear abhängiger Kovariaten reduziert		
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	T1 + T2	1		0,098
	T3 + T4	1,973	0,883; 4,408	

## 3.6.2.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Die Parameter Geschlecht (männlich vs. weiblich), Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. oral), alternative Aufteilung der Hauptlokalisation (Kopf-Hals vs. Ösophagus-Anus vs. Vulva vs. restlicher Urogenitalbereich), Stadieneinteilung bei ED (Stadium I vs. Stadium II), T-Stadieneinteilung (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4), gruppierte T-Stadieneinteilung (T1 + T2 vs. T3 + T4), sowie Ulzerationsstatus (ja vs. nicht bekannt) werden in die multivariate Analyse aufgenommen. Als unabhängig prognostisch wirksam im Hinblick auf das 5-Jahres-DMFS erweist sich die T-Stadieneinteilung, sowohl gruppiert, als auch ungruppiert [Tabelle 3 - 31; Tabelle 3 - 32; Tabelle 3 - 33].

**Tabelle 3 - 31. Cox-Regressionsanalyse des fernmetastasenfreien Überlebens - Kollektiv (n = 130)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Ereignis=Fernmetastasierung

analysiertes Kollektiv	n (%)
total	130
nicht verwendet	58 (44,6)
für Analyse verfügbar	72 (55,4)
Ereignisse	29 (22,3)
zensiert	43 (33,1)

**Tabelle 3 - 32. Cox-Regressionsanalyse des fernmetastasenfreien Überlebens – Omnibustests der Modellkoeffizienten**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Score)			Änderung vorheriger Schritt			Änderung vorheriger Block		
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert
195,288	33,274	10	< 0,001	20,247	10	0,001	30,247	10	0,001

**Tabelle 3 - 33. Cox-Regressionsanalyse des fernmetastasenfreien Überlebens - Ergebnisse**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; m=männlich; w=weiblich; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung; R.=in sano; R<sub>+</sub>=non in sano; nb=nicht bekannt; ≤ kleiner gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm

Prognosefaktor		Hazard-Ratio	95 %-KI	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	m	1		
	w	1,158	0,348; 3,851	0,811
<b>Hauptlokalisation</b>	sinonasal	1		0,694
	gastrointestinal	2,420	0,289; 20,240	0,415
	urogenital	1,639	0,380; 7,071	0,507
<b>Hauptlokalisation alternativ</b>	Kopf-Hals-Bereich	1		0,182
	Ösophagus-Anus	0,246	0,031; 1,983	0,188
	Vulva (ausschließlich)	0,528	0,188; 1,484	0,226
	restlicher Urogenitalbereich	Freiheitsgrad aufgrund konstant oder linear abhängiger Kovariaten reduziert		
<b>Stadieneinteilung</b>	I	1		
	II	2,181	0,797; 5,972	0,129
<b>T-Stadieneinteilung</b>	T1	1		<b>0,007</b>
	T2	3,254	0,327; 32,340	0,314
	T3	0,144	0,042; 0,496	<b>0,002</b>
	T4	Freiheitsgrad aufgrund konstant oder linear abhängiger Kovariaten reduziert		
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	T1 + T2	1		
	T3 + T4	26,681	2,699; 263,764	<b>0,005</b>
<b>Ulzerationsstatus</b>	ja	1		
	nb	1,626	0,582; 4,541	0,353

### 3.6.2.3 Gesamtüberleben (OS)

Die Parameter Alter bei ED (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre), Hauptlokalisation (sinonasal vs. gastrointestinal vs. oral), Stadieneinteilung bei ED (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III), gruppierte T-Stadieneinteilung (T1 + T2 vs. T3 + T4), sowie Resektionsstatus (in

sano vs. non in sano) werden in die multivariate Analyse aufgenommen. Als unabhängig prognostisch wirksam im Hinblick auf das 5-Jahres-OS erweist sich kein Parameter [Tabelle 3 - 34; Tabelle 3 - 35; Tabelle 3 - 36].

**Tabelle 3 - 34. Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens - Kollektiv (n = 144)**

n=Anzahl; (%)=Prozent; Ereignis=Tod jeglicher Ursache

analysiertes Kollektiv	n (%)
total	144
nicht verwendet	77 (53,5)
für Analyse verfügbar	67 (46,5)
Ereignisse	18 (12,5)
zensiert	49 (34,0)

**Tabelle 3 - 35. Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens – Omnibus-tests der Modellkoeffizienten**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Score)			Änderung vorheriger Schritt			Änderung vorheriger Block		
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert
122,571	28,084	7	< 0,001	19,228	7	0,008	19,228	7	0,008

**Tabelle 3 - 36. Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens - Ergebnisse**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; I=Primärtumor; II=regionäre Lymphknotenmetastasierung; III=Fernmetastasierung; ≤ kleiner gleich; < kleiner; ≥ größer gleich; > größer; mm=Millimeter; T1 = ≤ 1 mm; T2 = 1,01-2 mm; T3 = 2,01-4 mm; T4 = > 4 mm; R.=in sano; R.=non in sano

Prognosefaktor	Hazard-Ratio	95 %-KI	p-Wert
<b>Alter</b>	≥ 60	1	
	< 60	1,181	0,334; 4,172
<b>Hauptlokalisation</b>	sinonasal	1	0,926
	gastrointestinal	262789,211	< 0,001; 2,020 E+35
	urogenital	342694,389	< 0,001; 2,641 E+35
<b>Stadieneinteilung</b>	I	1	0,691
	II	1,618	0,537; 4,877
	III	1942207,174	< 0,001; 1,490 E+136
<b>gruppierte T-Stadieneinteilung</b>	T1 + T2	1	
	T3 + T4	2,869	0,704; 11,685
<b>Resektionsstatus</b>	in sano [R-]	1	
	non in sano [R+]	1,629	0,430; 6,166

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

#### 4.1.1 Epidemiologie

##### 4.1.1.1 Lokalisationsverteilung

McLaughlin et al. beschreiben übereinstimmend in der bislang größten veröffentlichten Studie die größte Anzahl von SHM im Genital- (43,0 %), gefolgt vom Kopf-Hals- (31,0 %) sowie anorektalen Bereich vorkommend (16,6 %) <sup>14</sup>. Batsakis und Suarez nennen eine ähnliche Verteilung (Urogenitalbereich 44,3 %; Kopf-Hals-Bereich 28,9 %; GI-Trakt 26,8 %) <sup>28</sup>; ebenso - neben weiteren Autoren <sup>35,36,74,201</sup> - Koomen et al. (Urogenitaltrakt 49,9 %; Kopf-Hals-Bereich 33,4 %; GI-Trakt 16,8 %) <sup>12</sup>. Chang et al. beobachten eine Dominanz von SHM des Kopf-Hals-Bereichs (55,4 %) bei ähnlicher Häufigkeit von SHM des Anorektal- (23,8 %) und Urogenitalbereichs (20,8 %) <sup>13</sup>. Auch Kim et al. beziffern die meisten SHM im Kopf-Hals-Bereich (38,1 %), gefolgt von gastrointestinalen (34,9 %) sowie urogenitalen SHM (16,3 %) <sup>153</sup>; ebenso Tas et al. (Kopf-Hals-Bereich 53 %; GI-Trakt 37 %; Urogenitalbereich 10 %) <sup>16</sup>. Würden im diskutierten Kollektiv orale mit sinonasalen SHM zusammengefasst, ergäbe sich die absteigende Rangfolge Urogenital- (48,0 %), Kopf-Hals- (31,4 %), sowie GI-Bereich (20,6 %). Die vorgestellten Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den meisten der größeren veröffentlichten Arbeiten. Ethnische Differenzen sind zu beachten; zitierte Arbeiten, welche den Kopf-Hals-Bereich als Hauptmanifestationsort von SHM beschreiben <sup>16,153</sup>, beobachten teils nicht kaukasische Kollektive. Die Hauptlokalisationen sowie eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisationen zeigen sich univariat prognostisch wirksam bezogen auf LRFS, DMFS, sowie OS [Kapitel 4.1.6.1].

SHM des Kopf-Hals-Bereichs bilden 0,4-3,7 % aller Melanome <sup>6,13,14,28,52,78,150,188</sup>, 3,6-8,4 % aller nichtkutanen Melanome <sup>6,14,39</sup>, so-

wie 31,0-55,4 % aller SHM <sup>13,14,74,153</sup>. Im Kopf-Hals-Bereich bilden sie 6,3-10 % der malignen Neoplasien <sup>39,102,129</sup>, sowie 0,3-20 % der Melanome <sup>28,36,52,74,188</sup>. Der Kopf-Hals-Bereich ist, übereinstimmend mit dem vorgestellten Kollektiv, häufigster Manifestationsort von SHM im männlichen, sowie zweithäufigster im weiblichen Geschlecht <sup>14</sup>.

Schleimhautmelanome des sinonasalen Bereichs bilden 1-2,6 % aller Melanome <sup>47,129,150,202</sup>, 4 % aller Melanome des Kopf-Hals-Bereichs <sup>67</sup>, sowie 2-12,5 % aller sinonasalen Neoplasien <sup>6,47,67,120,150,202</sup>. Septum, laterale Nasenwand, sowie Nasenmuscheln - v. a. untere und mittlere – sind, konform zu den vorgestellten Ergebnissen, am häufigsten betroffen <sup>6,39,44,74,107,120,147,181,184,188,203</sup>. Die NHH ist gegenüber den NNH vermehrt betroffen <sup>4-7,9,38,39,42,44,47,53,67,78,129,153,154,174,187,188,204-206</sup>. Innerhalb der NNH ist der Sinus maxillaris häufigster Manifestationsort. Betrachtet man die Sublokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs ergibt sich eine absteigende Reihenfolge von NHH [größer] > oral > NNH <sup>14,38,42,45,151,153,174,188,204</sup>. SHM treten häufiger sinonasal als oral auf <sup>3,5-7,9,14,16,38,39,42,43,49,52,53,62,66,74,78,102,114,117,153,174,175,187,188,204,205</sup>; es existieren wenige gegenläufige Studien <sup>22,36,99,207</sup>. Dies alles stimmt mit dem vorgestellten Kollektiv überein. Aufgrund lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums kann v. a. im Kopf-Hals-Bereich die Lokalisation des Primarius nicht differenziert werden <sup>18,19,38,66,107,154,184,203,206</sup>; ebenfalls gilt dies für das vorgestellte Kollektiv.

Orale SHM bilden 0,1-8 % aller Melanome <sup>8,14,15,32,39,105,126</sup> sowie 0,26-0,5 % aller oralen malignen Neoplasien <sup>68,78,105,126</sup>. Hauptmanifest sind sie v. a. maxillär; am (Hart)gaumen, sowie (supradental) gingival <sup>6,8,9,14,22,27,28,31,36,38,42,43,45,51,68,78,105,126,127,131,172,175,176,188</sup>. Im vorgestellten Kollektiv sind mindestens 69,2 % der oralen SHM im Oberkiefer, sowie hiervon ein Drittel am Hartgaumen lokalisiert. Selten sind Zunge und Mundboden betroffen <sup>5,6,8,27,31,45,68,127,188</sup>.

SHM treten kaum in distalen aerodigestiven Bereichen auf <sup>5,6,18,27,28,38,43,54,188</sup>. Pharyngeale folgen oralen und sinonasalen SHM

in der Häufigkeit nach <sup>3,187,188,205</sup>. Laryngeale SHM bilden 4 % aller Melanome des Kopf-Hals-Bereichs <sup>28</sup> und sind oft supraglottisch gelegen <sup>6,28</sup>. Ösophageale SHM sind selten <sup>6,21,38,132,188</sup>; bis zum Jahr 2011 wurden 337 Fälle publiziert <sup>10</sup>. Sie bilden 0,1-0,5 % aller ösophagealen Tumoren <sup>15,20,21,83,158,183</sup> sowie 0,5 % aller Melanome <sup>10</sup> und sind meist im unteren Drittel lokalisiert <sup>10,56,132,158,183</sup>. Das diskutierte Kollektiv umfasst je ein pharyngeales sowie ösophageales SHM. SHM des weiteren GI-Traktes bilden 1,5-2 % aller Melanome <sup>20</sup>. Die Identifikation primärer SHM ist durch den Umstand, dass CM die am häufigsten gastrointestinal metastasierenden Neoplasien sind <sup>23,167</sup>, erschwert. 1-4 % aller Patienten mit CM zeigen eine Beteiligung des GI-Traktes <sup>145</sup>, wobei in 35-70 % der Dünndarm <sup>86,145,167,169</sup>, gefolgt von Magen, Rektum sowie Ösophagus <sup>23,167</sup> betroffen ist. 60 % weisen durch Autopsie gesicherte gastrointestinale Metastasen auf <sup>145</sup>. Ob primäre SHM außerhalb des Ösophagus und Analkanals existieren <sup>21,23,60,145,169</sup> bleibt zu diskutieren. In mehreren Fällen von *Metastasen* ist jedoch kein Primärtumor dokumentiert <sup>85</sup> und es existieren Fallberichte, welche die in Kapitel 1.6 genannten Kriterien erfüllen <sup>23,167,169</sup>. Weniger als 2 % aller intestinalen primären Neoplasien gehen vom Dünndarm aus <sup>86</sup>, dementsprechend sind auch SHM sehr selten <sup>208</sup>. Es werden wenige Fälle beschrieben, welche nicht alle die nötigen Kriterien zur Sicherung eines Primarius erfüllen <sup>23,92,169,208</sup>. SHM werden insbesondere im Ileum diagnostiziert <sup>169</sup>. Ebenso sind wenige Fälle von SHM des Kolons publiziert <sup>85,167</sup>. Das vorgestellte Kollektiv umfasst n = 2 SHM des Dünndarms, davon n = 1 SHM im Jejunum. Je n = 1 SHM befindet sich am ösophagogastralen Übergang bzw. gastrol. SHM des weiteren GI-Traktes (ohne orale SHM) sind, übereinstimmend mit der vorliegenden Studie (80,6 %), mehrheitlich mit 80,6-86,7 % anorektal lokalisiert <sup>16,153</sup>. Sie machen 0,04-1,6 % aller Melanome aus <sup>13,14,20,21,24,36,57,74,82</sup>. < 1-4,6 % aller malignen Neoplasien dieser Lokalisation sind SHM <sup>11,15,20,21,36,74,93,145</sup>. Wie genital treten auch anorektal am Punkt der höchsten Melanozyten-

dichte - der Transitionalzone sowie der Linea dentata und somit am Gewebeübergang entodermaler in ektodermale Abstammung - die meisten SHM auf <sup>18-20,36,159</sup>. Häufigkeiten werden mit Rektum > Analkanal > Analrand <sup>11,56,180</sup>, sowie Analkanal > Analrand angegeben <sup>60</sup>. Larsson et al. finden 85 % anorektaler SHM im Analkanal <sup>36</sup> und Ross und Henderson beschreiben SHM anal > rektal <sup>74</sup>. In 24-31,4 % wird eine Zonenüberschreitung sichtbar <sup>11,56,60,82</sup>. In der vorliegenden Untersuchung kann in 28 % der Fälle eine Zuordnung zu Rektum (n = 4) oder Analkanal (n = 3) erfolgen. Bei weiteren n = 10 (40 %) Fällen ist eine Zonenüberschreitung dokumentiert. Wie für vulväre gilt auch für anale SHM, dass die Anzahl von SHM bezogen auf die Körperfläche größer ist, als für CM beschrieben <sup>60</sup>.

Im weiblichen Genitaltrakt treten 18-56,5 % aller SHM <sup>13,14</sup> und 0,5-7 % aller Melanome weiblicher Patienten auf <sup>13-15,69,74,87,134,160,163</sup>. Das äußere Genitale ist häufiger betroffen, als das innere <sup>14,160,163</sup>; konform zum vorgestellten Kollektiv. Die Häufigkeitsverteilung wird vulvär > vaginal > uterin zervikal angegeben <sup>14,36,37,55,69,87,88,134,160,165</sup>. SHM stellen mit 2-10 % die zweithäufigste maligne Neoplasie der Vulva <sup>50,74,87,109,111,144,160,163</sup>, sowie lediglich 0,05-0,5 % aller malignen Neoplasien des weiblichen Genitales dar <sup>111</sup>. Es ist bemerkenswert, dass vulväre SHM in unbehaarten Bereichen ein lediglich 0,7 % der Körperoberfläche messendes Areal <sup>79</sup> betreffen, obwohl sie 1-7 % aller Melanome <sup>14,79,109,163</sup> sowie 76,7 % aller SHM weiblicher Patienten bilden <sup>14</sup>. Im vorgestellten Kollektiv ist mit 49,0 % der Anteil vulvärer SHM, gemessen an der Gesamtzahl aller bei Frauen beobachteten SHM, niedriger. Oftmals, in 20-66 %, sind diese SHM primär oder im Verlauf multifokal lokalisiert <sup>19,37,79,87,133,162</sup>. Im Gegensatz zu Plattenepithel-Ca treten vulväre SHM vermehrt zentral <sup>18,36,74,87,109,111,144,162</sup> und in unbehaarten Hautarealen auf <sup>79,160,162,163</sup>. Bei 34,8 % ist die Grenze zwischen behaarter und unbehaarter Haut betroffen <sup>79</sup>. Zudem reichen viele SHM bis zur mukokutanen Grenze der Vagina, in welcher Melanozyten am häufigsten vorliegen <sup>18</sup>, bzw.



sind zusätzlich intravaginal lokalisiert<sup>88</sup>. Auch im diskutierten Kollektiv liegt eine zentrale Häufung vor - mit Einschränkung durch lediglich 51,0 % vorhandene Lokalisationsangaben. Zentral lokalisierte SHM haben eine schlechtere Prognose, als peripher gelegene<sup>144,186</sup>. Vaginale SHM bilden 2-19,8 % der SHM des weiblichen Genitaltraktes<sup>14,163</sup>, maximal 5 % aller vaginalen Tumoren<sup>134,161,163</sup>, 0,5 % aller SHM<sup>36</sup>, sowie weniger als 0,3-1 % aller Melanome bei Frauen<sup>134,163</sup>. Im vorgestellten Kollektiv sind vaginal 13,1 % der Gesamtzahl der SHM des weiblichen Genitales lokalisiert. Vaginale SHM sind meist im vorderen unteren Drittel lokalisiert<sup>36,165,185,209</sup>. Bis ins Jahr 2008 wurden lediglich 60 Fälle von SHM der uterinen Zervix berichtet<sup>163</sup>; im vorgestellten Kollektiv existiert ein Fall eines zervikalen SHM.

SHM urologischer Lokalisation bilden weniger als 1 % aller Melanome<sup>13,146</sup> sowie 2,8 % aller SHM<sup>13</sup>. Die distale Urethra ist am häufigsten betroffen<sup>18,36,146,163,170,210</sup>, gefolgt vom Meatus urethrae<sup>18,36</sup>. Oft findet ein Übergang in angrenzende Strukturen (Vulva, Vagina, Penis) statt, sodass der exakte Ursprungsort schwer zu definieren ist<sup>36,46</sup>. Urethrale SHM sind sehr selten (bis ins Jahr 2000 ungefähr 160 dokumentierte Fälle beiderlei Geschlechts sowie von 1966-2011 ungefähr 121 SHM der weiblichen Urethra) und machen lediglich 1,4-4 % aller urethralen Neoplasien<sup>146,161,163,168,211</sup>, 0,2 % aller Melanome<sup>168</sup>, sowie 3 % aller SHM aus<sup>18</sup>. Die größten Veröffentlichungen umfassen n = 15 Fälle beiderlei Geschlechts<sup>146</sup>, bzw. n = 11 Patientinnen<sup>166</sup>. Das in der vorgestellten Arbeit urologisch vorkommende, ist ein urethrales SHM. Lediglich 20 Fälle vesikaler SHM sowie kein SHM des weiblichen Ureters ist veröffentlicht<sup>163</sup>. Primäre SHM des männlichen Urogenitaltraktes machen weniger als 1 % aller Melanome aus<sup>170</sup>. Am häufigsten sind die Glans Penis (inkl. Präputium) und die Urethra betroffen<sup>14,28,170,212</sup>. SHM des Penis bilden weniger als 0,2 % aller Melanome<sup>212</sup> sowie 0,6-1,4 % aller Neoplasien dieser Lokalisation<sup>36</sup>. Penile Melanome sind in 50-55 % an der Glans penis, 28 % am Präputium, sowie 8 % am Meatus urethrae lokalisiert<sup>212</sup>. Alle SHM

des männlichen Urogenitalbereichs sind im diskutierten Kollektiv an der Glans Penis sowie am Präputium gelegen.

#### 4.1.1.2 Altersverteilung

SHM können in jedem Alter auftreten, in der Regel sind jedoch Erwachsene und Ältere mit altersabhängig steigenden Inzidenzraten betroffen<sup>63</sup>. Die Altersverteilung liegt höher als für CM<sup>6,12-14,16,54,56,61,64,213</sup>; für diese werden Mittelwerte mit 55,3<sup>13</sup> sowie Mediane von 50-58 Lebensjahren beziffert<sup>12,16,56,61</sup>. Bei 100 % der Patienten unseres Kollektivs, welche sowohl an einem CM als auch einem SHM erkrankt sind (n = 5), liegt die Diagnosestellung des CM zeitlich vor (n = 4) bzw. tritt zeitgleich mit (n = 1) der Diagnose des SHM auf. Altersunterschiede zwischen der ED von CM und SHM sind signifikant<sup>16,56</sup>. SHM werden typischerweise ein bis zwei Dekaden später diagnostiziert bei breiter Streuung des Ersterkrankungsalters<sup>5,6,12,13,18,22,28,32,35,36,43,44,49,51,54,56,61,64,64,67,111,132,144,145,163,182,183,201</sup>.

Junge Patienten < 30 Lebensjahren oder Kinder sind selten betroffen<sup>3,5,6,8,13,14,28,32,39,51,61,62,68,83,88,91,99,109,130,150,175,176,181,183</sup> und zeigen zumindest in Einzelfällen einen positiveren Krankheitsverlauf<sup>38,150,214</sup>. Im vorgestellten Gesamtkollektiv zählen bei ED 70,7 % der Patienten ≥ 60 Lebensjahre mit einem Median von 67,0 Lebensjahren und einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit der vorhandenen Literatur. Medianwerte werden von einigen Autoren etwas niedriger<sup>16,36,47,141,153,201,206,215</sup>, von anderen höher<sup>123</sup> angesetzt. Patienten, welche älter als 60 Lebensjahre sind, bilden 37,0-81,8 % der Kollektive<sup>8,14,53,55,56,60,62,88,109,114,119,124,130,205</sup>. Wie in der vorliegenden Studie unterscheiden sich Kennzahlen verschiedener Unterlokalisationen offensichtlich<sup>12,16</sup> oder signifikant nicht<sup>153</sup>.

Für SHM des Kopf-Hals-Bereichs liegt der Altersmedian zwischen 56-72 Jahren<sup>9,27,38,42,45,65,117,151,175,204,205,207,216</sup>. Mittelwerte werden zwischen 50,5-72,8 Jahren angegeben<sup>4,6,7,22,41,43,49,51,53,66,99,151,174,187,188,205</sup>. Die Untergruppe der sinonasa-

len SHM tritt im Durchschnitt im Alter von 64-71,2 Jahren auf 47,49,66,67,107,129,147,154,155,184,203,204,217. Medianwerte werden mit 55-72 Jahren angegeben 16,44,47,107,120,149,153,204. Für orale SHM wird der Mittelwert mit 52-73,7 Lebensjahren beziffert 49,51,66,78,105,127,130,156,172,176,204,218; median sind diese Patienten 55-65 Lebensjahre alt 16,68,153,156,176,204. Die vorgestellte Arbeit ist hiermit konform. Manche Autoren beschreiben, wie auch im vorgestellten Kollektiv, Patienten mit sinonasalen SHM älter als Patienten mit oraler Manifestation 6,49,66,153,204; gegenäufige Studien existieren 16,51.

Das mittlere Alter bei ED ösophagealer SHM wird mit 59-64,4 Jahren 10,21,124, der Median mit 69 Jahren 56 beschrieben; Patienten sind jünger als solche mit ösophagealen Ca 10. Anorektale SHM werden im Mittel zwischen 58-66 Lebensjahren diagnostiziert 11,57,60,82,119,159. Das Kollektiv ist signifikant jünger, als eine Kontrollgruppe kolorektaler Adeno-Ca 11. Medianwerte liegen zwischen 60-74 Lebensjahren 60,82,153,159; der vorgestellten Studie entsprechend. Cagir et al. sehen eine bimodale Altersverteilung mit signifikant jüngeren Männern gegenüber Frauen und werten dies als indirekten Beweis für HIV als Risikofaktor 11. Weitere Autoren beschreiben eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung, jedoch ohne bimodalen Aspekt 60,93.

Primäre SHM des weiblichen Genitales betreffen meist postmenopausale Frauen 18,148,165 zwischen 60-70 Lebensjahren 18. Fälle < 30 Lebensjahren sind beschrieben, jedoch ohne präpubertäres Auftreten 87,111. Mittelwerte werden mit 62,3 Jahren und Medianwerte mit 54-70 Lebensjahren beziffert 37,61,160,161. Das analysierte Kollektiv liegt mit median 64,5 Lebensjahren innerhalb dieses Bereiches. Für SHM vulvärer Lokalisation werden Durchschnittswerte von 53-68 Jahren 50,87,109,111,144,148,160,161 und Medianwerte zwischen 54-75 Jahren 12,61,144,162,186 angegeben. Das vorgestellte Kollektiv ist konform. Für vaginale SHM wird der Altersdurchschnitt mit 57-62 Jahren 134,161,165,209,219 und der Median mit 62 bzw. 73 Lebensjahren 134,185 beziffert. Für SHM der uterinen Zervix umfasst das mittlere Alter

55-56<sup>88,163,164</sup>; der Median 38-58 Jahre<sup>88,161</sup>. DeMatos et al. beschreiben für Patientinnen mit vaginalen und zervikalen SHM ein Durchschnittsalter von 54,1 Jahren<sup>160</sup>. Für SHM des inneren weiblichen Genitales liegen Angaben niedriger, als für vulväre SHM<sup>160</sup>. Dementsprechend bilden im vorgestellten Kollektiv Frauen erstgenannter Lokalisation die zweitjüngste Subgruppe; die Patientin mit uterin zervikalem SHM ist 46 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei ED von SHM des männlichen Urogenitalbereichs liegt bei 60 Lebensjahren<sup>170</sup> und ist im Vergleich zum vorgestellten Kollektiv, mit 65,3 Jahren, erniedrigt. SHM urologischer Lokalisation treten median mit 71 Lebensjahren auf<sup>12</sup>. Altersangaben bei ED eines urethralen SHM reichen im Mittel von 67,1-70 Jahren<sup>146,166</sup>. Der Mittelwert bei Frauen liegt im Vergleich zu Männern höher (72 vs. 62 Jahre)<sup>146</sup>. Der Median wird für Frauen mit 66 Lebensjahren angegeben<sup>166</sup>. Die Patientin des analysierten Kollektivs ist mit ED im 62. Lebensjahr etwas jünger.

Das höhere Ersterkrankungsalter - im Sinne einer im Patientenkollektiv erhöhten (Ko)morbidität und Mortalität – ist zu berücksichtigen, betrachtet man Überlebensraten sowie therapeutische Resultate<sup>67</sup>.

### 4.1.1.3 Geschlechtsverteilung

SHM treten, analog zu CM, bei Frauen häufiger auf<sup>13,35,64,201</sup>. Ursächlich ist der bei Männern fehlende vulväre Gegenpart; betrachtet man nongenitale Bereiche, gleichen sich Fallzahlen an<sup>13,14,16,18,20,153</sup>. Das Verhältnis m : w liegt über alle Lokalisationen hinweg zwischen 0,4-0,6<sup>12-14,16,18,20,35,36,123,153,201</sup>. Wird der (uro)genitale Bereich nicht berücksichtigt, erhöht sich das Verhältnis auf 0,8-0,9<sup>12,16,153</sup>. Beide Angaben sind konform zum vorgestellten Kollektiv.

Im Kopf-Hals-Bereich sind keine signifikanten Geschlechtsunterschiede zu beobachten<sup>54,174,182,207</sup>. Eine Dominanz des männlichen Geschlechts wird wiederholt beschrieben<sup>3,5-7,9,22,27,38,41,42,45,51-53,65,117,151,175,188,204</sup>, jedoch auch weibliche Mehrheiten

4,12,42,43,49,62,65,99,151,174,187,205,216 . Das vorliegende Kollektiv ist weiblich dominant mit m : w Verhältnis von 0,7, beruhend auf einer größeren Zahl sinonasaler SHM bei Frauen. Für die Sublokalisierung sinonasaler SHM werden sowohl weibliche<sup>14,16,49,66,67,107,129,147,149,203,217</sup>, als auch männliche Mehrheiten<sup>6,18,28,44,47,150,155,182,184</sup> beschrieben. Für den oralen Bereich liegen Studien ausgeglichener Fallzahl vor<sup>127,172</sup>; zudem - konform zur vorliegenden Arbeit - mehr Veröffentlichungen, in welchen Männer<sup>6,8,14,16,18,31,36,51,68,78,105,130,156,176,204,218</sup> und eine geringere Zahl, in welchen Frauen mehrheitsbildend sind<sup>49,66</sup>.

Im weiteren GI-Trakt scheinen Frauen häufiger von SHM betroffen zu sein (m : w von 0,7)<sup>12</sup>. Die analysierte Population verhält sich gegenläufig (Verhältnis m : w von 1,2). Ösophageale SHM werden höher prävalent bei männlichen Patienten mit Verhältnissen m : w von 1,7 - 2,0 angegeben<sup>83,132,158</sup>; Coté und Sobin beschreiben ausgeglichene Verhältnisse<sup>56</sup>. SHM des Dünndarms betreffen Männer häufiger<sup>86</sup>. An den beiden letztgenannten Lokalisationen liegt in der vorgestellten Arbeit ebenfalls eine männliche Dominanz mit Verhältnis m : w von 5 vor. Betrachtet man anorektale SHM, zeigt die Mehrheit der Studien eine weibliche Dominanz mit Verhältnissen m : w von 0,3-0,7<sup>11,14,24,36,56,58,60,82,119,153,180,220</sup>. Es existieren - in Übereinstimmung mit den vorgestellten Ergebnissen - Veröffentlichungen, ohne Differenz<sup>16,21,159</sup> oder mehr betroffenen Männern<sup>57</sup>.

Von urogenitalen SHM sind Frauen viel häufiger betroffen; dies ist v. a. der vulvären Lokalisation geschuldet. SHM bei Frauen machen 95,2 % aller urogenitalen SHM aus<sup>153</sup>. Beschriebene Verhältnisse sind identisch zur vorliegenden Arbeit und betragen m : w 0,1<sup>12,14</sup>. Vulväre SHM ausgeschlossen, gleichen sich Verhältnisse mit 0,4<sup>12</sup>; in der vorgestellten Studie mit 0,6, an. Urologische Lokalisationen separat betrachtet, sind im Gesamten (Verhältnis m : w von 0,2)<sup>12</sup>, sowie urethral<sup>163</sup> (Verhältnis m : w von 0,7)<sup>146</sup> und vesikal (Verhältnis m : w von 0,9)<sup>163</sup> ebenfalls Frauen häufiger erkrankt<sup>12,146,163</sup>. Das urethrale SHM des vorgestellten Kollektivs tritt bei einer Patientin auf.

#### 4.1.1.4 Ethnische Differenzen

Relativ zur Gesamtzahl aller Erkrankungen sind Schwarze, Asiaten, nordamerikanische Indianer und Hispanos - Populationen mit niedriger Inzidenz von CM - häufiger an SHM sowie akralen Melanomen erkrankt<sup>8,13,14,18,19,27,39,54,68,98,100,127,130,143,153,179,214,221</sup>. Aufgrund geringer Fallzahlen werden meist relative Angaben anstelle populationsbasierter Inzidenzraten aufgeführt<sup>66</sup>. SHM bilden 1,2-1,3 % aller MM Weißer, 9,2-9,8 % Schwarzer<sup>13,14</sup>, sowie 21,7-33,5 % asiatischer Individuen<sup>94,143,179</sup>. Gemäß Gavriel et al. bestehen keine Differenzen in der Lokalisationsverteilung<sup>214</sup>; allerdings fällt auf, dass Studien aus dem asiatischen Raum häufiger die Lokalisation des Kopf-Hals-Bereichs führend nennen<sup>16,153</sup>. Absolut sind rassenbezogene Differenzen deutlich geringer ausgeprägt, als dies für CM gilt<sup>14,18,56,64,68,69,100,214</sup>. Der Schwarz-Weiß-Quotient liegt für CM zwischen 1 : 10-17<sup>14,56,64,69</sup>, für SHM bei 1 : 2<sup>14,69</sup>.

Eine ethnische Prädilektion - v. a. für den Kopf-Hals-Bereich - wird kontrovers diskutiert<sup>6,8,19,22,28,59,68,127,152</sup>. Für ösophageale SHM wird eine geringgradig höhere Inzidenz in Finnland, Dänemark sowie China beschrieben<sup>21</sup>. Für anorektale SHM existieren Studien, in welchen sich das Schwarz-Weiß-Verhältnis mit 1 : 0,59 umkehrt, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen<sup>69</sup> sowie Daten, in welchen sich das oben genannte Schwarz-Weiß-Verhältnis von 1 : 2 widerspiegelt<sup>56</sup>. SHM der Vulva<sup>14,50,69,163</sup> und Vagina<sup>69,165</sup> betreffen häufiger hellhäutige; urethrale Weiße Frauen<sup>163</sup>. Vaginal erreichen altersstandardisierte Raten signifikante Unterschiede im Vergleich zu Asiatinnen; vulvär zusätzlich gegenüber Schwarzen Frauen<sup>69</sup>. Ob SMH tatsächlich häufiger innerhalb oben genannter Populationen auftreten, oder ob die geringere Anzahl von CM zu relativ höheren Kennzahlen für SHM führt, ist meist anhand der veröffentlichten Daten schwer festzumachen<sup>6</sup>. Weitere Einschränkungen liegen in der Kollektivbildung anhand der Rassenzugehörigkeit sowie der uneinheitlichen Nutzung

von Definitionen begründet. Eine Einteilung nach geographischer Herkunft, kombiniert mit ethnischen Angaben scheint nützlicher zu sein, da örtliche Separation zu genetischer Divergenz führt (beispielsweise [bspw.] *Afroamerikaner* statt *Schwarze*; *nicht-lateinamerikanische Weiße* oder *Kaukasier* statt *Weiße*). Shoo und Kashani-Sabet nennen dies *biogeographische Abstammung*<sup>100</sup>.

#### 4.1.1.5 Zweitmalignome

In der vorliegenden Arbeit erschienen während der Datenakquise maligne Zweittumoren gehäuft; initial war eine Betrachtung dieses Aspektes nicht vorgesehen. Das Vorkommen von Zweitmalignomen wird in Veröffentlichungen nicht regelmäßig ausgewiesen, sodass die folgenden Überlegungen als hypothetisch zu betrachten sind.

Es liegen bei  $n = 19$  (12,5 %) der Patienten Zweitmalignome vor; eine höhere Rate, als in der Literatur mit 1,7-7,8 % meist angegeben<sup>107,109,111,158,173,186,201,213</sup>. Weitere Autoren berichten vergleichsweise hohe Raten von 15 %<sup>207</sup> und 19 %<sup>4</sup>. Auffälligerweise sind in absteigender Folge Patienten mit SHM des GI-, des Genital- und des sinonasalen Bereichs betroffen, womit eine Umkehr der generellen Häufigkeitsverteilung vorliegt. Es liegen fünfmalig SHM und CM in Kombination vor [Tabelle 3 - 3; Patientennummern 17; 27; 84; 90; 99]. In keinem der Fälle scheint aufgrund der Lokalisation und des Krankheitsverlaufs das SHM als Metastase des CM wahrscheinlich. MM sind die häufigste Entität von Zweittumoren; ein Umstand, welcher auf einen frühen Defekt melanozytärer Entwicklungsstufen hinweisen kann. Dies insbesondere, da in bis auf  $n = 1$  Fall [Tabelle 3 - 3; Patientenummer 27] keine örtliche Beziehung zwischen den MM besteht. Wechter et al. beschreiben bei 18 %, De Simone et al. bei 60 % ihrer Patientinnen das Vorkommen mindestens eines atypischen Nävus<sup>50,109</sup> und werten dies als Hinweis einer genetischen Prädisposition<sup>109</sup>. Auch Cazenave et al. interpretieren Vorkommen von SHM und CM innerhalb eines Indexpatienten oder seiner Familie als Hinweis auf ei-

nen gemeinsamen genetischen Hintergrund <sup>213</sup>. Verschraegen et al. beobachten bei 6 % ihrer Patienten Melanomvorkommen in der Familie <sup>162</sup>. Cazenave et al. bei 18 %; signifikant höher, als für CM mit 7,5 % ermittelt <sup>213</sup>. Hicks und Flaitz nennen zur Vorhersage einer TP53<sup>26</sup> Expression in Melanomen als einen der Hauptprognosefaktoren eine positive Anamnese für nichtmelanozytäre Malignome <sup>78</sup>. Die Rate von Zweitmelanomen differiert zwischen SHM und CM nicht <sup>213</sup>. Auffällig ist weiterhin, dass kein bzw. lediglich ein Fall zweier primärer SHM berichtet werden <sup>213</sup>. Auch im vorgestellten Kollektiv fehlt eine mehrfache mukosale Manifestation. Bei MM, welche ortsnäher lokalisiert sind, kann zu einem fortgeschritteneren Entwicklungszeitpunkt eine maligne Transformation erfolgt sein. Die Häufung von SHM an Gaumen, NHH und NNH kann als Hinweis embryogenetischer Fehlentwicklungen einer Region interpretiert werden <sup>49,51</sup>. Verschiedene Autoren nennen einen *field effect* als Erklärung synchronen oder multifokalen Auftretens von SHM <sup>31,162</sup>. Analog zu Ca weisen multifokale und in situ Läsionen innerhalb des Primarius sowie ihn umgebend auf eine instabile Mukosa hin, assoziiert mit höherem Lokalrezidivrisiko und schlechterem Überleben <sup>38</sup>. Weitere Autoren beobachten multifokale SHM oder Zweittumoren <sup>37,133,146,206</sup>. Bei ortsnahen SHM kann die Abgrenzung zu Satellitenmetastasen <sup>180</sup> erschwert sein. Patienten mit multifokalen SHM weisen bei Cazenave et al. keine multiplen Primärtumoren sowie keine familiäre Häufung von Melanomerkrankungen auf <sup>213</sup>. Bei n = 6 Fällen des vorliegenden Kollektivs [Tabelle 3 - 3; Patientennummern 27; 43; 48; 66; 126; 140] ist der örtliche Zusammenhang eng, was den Einfluss lokal wirksamer Faktoren nahelegt [Kapitel 1.3.2]. Fünf von sechs der als örtlich beieinanderliegend klassifizierten Malignome stellen eine Kombination aus SHM und nichtmelanozytären Tumoren dar. Ein örtlicher Zusammenhang ungleicher Tumorentitäten wird von weiteren Autoren geschildert <sup>111,145</sup>.

---

<sup>26</sup> tumor protein p53



Vorangegangene lokale oder systemische Malignomtherapien sollten als prädisponierende oder auslösende Faktoren für Zweitmalignome in Betracht gezogen werden. Dokumentiert sind je  $n = 3$  lokale und systemische Therapien für  $n = 6$  (31,6 %) Patienten. Bei  $n = 2$  Patienten treten SHM assoziiert mit einem ehemaligen Bestrahlungsgebiet auf [Tabelle 3 - 3; Patientennummern 66; 126].

#### 4.1.2 Stadieneinteilung

Eine Stadieneinteilung ist erforderlich, um die Schwere einer malignen Erkrankung zu beschreiben, eine Risikostratifizierung durchzuführen, eine Prognose abzuschätzen, sowie die Behandlung und risikoadaptierte Nachsorge zu planen. Im Rahmen von Studien wird eine differenzierte Betrachtung des Patientenkollektivs ermöglicht und die Vergleichbarkeit von Ergebnissen erleichtert.

In der Vergangenheit gab es mehrere Versuche, ein Stagingssystem spezifisch für SHM zu etablieren <sup>31,45,107,153,222,223</sup>. Keines setzte sich jedoch durch und die Einteilung erfolgt uneinheitlich <sup>13,15,16,19,22,38,43,44,50,74,88,95,107,109,126,130,144,147,151,161,181,184,188,204,214,216</sup>.

Es wird [i] eine Einteilung unter Verwendung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stagingystems für CM <sup>2</sup> oder seiner Vorversionen vorgenommen <sup>3,19,35,50,144,153,162,163,168,174,186,220</sup>; [ii] lokalisationspezifisch Stagingssysteme anderer Tumorentitäten verwendet <sup>44,53,67,134,146,160,161,163–165,187,214,215,224,225</sup>; oder [iii] weitere, evtl. abgewandelte, wenig akzeptierte und etablierte Systeme benutzt <sup>44,52,97,107,163</sup>. Die Einordnung von SHM ist schwierig <sup>28</sup> und erfolgt ungenau <sup>9</sup>. Die Effektivität der Praktiken im Hinblick auf die oben genannten Stagingziele bleibt fraglich <sup>16,28,161–163</sup>, wenn auch dieses Vorgehen teils valide prognostische Vorhersagen ermöglicht <sup>44,52,59,67,107,151,162,186,224</sup>.

Die Neufassung des AJCC Cancer Staging Manuals 2010 <sup>2</sup>, implementiert für SHM des oberen Aerodigestivtraktes erstmalig ein

Stagingsystem. Entsprechend der Tumoraggressivität werden nur die Stadien III und VI vergeben<sup>226</sup>. Dem System wird eine gute, und gegenüber entitätsfremder Verwendung der Einteilung für Kopf-Hals-Tumoren, präzisere prognostische Diskrimination attestiert<sup>67,154,174</sup>.

#### 4.1.2.1 Stadieneinteilung nach Ballantyne

Um trotz fehlenden Stagingsystems eine Vergleichbarkeit erhobener Daten zu ermöglichen, wird in Veröffentlichungen für SHM meist eine vereinfachte Stadieneinteilung, angelehnt an Ballantyne<sup>196</sup>, verwendet und empfohlen<sup>74</sup>. Stadium I (Primärtumor; jedes T, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>), Stadium II (lokoregionäre Metastasen; jedes T, N<sub>+</sub>, M<sub>0</sub>) sowie Stadium III (Fernmetastasen; jedes T, jedes N, M<sub>+</sub>). Deren prognostische Wirksamkeit ist durch verschiedene Arbeiten<sup>9,38,151,204,227</sup> validiert<sup>44,126,188</sup>. Auch die vorliegende Arbeit zeigt, univariat für DMFS sowie OS; multivariat für das OS zwischen den Stadien I vs. III, eine prognostische Signifikanz. Vorteile umfassen die Simplizität sowie Anwendbarkeit auf mukosale Primärtumoren aller Lokalisationen<sup>97</sup>. Nachteilig ist die Lieferung unpräziser Information<sup>217</sup>, mit welcher die in Kapitel 4.1.2 genannten Ziele nicht erreicht werden. Auch aufgrund der ED der meisten SHM im Stadium I<sup>3,5-7,9,14,18,19,27,35,36,38,39,42-45,47,49,50,52,66,79,88,105,114,120,121,123,131,134,146,147,149,151,154-156,158,160,162,164,170,172,174,175,179,184,185,187,204,216,217</sup>, ist der prognostische Vorhersagewert für einen Großteil der Patienten begrenzt<sup>44,97</sup>. Eine Lymphknotenmetastasierung besitzt möglicherweise nicht den prognostischen Wert, wie für CM bekannt<sup>5,6,9,38,39,67,74,181,216,224</sup>. Teils sind befallene Lymphknoten negativ prognostisch wirksam<sup>10,13,19,52,67,109,148,153,160,161,174,187,204,205</sup> und es wird infolgedessen die Aufnahme des Lymphknotenstatus in jedes Stagingsystem angeregt<sup>13</sup>. Im vorgestellten Kollektiv wirkt ein positiver Lymphknotenstatus bezogen auf das DMFS univariat prognostisch negativ. Zusammengefasst sollte ein Stagingsystem die Ausbreitung des Primärtumors deutlich machen<sup>45,175,204,224</sup>; ein Staging einzig hierüber, bspw. unter

Verwendung der Tumordicke nach Breslow und weiterer histologischer Parameter, scheint jedoch bei lokal fortgeschrittenem Erkrankungsbild wenig nützlich <sup>18,19,27,38</sup>.

Um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur zu ermöglichen, findet in der vorliegenden Studie die Einteilung ebenfalls angelehnt an Ballantyne statt. Ein initial angedachtes präziseres Staging gemäß dem AJCC Stagingssystem für CM war aufgrund unzureichender Verfügbarkeit benötigter Parameter nicht durchführbar.

Für die Gesamtheit der SHM beträgt die Rate des Stadiums I 41,3-79 %, des Stadiums II 8,5-33 % sowie des Stadiums III 7,0-27,7 % <sup>14,16,19,35,36,123,153</sup>. Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen innerhalb der angegebenen Bereiche. Bei CM liegen initial lediglich ungefähr 30 % der Tumoren in den Stadien II und III <sup>13,19</sup>, sowie 5-12 % fernmetastasiert <sup>13,16</sup> vor. Zwischen Stadieneinteilung und Tumordicke besteht ein Zusammenhang [Kapitel 4.1.3.1.1].

Im Kopf-Hals-Bereich liegen zwischen 39,3-100 % der SHM im Stadium I vor; ein Großteil der Veröffentlichungen berichtet Raten deutlich über 60 %. Im Stadium II befinden sich 0-48,3 %; 0-19 % im Stadium III <sup>5-7,9,22,27,28,38,39,42,43,49,52,54,65,66,114,151,152,172,174,175,187,204,205,207,216</sup>.

Im untersuchten Kollektiv liegt die Rate des Stadiums I bei 80,4 %, des Stadiums II bei 6,5 % sowie des Stadiums III bei 13 %. Wiederum sind die Angaben literaturkonform, wenn auch doppelt so viele Patienten in Stadium III erstdiagnostiziert werden, wie in Stadium II; hervorgerufen durch den hohen Anteil im Stadium III diagnostizierter sinonasaler SHM. Ein überwiegendes Stadium III gegenüber II <sup>9,151</sup> bzw. des Stadiums II gegenüber Stadium I <sup>205</sup> wird selten berichtet. Auch sinonasal nehmen Raten von Stadium I bis zum Stadium III ab. Für das Stadium I liegen sie zwischen 44,4-100 %, für Stadium II zwischen 0-38,9 % sowie Stadium III zwischen 0-23,4 % <sup>6,42,44,47,66,67,120,121,147,149,154,217</sup>. Die vorliegende Studie ist konform; wie zuvor ausgeführt, liegen mehr sinonasale SHM im Stadium III als

II vor. Für nasale SHM ist die Rate des Stadiums I zwischen 75-95 % höher, zudem wird in zwei der drei Studien kein Stadium III berichtet <sup>150,155,181</sup>. Auch orale SHM werden überwiegend in Stadium I diagnostiziert <sup>66,105,131,156,172</sup>. Ausnahmen, mit vermehrtem Stadium II, sind dokumentiert <sup>130,190</sup>. Raten liegen für Stadium I zwischen 33,3-90 %, Stadium II zwischen 10-66,7 %, sowie Stadium III zwischen 0-20 % <sup>66,105,130,131,156,172,190</sup>. Die ermittelten Daten sind konform.

Ösophageale SHM werden häufig in den Stadien II <sup>21</sup> und III diagnostiziert <sup>10,18,21,132</sup>. Für das Stadium III werden Raten von 23-49 % angegeben <sup>20,83,158</sup>. SHM des oberen GI-Traktes sind zu 83,3 % fernmetastasiert <sup>153</sup>. Anorektal lokalisierte SHM werden in 17-83 % in Stadium I, 8-50 % in Stadium II, sowie 8-65 % in Stadium III diagnostiziert <sup>11,18-21,58,74,159</sup>. In Stadium II oder III befinden sich 40-70 % <sup>93</sup>. Im vorliegenden Kollektiv stimmen die erhobenen Daten überein. Anorektal liegt als einziger gastrointestinaler Unterlokalisierung die Summe der Stadien II und III höher, als die des Stadiums I; an der Lokalisation des weiteren GI-Traktes ist das Verhältnis ausgeglichen.

Die Lokalisation des Urogenitalbereichs liefert bei ED 77,3 % SHM des Stadiums I, 13,6 % des Stadiums II, sowie 9,1 % des Stadiums III <sup>170</sup>. In der vorliegenden Studie sind mehr SHM im Stadium II zulasten der Stadien I und III diagnostiziert worden; letzteres lag nicht vor. Ähnlich lautend, jedoch mit Verschiebungen zwischen den Stadien I und II, werden im Genitalbereich 67 % aller SHM in Stadium I, 23,9 % in Stadium II, sowie 9,0 % in Stadium III erstdiagnostiziert <sup>14</sup>. Die vorliegende Studie berichtet demgegenüber mit 71,6 % erhöhte Raten des Stadiums I zulasten der Stadien II und III. McLaughlin et al. schildern, ausgenommen genitale SHM, eine Verschiebung hin zu den Stadien II und III, was auf eine frühere ED genitaler SHM hinweist <sup>14</sup>. Dies unterstützend sind alle Tis der vorliegenden Studie im Genitalbereich vorkommend. Für das weibliche Genitale liegen mit 65,1-70 % SHM des Stadiums I ähnliche Zahlen vor <sup>18,19,50,160</sup>. Die diskutierte Studie liefert für das weibliche Genitale mit 75,4 % SHM des Stadi-

ums I gegenüber Literaturangaben sowie der Lokalisation des männlichen Genitales (50 % SHM des Stadiums I) erhöhte Werte. In Publikationen befinden sich sämtliche im Stadium III diagnostizierte SHM vaginal<sup>160</sup>, bzw. tritt bei Untersuchung der Unterlokalisierung Vulva kein Stadium III auf<sup>50</sup>. Gupta et al. beschreiben 41,7 % vaginaler SHM in Stadium I, 12,5 % in Stadium II, sowie 45,8 % in Stadium III<sup>165</sup>. Nicht vulvär lokalisierte SHM des weiblichen Genitales liefern in der untersuchten Population mit 70 % eine erniedrigte Rate des Stadiums I zugunsten des Stadiums II. Vulväre SHM zeigen mit 76,6 % die höchste Rate des Stadiums I zulasten der Stadien II und III. Ragnarsson-Olding et al. berichten für vulväre SHM eine Verteilung von 73,2 % des Stadiums I, 19,6 % des Stadiums II, sowie 7,1 % des Stadiums III<sup>79</sup>. Tis finden sich im Kollektiv von Mey lediglich an vulvärer Lokalisation<sup>201</sup> und auch im beobachteten Kollektiv sind vier von sechs Tis vulvär lokalisiert. Uterine SHM liegen zwischen 76,5-88 % in Stadium I, 12-23,5 % in Stadium II unter Abwesenheit von Stadium III, vor<sup>88,164</sup>. Penile SHM befinden sich zu 50 % in den Stadien II und III<sup>212</sup>, van Geel et al. nennen 9 % für letzteres<sup>170</sup>.

Urethrale SHM werden mit 86,7 % mehrheitlich in Stadium I diagnostiziert, das Stadium II umfasst 13,3 %<sup>146</sup>. Häufig ist ein lokal fortgeschrittenes Stadium mit Invasion der Nachbarorgane<sup>166</sup>. Das urethrale SHM der vorliegenden Studie ist bei ED im Stadium II.

#### 4.1.2.2 Regionärer Lymphknotenstatus

Anteilig aller SHM liegen bei ED 32,2-76,7 % in lymphknotenpositivem Status vor<sup>13,16,35,153</sup>. Diese Rate ist höher, als bei CM beobachtet<sup>28,213</sup>, für welche < 10 % Lymphknotenpositivität angegeben wird<sup>13,57</sup>. In der vorliegenden Arbeit ist die Rate mit 22,5 % erniedrigt. McLaughlin et al. führen aus, dass von allen im Stadium II diagnostizierten SHM lediglich 45,1 % einen regionären Lymphknotenbefall zeigen<sup>14</sup>. Im beobachteten Kollektiv beträgt die Rate 75 %. Lymphknotenbefall weist gegenüber direkter Ausbreitung sowie gegenüber Satelliten

und in-transit Metastasierung eine schlechtere Prognose auf <sup>2,13</sup>. In der Literatur erfolgt meist keine Differenzierung der regionären Metastasierungsmuster. Ross und Henderson vermuten, in-transit Metastasierung sei einzig bei CM vorkommend und insofern für SHM nicht prognoserelevant <sup>74</sup>. Lediglich bei 4,2 % der beobachteten Patienten werden Satelliten oder in-transit Metastasierung beschrieben, was – unter Beachtung der Herausforderung der Abgrenzung von Satelliten und Multizentrität - diese Vermutung stützt.

Im Kopf-Hals Bereich sind initial 3,8-48,3 % der SHM lymphknotenpositiv <sup>6,13,22,38,43,47,52,205,207,216</sup>. Orale SHM scheinen häufiger betroffen zu sein, als sinonasale SHM <sup>28,39,44,66,102,181,204</sup>. Letztere metastasieren - auch gegenüber sinonasalen Ca - nur infrequent in regionäre Lymphknoten <sup>52,67,182</sup>, zugunsten einer häufigeren Dissemination <sup>182</sup>. Für SHM oral Lokalisation werden Positivraten von 12 bis > 50 %, für SHM sinonasal Lokalisation von 0-32,6 % angegeben <sup>4-6,38,39,52,67,147,149-151,153-155,181,204,218</sup>. Es existieren wenige gegenläufige Studien <sup>205</sup>. Das beobachtete Kollektiv stimmt mit der genannten Häufigkeitsverteilung überein; bei 25 % oraler, sowie bei lediglich 2,9 % sinonasaler SHM liegt eine Lymphknotenmetastasierung vor. Sinonasale SHM sind bei ED häufiger disseminiert.

Innerhalb des GI-Traktes weisen ösophageal bei ED 40-80 % der SHM einen regionären Lymphknotenbefall auf <sup>10</sup>, anorektal betrifft dies 20-62 % <sup>13,145,159,220</sup>. Rektale und anale SHM zeigen divergente Metastasierungsmuster in Becken und Leiste gemäß ihrer Lymphdrainagewege <sup>74</sup>. Auffallenderweise sind im diskutierten Kollektiv alle SHM des Stadiums III, welche gleichzeitig einen Lymphknotenbefall aufweisen, gastrointestinal lokalisiert. In Ergänzung zu Tabelle 3 - 4 liegt bei 25 % oraler, sowie bei je 50 % anorektaler bzw. SHM des weiteren GI-Traktes ein positiver Lymphknotenstatus vor. 42,5 % der SHM des GI-Traktes sind lymphknotenpositiv.

Für SHM des weiblichen Genitales wird die Positivrate mit 23,0 % beziffert <sup>13</sup>. Vulvär weisen 23-87 % regionären Lymphknotenbefall auf <sup>87,162,205</sup>. Satelliten liegen in 22 % in der Studie von Ragnarsson-Olding et al. vor <sup>79</sup>. Verschraegen et al. notieren ausschließlich bei bilateralem Lymphknotenbefall auch eine Dissemination <sup>162</sup>. Zentral vulväre SHM sind vermehrt lymphknotenpositiv <sup>186</sup>. Vaginale SHM sind in 50-78,3 % <sup>163,165</sup>, penile SHM in 23 % betroffen <sup>170</sup>. An urologischer Lokalisation liegt bei 11 % der SHM ein positiver Lymphknotenstatus vor <sup>13</sup>. Bei Entsprechung der Parameter *Stadium II* sowie *regionärer Lymphknotenstatus* an genitaler und urologischer Lokalisation wird auf die Diskussion in Kapitel 4.1.2.1 verwiesen.

#### 4.1.2.3 Fernmetastasierung

Extrakutane MM metastasieren häufiger hämatogen im Vergleich zu CM <sup>20</sup>, welche in der Regel zuerst lymphogen metastasieren. Aufgrund multidirektionaler Drainagewege ist das Metastasierungsmuster von SHM wenig vorhersagbar <sup>74</sup>. Eine Dissemination kann an verschiedenen Lokalisationen manifest werden <sup>175,183</sup>; in 13,6-33 % <sup>38,44</sup> tritt eine Dissemination multipel auf. Im vorgestellten Kollektiv betrifft dies 42,9 %.

Eine pulmonale u./o. hepatische Dissemination wird regelhaft benannt <sup>4,6,7,20,22,27,37,38,43-45,52,93,105,106,111,120,121,127,130,131,144,145,147,151,153,158-160,162,165,166,168,170,172,176,182,183,187,190,206,207,218,228-230</sup>. Auch in der vorliegenden Studie wird eine Dissemination am häufigsten pulmonal, gefolgt von hepatisch, erstmanifest. Anteilig an allen dokumentierten Metastasierungen liegt eine pulmonale Lokalisation in 6,1-74 % <sup>4,7,27,38,44,52,153,160,176,187,228,230</sup> und eine hepatische Lokalisation in 8,7-42 % <sup>7,44,52,153,160,187,228,230</sup> vor. Des Weiteren werden v. a. eine Metastasierung in ZNS <sup>4,7,8,20,27,38,44,45,52,93,105,106,120,121,144,147,158-160,162,165,170,176,182,183,206,230</sup> in 14,0-27,3 % <sup>7,27,38,44,52</sup> und - konform mit der vorliegenden Arbeit – in entfernte Lymphknoten <sup>37,93,106,130,144,153,160,168,172,183,207,228,230</sup>, Skelett

4,6,7,27,44,45,52,93,105,121,127,147,151,153,158–160,165,170,176,183,187,206,228,230, sowie Kutis<sup>20,27,52,121,160,172,207</sup> berichtet. Seltener ist disseminiertes Auftreten an weiteren Lokalisationen wie (ad)renal<sup>45,121,127,144,153,158,207,230</sup>, gastrointestinal<sup>27,37,44,45,121,127,144,160,172</sup>, myokardial<sup>144</sup>, pankreatisch<sup>37,44,121</sup>, pleural<sup>121,183</sup>, sowie in Milz<sup>147,159,207</sup> und unspezifizierten Weichteilen<sup>7,27,45,145,162,207,228,230</sup>.

Eine (sub)kutane oder Lymphknotenmetastasierung impliziert bei CM eine bessere Prognose, als pulmonale oder sonstige viszerale Dissemination. Dementsprechend unterscheidet das Stagingssystem für CM die Stadien M1a-M1c<sup>2</sup>. Auch aufgrund ihres viszeralen Metastasierungsmusters wird extrakutanen MM eine schlechtere Prognose zugeschrieben, als ihren kutanen Gegenspielern<sup>20</sup>.

### 4.1.3 Histologische Merkmale

Aufgrund der in Kapitel 4.1.2 angeführten Punkte ist eine ausreichende Differenzierung innerhalb des Primärtumorstadiums bei SHM von besonderer Wichtigkeit. Zum Mikrostaging von CM werden verschiedene Parameter herangezogen. Clark-Level beschreiben die Eindringtiefe des Tumors in Bezug auf den Aufbau der Dermis<sup>231</sup>. Chung et al. modifizierten diese Einteilung für SHM der Vagina und Vulva. Die Tumordicke wurde in Abstände bestehend aus Millimetern (mm) unterteilt, welche den Clark-Leveln gegenüber gestellt wurden (Level I intraepithelial; Level II  $\leq 1$  mm; Level III 1-2 mm, Level IV  $\geq 2$  mm Eindringtiefe, Level V Penetration subkutanen Fettgewebes)<sup>111</sup>. Im aktuellen Stagingssystem für CM hat die Einteilung nach Clark im Vergleich zur Vorgängerversion an Bedeutung verloren. Sie wird lediglich bei Tumoren des Stadiums T1 in Ergänzung der Parameter Ulzerationsstatus sowie Mitoseindex zur Subklassifizierung herangezogen. Zudem existiert die Einteilung der Tumordicke nach Breslow<sup>232</sup>. Diese beschreibt die Tumordicke ausgehend von der maximalen Infiltrationstiefe bis zum epidermalen Stratum granulosum bzw. einer



Ulzerationsbasis<sup>78</sup>. T-Stadien des Staging-Systems für CM werden primär durch die Tumordicke nach Breslow definiert [Anhang 1].

Sowohl Clark-Level<sup>9,15,16,20,39,42,45,74,107,111,130,160,162,164,188,217</sup>, als auch die Tumordicke gemäß Breslow<sup>15,16,20,42,107,130,164,214,217</sup>, sind aufgrund histologischer Eigenheiten, welche Schleimhaut - mit fehlenden histologischen Orientierungspunkten analog zur Kutis - bietet, bei SHM nicht oder eingeschränkt anwendbar. Nichtsdestotrotz findet die Angabe der Tumordicke analog Breslow in der Beschreibung von SHM breite Anwendung. Ihre prognostische Aussagekraft bleibt unklar<sup>27</sup>, wenn es auch Studien gibt, die eine solche aufzeigen<sup>28,38,82,111,123,148,151,156,160,162,170,184,186,215</sup>. Da die Tumordicke analog Breslow unabhängiger von histologischen Orientierungspunkten ist, was eine bessere Reproduzierbarkeit erlaubt<sup>78</sup>, sowie mit der Invasions-tiefe korreliert<sup>27,162</sup>, wird ihre Anwendung - unter Nutzung des Staging-Systems für CM - befürwortet<sup>82,163,186</sup>. Kritisch angemerkt wird, dass der Parameter Ulzerationsstatus für das Mikro-staging aufgrund hoher Raten ulzerierter SHM problematisch erscheint<sup>107,214</sup>.

Prasad et al. entwickelten für SHM des Kopf-Hals-Bereichs ein Mikro-staging-System, welches auf einer mikroanatomischen Unterteilung basiert<sup>45</sup> und dessen prädiktiver Wert fraglich ist<sup>49,120,174</sup>. Seit dem Jahr 2010 ist für diese Lokalisation ein Staging-System speziell für SHM implementiert<sup>2</sup>. Der hohen Tumoraggressivität wird durch die ausschließliche Verwendung der Stadien T3 und T4 zur Primärtumorklassifizierung Rechnung getragen<sup>226,233</sup>. Gal et al. führen aus, diese Stadieneinteilung sei ähnlich der für CM, da die Tiefeninvasion Vorrang vor einer anatomisch spezifischen Lokalisation erhalte<sup>67</sup>.

#### **4.1.3.1 Tumordicke**

##### **4.1.3.1.1 Tumordicke analog Breslow**

SHM befinden sich bei ED meist in lokal fortgeschrittenem Stadium und weisen eine höhere Tumordicke als CM auf<sup>8,28,213</sup>. Dies erscheint

passend zur hohen Inzidenz einer vertikalen Wachstumsphase<sup>79</sup>. Gegenüber CSD, non-CSD sowie ALM sind SHM am dicksten<sup>33</sup>. Mey dokumentiert, trotz Beschränkung seines Kollektivs auf das Stadium I, über alle Lokalisationen hinweg nur 13,3 % aller SHM  $\leq 1$  mm dick<sup>201</sup>. Im vorgestellten Kollektiv erfüllen übereinstimmend 13,8 % der Fälle dieses Kriterium. Lediglich 36,6 % aller SHM weisen bei Omholt et al. eine Tumordicke  $< 10$  mm auf<sup>123</sup>. Der Median wird mit 3,4-5 mm angegeben<sup>33,36</sup> und ist dem der vorgestellten Arbeit mit 2,98 mm ähnlich. Die Tumordicke weist in der Regel eine hohe Streuung von 0,2-40 mm auf<sup>27,37,45,50,82,119,144,146,160,162,166,174,185,201,207,209</sup>, passend zur diskutierten Arbeit mit 0,1-30 mm. Im Vergleich der Hauptlokalisationen beschreibt Mey übereinstimmend mit der vorliegenden Studie abfallende Mittelwerte von SHM des GI-Traktes über sinonasale hin zu genitalen SHM<sup>201</sup>.

Für das vorgestellte Gesamtkollektiv besteht eine signifikante Assoziation zwischen Tumordicke und Stadieneinteilung; insbesondere unterscheidet sich die Tumordicke signifikant zwischen den Stadien I und II, sowie die gruppierte Tumordicke T1 + T2 vs. T3 + T4 sehr signifikant zwischen den Stadien I-III. Veröffentlichungen in Bezug auf verschiedene Unterlokalisationen beschreiben ähnliches, wenn auch teils ohne Signifikanzprüfung<sup>78,148,160</sup>. Phillips et al. nennen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumordicke und Lymphknotenstatus bei ED<sup>186</sup>; ebenso wird eine signifikante Korrelation zu Angioinvasion beschrieben. Letztere kann Hinweis auf okkulte Mikrometastasierung und somit Indikator für Dissemination - auch in klinisch und histologisch dem Stadium I entsprechenden SHM - sein<sup>215</sup>. Zudem existiert ein Zusammenhang zwischen Tumordicke und positivem Ulzerationsstatus [Kapitel 4.1.3.2], wie für CM bekannt<sup>178</sup>.

Für SHM des Kopf-Hals-Bereichs beträgt der Median im Durchschnitt 3,6 mm<sup>27,45,207</sup>. Mittelwerte werden mit 4,2 mm<sup>201</sup> und 6,2 mm<sup>174</sup> angegeben<sup>174</sup>. Sinonasale SHM werden im Median mit 8 mm Dicke diagnostiziert<sup>184</sup>; ähnlich dem Median von 6,04 mm im präsentierten

Kollektiv. Mey beschreibt für SHM des Stadiums I eine durchschnittliche Tumordicke von 4,4 mm<sup>201</sup>; einen deutlich niedrigeren Wert geben Thompson et al. mit 0,72 mm an<sup>107</sup>.

SHM oralen Lokalisation werden mehrheitlich < 4 mm dick beschrieben<sup>8,18</sup>; Mey gibt durchschnittlich 3,9 mm an<sup>201</sup>. Dies ist konform mit den vorgestellten Ergebnissen. Die mediane und durchschnittliche Tumordicke sind mit 2,9 mm und 2,6 mm etwas geringer; es liegt jedoch kein Fall mit Dicke > 4 mm vor. Demgegenüber äußern Batsakis und Suarez, bereits im Stadium I seien 70 % der SHM > 4 mm dick<sup>28</sup>. Ähnliches beschreiben Hicks und Flaitz; sowohl in Stadium I, als auch in Stadium II überwiegen SHM ≥ 4 mm Dicke, ihr Anteil steige von Stadium I mit 70 % auf 83 % innerhalb des Stadiums II<sup>78</sup>. Wie auch aus obigen Angaben hervorgeht, sind sinonasale SHM bei ED dicker, als orale SHM<sup>44,201</sup>; dies gilt ebenfalls für das vorgestellte Kollektiv.

Für den GI-Trakt fassen Wanebo et al. zusammen, eine Minderheit der SHM sei < 2 mm dick<sup>82</sup>. Bei häufigem Fehlen einer Tiefeninfiltrationsangabe<sup>93</sup> werden Durchschnittswerte mit 5,5 mm<sup>201</sup>, 10,2 mm<sup>159</sup> und 15,9 mm<sup>119</sup> angegeben bei medianer Tumordicke von 6,5-12 mm<sup>159,220</sup>. Der Median des vorgestellten Kollektivs ist mit 5,3 mm geringer; Durchschnittswerte sind mit den Literaturangaben konform. (Ano)rektale sind signifikant dicker, als anale SHM<sup>220</sup>.

Bei ED beträgt die Tumordicke von SHM des weiblichen Genitales überwiegend > 2 mm<sup>160</sup>, womit das präsentierte Kollektiv übereinstimmt. Mittelwerte werden mit 3,4 mm<sup>160</sup> sowie 4,2 mm<sup>37</sup> benannt; der Durchschnittswert der vorgestellten Untersuchung liegt exakt mittig. Ein Zusammenhang zwischen Tumordicke > 1,5 mm und Vorliegen des höheren Stadiums II wird benannt<sup>160</sup>. Vulväre werden weniger heterogen beschrieben, als SHM anderer Lokalisationen. Durchschnittlich beträgt die Tumordicke zwischen 1,4-3,2 mm<sup>50,109,144,162,201</sup>. Medianwerte werden mit 1,5 mm<sup>144</sup> und 4,4 mm<sup>162</sup> angegeben. Das vorgestellte Kollektiv weist keine größeren Abwei-

chungen von den genannten Kennzahlen auf. Annähernd 50 % vulvärer SHM sind bei Ragnarsson-Olding et al. dicker als 4 mm, wobei in unbehaarten Arealen SHM höherer Tumordicke auftreten<sup>79</sup>. 69,8 % aller Läsionen zeigen bei Scheistroen et al. eine Dicke > 3 mm<sup>215</sup> und Raspagliesi et al. beschreiben eine hochsignifikante Assoziation zu positivem Lymphknotenstatus für Tumoren > 3 mm Dicke<sup>148</sup>. Vaginale SHM weisen im Vergleich zu vulvären und penilen SHM eine höhere Tumordicke auf<sup>201</sup>; konform zur vorliegenden Arbeit. Ähnliche Werte von mindestens > 3-5 mm Dicke, in welcher sich vaginale SHM bei ED meist befinden, werden genannt<sup>134,161,185</sup>. In der vorgestellten Studie sind 87,5 % aller vaginalen SHM > 4 mm dick. Durchschnittswerte liegen, konform zur vorliegenden Studie, zwischen 6,3-12,2 mm<sup>134,185,201,209</sup>. Für SHM des Penis wird eine durchschnittliche Tumordicke von 3,2 mm beschrieben<sup>201</sup>. Im vorgestellten Kollektiv sind sowohl Median als auch Durchschnittswerte etwas niedriger. Urethrale SHM sind durchschnittlich 5,7-6,1 mm dick<sup>146,166</sup>.

### 4.1.3.1.2 T-Stadieneinteilung der Tumordicke

In der Literatur sind Angaben zur T-Stadieneinteilung spärlich; nur selten ermöglichen es veröffentlichte Daten, selbst eine Zuordnung durchzuführen [Tabelle 4 - 1].

Mit Ausnahme der Veröffentlichungen von Benlyazid et al., Shah et al. und Phillips et al. lässt sich, wie auch im analysierten Kollektiv, im Gesamten sowie an den jeweiligen Unterlokalisationen ein Überwiegen der Summe der Häufigkeiten von T3 + T4 gegenüber der Summe aus T1 + T2 beobachten. Am ausgeprägtesten sind Unterschiede, konform zum vorgestellten Kollektiv, im Sinonasal- und GI-Bereich. Geringer, bis zur Umkehrung, sind sie bei Phillips et al. im Urogenitalbereich. Im beobachteten Kollektiv überwiegt für vulväre SHM ebenfalls die Summe aus T1 + T2 diejenige aus T3 + T4. In der vorliegenden Arbeit erweist sich die (gruppierte) T-Stadieneinteilung

sowohl uni-, als auch multivariat bezüglich LPFS, DMFS, sowie OS als (tendenziell) prognostisch wirksam.

**Tabelle 4 - 1. Histologische Merkmale - T-Stadieneinteilung der Tumordicke im Literaturvergleich**

mm=Millimeter; n=Anzahl; (%)=Prozent; ≤ kleiner gleich; > größer; ≈ ungefähr; +=Plus  
 \*<sup>1</sup> Kollektiv umfasst ausschließlich SHM des Stadiums I; \*<sup>2</sup> mindestens > 1 mm; \*<sup>3</sup> mindestens > 2 mm; \*<sup>4</sup> ≥ 4 mm

Referenz	Lokalisation	T-Stadium n (%)			
		1 ≤ 1 mm	2 1,01-2 mm	3 2,01-4 mm	4 > 4 mm
		T1 + T2		T3 + T4	
201*1	alle	12 (13,3)	18 (20,0)	27 (30,0)	33 (36,7)
216	Kopf-Hals	73 (68,2)		34 (31,8)	
5	Kopf-Hals	32 (76,2)		10* <sup>2</sup> (23,8)	
201*1	sinonasal			5 (62,5)	3 (37,5)
201*1	oral	4 (23,5)		8 (47,1)	5 (29,4)
159	Rektum/Analkanal			1 (5,9)	16 (94,1)
119	Rektum/Analkanal			1 (4,5)	21 (95,5)
201*1	Rektum/Analkanal	2 (11,8)	2 (11,8)	5 (29,4)	8 (47,1)
220	Rektum/Analkanal	2 (2,4)	2 (2,4)	15 (18,3)	63 (76,8)
201*1	Vulva	8 (23,5)	9 (26,5)	7 (20,6)	10 (29,4)
111	Vulva	8 (24,2)	5 (15,2)	20* <sup>3</sup> (60,6)	
186	Vulva	27 (38,6)	12 (17,1)	17 (24,3)	14 (20,0)
79	Vulva			(≈ 50)* <sup>4</sup>	
201*1	Vagina	1 (20,0)		1 (20,0)	3 (60,0)
201*1	Penis	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)	4 (44,4)

#### 4.1.3.2 Ulzeration

Die Rate ulzerierter SHM ist im Gesamten hoch; genannt werden 88,7 % sowie 73 %<sup>35,123</sup>. Dies ist höher, als im beobachteten Kollektiv mit 41,3 %. Ein Zusammenhang von Tumordicke und Ulzerationsstatus wird bemerkt<sup>36,109,189</sup>, konform mit signifikanter Korrelation steigenden T-Stadiums und positivem Ulzerationsstatus der vorliegenden Arbeit. Ab Tumordicke > 1 mm sind bei Wechter et al. 50 %, ab Dicke > 4 mm 100 % aller SHM ulzeriert<sup>109</sup>. Die vorliegende

Studie ermittelt 56,5 % bzw. 80 %. Der Zusammenhang zwischen Stadiumeinteilung und Ulzerationsstatus ist grenzwertig signifikant; nach bestem Wissen fehlen Vergleichsdaten. Die prognostische Vorhersagekraft einer Ulzeration kann in SHM aufgrund generell größeren Tumorstadiums sowie schlechter Prognose unterschätzt werden <sup>82</sup>. Univariat zeigt sich für das vorgestellte Kollektiv eine negativ prognostische Vorhersagekraft einer Ulzeration für das DMFS.

Angaben zu SHM des GI-Traktes sind mit 25-100 % breit gestreut <sup>8,82,83,119,159,190,218</sup>. Der ermittelte Wert von 50 % liegt innerhalb. Für orale SHM werden Raten von 100 % angegeben <sup>8,190</sup>. Widersprechend finden Soman und Sirsat lediglich 37,5 % ulzerierter SHM <sup>218</sup>. Mit 46,2 % befindet sich das vorliegende Kollektiv mittig. Über ösophageale SHM sind getätigte Aussagen uneinheitlich; von *endoskopisch selten positivem Ulzerationsstatus* <sup>10</sup> bis *häufige Ulzeration* <sup>21</sup>. Die Angabe von ungefähr 25 % <sup>83</sup> liegt am unteren Ende der Angaben für SHM des GI-Traktes. Angaben anorektaler SHM sind mit 29,4-100 % <sup>82,119,159,220</sup> breit gestreut. Die errechnete Rate liegt mit 52 % mittig.

Für den Kopf-Hals-Bereich sind Angaben mit 30,8-74 % geringer gestreut <sup>7,27,41,174</sup>. Im vorliegenden Kollektiv sind übereinstimmend 34,0 % ulzeriert. Sinonasale SHM werden zu 60-84 % als ulzeriert benannt <sup>44,184</sup> und somit meist niedriger, als orale SHM. Mit 29,4 % sind vorliegend weniger sinonasale SHM ulzeriert, als die Literatur angibt. Die Annahme, dass SHM sinonasaler Lokalisation seltener ulzeriert vorliegen, als oral mit 46,2 %, findet Bestätigung.

Für SHM des Urogenitalbereichs wird eine Ulzerationsrate von lediglich 28,8 % angegeben <sup>170</sup>. Die errechnete Rate ist mit 41,7 % höher. Für das weibliche Genitale (SHM der Vulva und Vagina) werden 46-79 % angegeben <sup>109,134,148,160,185,215</sup>. Die untersuchte Population bietet mit 39,3 % einen gering niedrigeren Ulzerationsstatus. Ragnarsson-Olding et al. befinden vulväre SHM für *üblich ulzeriert*, benennen jedoch mit 91,1 % eine Dominanz unbehaarter Areale <sup>79</sup>.

Vaginal schildern Gupta et al. eine Differenz zwischen Makroskopie Histologie mit Raten von 7,7 % vs. 96,2 % <sup>165</sup>; Petru et al. nennen 78,6 % ulzerierte SHM <sup>185</sup>. Penile SHM imponieren in der vorliegenden Studie zu 60 %, urethrale SHM zu 73,3 % ulzeriert <sup>146</sup>.

#### 4.1.4 Therapiemodalitäten

Modalitäten umfassen chirurgische Ansätze sowie Radio-, Chemo- und Immunotherapie - in Einzel- oder Kombinationsbehandlung <sup>188</sup>, bei undefinierter idealer multimodaler Therapie <sup>234</sup>. Conley äußert, keine Option sei die perfekte Antwort auf SHM, aber jede anwendbar <sup>3</sup>. Leitlinien sind nicht etabliert <sup>20,37,45,50,67,74,126,130,162,185,189,235</sup> und die Studienlage wird als dürftig beschrieben <sup>19,21,67,162,184,234</sup>. Einschlusskriterien sowie Therapieansätze sind inhomogen und infolgedessen Vergleiche und Schlussfolgerungen erschwert. Seit kurzem existiert eine Leitlinie für SHM des Kopf-Hals-Bereichs <sup>102</sup>.

##### 4.1.4.1 Lokale Therapieverfahren

###### 4.1.4.1.1 Chirurgische Therapie

Primäre Behandlung lokoregionärer SHM ist die chirurgische Resektion <sup>5,7-9,13,15,18,19,21,22,27,31,32,36,38,40,42,44,45,47,49,53,54,63,67,74,93,95,105-107,134,146,149,152,154,156,158,160,161,164,168,174,175,183,184,186,188,204,206,216,217,220,235,236</sup>, konform zur vorgestellten Studie, in welcher 96,7 % der Patienten primär chirurgisch behandelt werden. Abhängig von Lokalisation und Ausbreitung ist ein spezifisches und abgestuft radikales Vorgehen erforderlich <sup>67,95,181</sup>. Neben lokaler Exzision mit Resektionsrändern optimalerweise weit im Gesunden <sup>28,32,36,37,40,51,67,78,93,97,102,107,109,129,147,154,156,163,180-182,184,207-209,237</sup> werden radikale Methoden (z. B. abdominoperineale Rektumextirpation, ösophageale en-bloc Resektion, Vulv-, Vagin-, Hyster-, Zyst-, Urethrektomie) angewandt <sup>20,37,46,87,88,93,111,132,144,146,148,163,164,166,189</sup>. Ggf. findet eine Kombination mehrerer Methoden statt <sup>88</sup>. Im Kopf-

Hals-Bereich ist teils eine Knochenresektion erforderlich<sup>105,238</sup>. Sicherheitsabstände sind variabel definiert und das Optimum ungeklärt<sup>19,50,109,126,130,144,152,162–164,166,238</sup>, ggf. müssen Resektionsränder aufgrund von Satelliten weiter definiert werden<sup>158</sup>. Eine in sano Resektion kann – v. a. im Kopf-Hals-Bereich - bei anatomisch komplexen Gegebenheiten, vitalen Strukturen, sowie mikroskopisch sichtbarem Wachstum erschwert durchzuführen<sup>6–8,18,19,36,39,42–44,54,67,95,97,107,129,130,147,149,150,152,153,207,214,237</sup> und zu verifizieren sein<sup>181,216</sup>. Multiple chirurgische Behandlungen sind bei lokaler u./o. regionärer Progression notwendig und sinnvoll<sup>36</sup> zur Verlängerung der Überlebenszeit<sup>5,6,8,38,174,215</sup>. Je fortgeschrittener das Stadium, desto eher sollen palliativ chirurgische Interventionen erfolgen<sup>46,106,214</sup>.

Ob radikalere Ansätze, ggf. inkl. einer elektiven/prophylaktischen Lymphadenektomie zu verbesserter lokaler Kontrolle<sup>95,99</sup> sowie Überlebensvorteilen führen, bleibt kontrovers<sup>37,74,136,148,160,164,181,209,234</sup>. Teils werden radikale Methoden vorteilhaft bewertet<sup>4,5,22,42</sup>. Lokale und regionäre Progressionsraten scheinen vermindert<sup>21,93,166,234</sup>, jedoch lediglich eine Minderheit der Autoren beobachtet verbessertes Überleben<sup>119,209,235</sup>. Meist werden die Methoden als gleichwertig diskutiert<sup>21,36,50,57,74,82,109,144,148,162,163,186,189,215,220,234</sup>. Evtl. profitieren Patienten mit dickeren SHM von radikaleren Methoden<sup>235</sup>. Generell besteht eine Entwicklung zur Verfechtung und Anwendung konservativerer Operationsmethoden<sup>36,74,144,148,160–163,181,189,209,214,215,220</sup>. Insbesondere bei sinonasalen, jedoch auch ösophagealen SHM früher Stadien, besteht ein Trend hin zu endoskopischen Resektionsverfahren<sup>44,149,158,217,237</sup>. Für ausgesuchte Kollektive ändern sich bei sinkender Morbidität<sup>97</sup> Rezidiv- und Überlebensraten nicht signifikant<sup>97,237</sup>. Auch aufgrund generell schlechter Prognose von SHM sollte eine Radikalitätsabwägung unter Gesichtspunkten wie Patientenwillen, und Lebensqualität (Morbidität, Kosmetik, Funktion) erfolgen<sup>43,130,152,174,214,216,217</sup>. Ein primärer<sup>157</sup> oder alleinig kurativ intendierter<sup>210</sup> chirurgischer Ansatz wird unter den Aspekten der Multifokalität,



der lymphogenen sowie Mikrometastasierung kritisch beurteilt<sup>157</sup>. Insbesondere bei non in sano Resektion werden kombinierte Behandlungen empfohlen<sup>31,43,51,65,146,153,239</sup>, wenn teils auch signifikant verbesserte Überlebensraten fehlen<sup>43,107,187,204,209,220</sup>. Häufige Lokalrezidive und Dissemination betonen die Wichtigkeit adjuvanter Therapie<sup>134,151</sup>. Im vorgestellten Kollektiv besteht kein Zusammenhang zwischen Resektionsstatus sowie Durchführung einer solchen. Sie scheint vielmehr abhängig von Tumordicke und Stadieneinteilung bei ED mit häufiger Durchführung bei hohen T-Stadien lokalisierter SHM. Mehrheitlich, in 81,3 %, erfolgt eine adjuvante Monotherapie.

Die Frage der Radikalität umfasst differenziert die prognostische Aussagekraft einer in sano Resektion, den Effekt lokaler Kontrolle im Krankheitsverlauf, sowie die Wertigkeit eines negativen Lymphknotenstatus. Hohe lokale Rezidivraten sind mit instabiler Mukosa assoziiert, welche weiter anfällig für den die Karzinogenese initiierenden Faktor ist<sup>107</sup>. Lotem et al. formulieren fehlende Sicherheit vor Rezidiven, solange Mukosa vorhanden sei<sup>37</sup>. Die differenten Überlebensraten zwischen CM und SHM seien Folge eines schwer zu erreichenden negativen Resektionsstatus<sup>52</sup> und aufgrund von Multizentrität seien negative Schnittränder begrenzt aussagekräftig<sup>181</sup>. Der prognostische Einfluss einer in sano Resektion auf Progressions- sowie Überlebensraten bleibt fraglich. Es wird teils durch in sano Resektion<sup>52,153,174,207</sup> und lokale Kontrolle<sup>4,6,42,216</sup> ein Überlebensvorteil gesehen, weshalb diese als wichtig erachtet werden<sup>174</sup>, teils nicht<sup>43,44,129,188</sup>. In der vorliegenden Arbeit ist kein Zusammenhang zwischen Resektionsstatus sowie LPFS und DMFS sichtbar. Univariat besteht eine signifikante Korrelation zwischen in sano Resektion sowie Gesamtüberleben. Ob lokale Kontrolle das Überleben signifikant beeinflusst, ist letztlich unklar<sup>214</sup>; diese wird als schwacher Prädiktor für verlängertes Überleben<sup>181</sup>; als *Schlüsselfaktor*<sup>129</sup> oder *sine qua non Bedingung*<sup>42</sup> genannt. Oft werden sowohl Radikalität, als auch Resektionsstatus angesichts hoher Fernmetastasierungsraten im Verlauf<sup>134,215</sup> und ge-

nerell schlechten Überlebensraten<sup>43,44</sup> als nachrangig bewertet. Ein prognostisch positiver Einfluss freier Resektionsränder auf Rezidiv- und Überlebensraten könnte jedoch durch Dissemination maskiert werden<sup>44</sup>, da die Vermutung besteht, bei ED liege meist bereits eine Mikrometastasierung vor<sup>19,74</sup>. Konform hierzu manifestieren sich 52-85 % der Fernmetastasierungen unabhängig von einem Lokalrezidiv<sup>6,52,221</sup>; die errechnete Rate von 27,9 % ist deutlich geringer. Herausgestellt wird die Notwendigkeit lokaler Kontrolle zur Prävention einer Dissemination<sup>5,6,9,42,44,216,217</sup>, da in bis zu 73 %<sup>6</sup> – konform die vorliegende Arbeit mit 72,1 % (lokoregionäre Rezidive) - Lokalrezidive mit einer Dissemination assoziiert sind. Einer lokoregionären Progression folgt in 63,6 % innerhalb eines Jahres in median 8,3 Monaten eine solche. Jedes Lokalrezidiv birgt erneut die Gefahr einer Mikrometastasierung<sup>5</sup>. Eine Assoziation negativen Resektionsstatus bzw. lokaler Kontrolle mit besserem Überleben gilt demnach nur für nicht bereits mikrometastasierte SHM. Radikalere Operationsverfahren könnten am ehesten in sano Resektionen mit Assoziation zu verbesserten Überlebensraten<sup>234</sup> und Entfernung melanzytärer Dissemination bewirken. Bis systemische Therapieansätze gefunden sind<sup>42</sup> besteht die beste Überlebensemöglichkeit in Verhinderung von Dissemination sowie chirurgischer Entfernung von Tumorrezidiven<sup>32,42</sup>.

Eine SNB ist - im Gegensatz zu CM, bei welchen der regionäre Lymphknotenstatus einen wichtigen prognostischen Faktor früher Stadien darstellt<sup>2,214</sup> - aufgrund häufiger Dissemination unabhängig von lokoregionärer Kontrolle<sup>50,150,153,214,215,221,234</sup> in SHM bislang nicht regelhaft etabliert. Ihre Diskussion und die Forderung weiterer Erforschung stehen im Vordergrund<sup>19,53,149,152,163,166,174</sup>; es liegen wenige, jedoch erfolgversprechende Fallberichte vor<sup>97,148,163,234</sup>. Eine SNB kann, wie eine elektive/prophylaktische Lymphadenektomie, das Staging unterstützen und innerhalb eines therapeutischen Algorithmus angewandt werden<sup>35,53,97,109,144,163,170</sup>. Ob durch SNB verbesserte Prognosen möglich sind, ist jedoch noch unsicher<sup>162,170</sup>

und aufgrund limitierter Evidenz sollte die SNB bei SHM mit Bedacht eingesetzt und ebenso Schlussfolgerungen gezogen werden <sup>214</sup>.

Ob regelhaft elektive/prophylaktische <sup>36,74,144,148,149,160,161,164,166,175,182–184,186,214</sup> Lymphadenektomien durchgeführt werden sollten, ist ebenso unklar und je nach Lokalisation different. In Veröffentlichungen, welche den GI-Trakt betreffen, findet sich häufiger eine Empfehlung <sup>20,95,158,208</sup>. Überlebensraten scheinen nicht verbessert <sup>18,19,126</sup>. Die meisten Autoren präferieren eine therapeutische Lymphadenektomie <sup>9,15,18,36,74,102,144,148,164,168,170,174,182,217,238</sup>, während Tas et al. einen elektiven Modus für alle Patienten empfehlen <sup>16</sup>. Differenziert diskutiert wird eine elektive Lymphknotenextirpation für SHM des Kopf-Hals-Bereichs. Im Gesamten – mit Ausnahmen <sup>53</sup> - wird eine kritisch ablehnende Haltung deutlich <sup>4,15,42,43,54,74,107,150,172,181,204,217,238</sup>. Insbesondere gilt dies für sinonasale SHM, mit ihrem wenig ausgeprägten lymphogenen Metastasierungsmuster. Aufgrund häufiger Lymphknotenpositivität ist hingegen oral eine prophylaktische Lymphadenektomie in Betracht zu ziehen <sup>151,175,181</sup> und die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine solche, wohingegen sinonasal lediglich eine therapeutische Lymphknotenextirpation empfohlen wird <sup>102</sup>. Für SHM des weiblichen Genitales wird eine elektive/prophylaktische Extirpation, v. a. bei negativer SNB <sup>163</sup>, selten bzw. nicht als indiziert gesehen <sup>50,148,160</sup>. Morbidität und Mortalität sind zu berücksichtigen <sup>50,148</sup>.

#### 4.1.4.1.2 Radiologische Therapie

Trotz intensiver Bemühungen bleiben der Stellenwert radiologischer Verfahren, ihre Indikation, verwendete Technik und Applikationsart, Bestrahlungsregime (primär vs. adjuvant) sowie Gesamtdosen und Fraktionierung, kontrovers <sup>38,40,44,129,152,174,181,182,184,204,216,236,240</sup>. Indikationen für eine adjuvante Radiatio werden sowohl unabhängig <sup>22,40,43,53,129,188,216</sup>, als auch abhängig von Operationsresultaten, z. B. bei non in sano Resektion, unsicherem Resektionsstatus, sowie schmalen Absetzungsrändern gesehen <sup>9,18,21,38,43,99,161,164,181,207,236</sup>.

Fallzahlen radiotherapeutischer Behandlung sind steigend <sup>13</sup>. Die Leitlinie für SHM des Kopf-Hals-Bereichs empfiehlt für SHM oraler, inkl. laryngealer und pharyngealer Lokalisation, als auch sinonasale SHM ab Stadium III eine solche dringlich in Betracht zu ziehen; ab Stadium IVa existiert eine regelhafte Empfehlung <sup>102</sup>. Weitere Indikationen umfassen Multizentrität, positiven Lymphknotenstatus, extranodales Wachstum, Vorhandensein negativer Prognoseindikatoren, sowie Prävention von Lokalrezidiven <sup>18,161,164,175,181</sup>. Eine primäre Radiatio wird z. B. bei großen, lokal inoperablen SHM, palliativ, bei nicht operationsfähigen Patienten bzw. angesichts des generell höheren Patientenalters, sowie für Patienten empfohlen, welche einer Operation nicht zustimmen <sup>9,40,44,53,87,107,134,158,164,175,183,204,206,209,221,225,236,239</sup>.

Mittels adjuvanter Radiatio wird teils verbessertes krankheitsfreies u./o. Gesamtüberleben <sup>129,149</sup>, mehrheitlich jedoch kein positiver Effekt berichtet <sup>38,43,44,49,52,67,99,107,151,152,184,188,203–205,207,216</sup>. Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren beträgt 28-40 % <sup>38,40,53,99,151</sup>. Ebenso uneinheitliche Ergebnisse liegen für lokale u./o. regionäre Kontrolle vor, welche sowohl verbessert <sup>44,49,52,99,129,151,188,216,236</sup>, als auch unbeeinflusst <sup>38,42,44,49,188,203,204</sup> beschrieben wird. Angaben streuen mit 18-79 % weit <sup>38,40,43,53,216</sup>. Zu bedenken ist, dass lokale Kontrollraten aufgrund hoher Fernmetastasierungsraten mit konsekutivem Tod <sup>206,225</sup>, sowie dadurch bedingt hoher Rate zensierter Fälle, überschätzt werden <sup>206</sup>. Eine verminderte Dissemination wird beschrieben <sup>52</sup>, kein positiver Effekt ebenso <sup>216</sup>. Sowohl für non in sano <sup>152,225</sup>, als auch in sano erfolgte Resektion <sup>225,236</sup> bleibt ein additiv positiver Effekt unklar. Zusammenfassend scheint verbesserte lokoregionäre Kontrolle bei fehlendem oder geringem Einfluss auf das Gesamtüberleben zu bestehen <sup>49,53,74,95,134,147,149,175,225,234</sup>. Analog der Diskussion um die Wertigkeit freier Schnittränder sowie lokale chirurgische Kontrolle [Kapitel 4.1.4.1.1] wird vermutet, positive Effekte seien kupiert <sup>52,175</sup>. Vorteile würden zudem durch einen Selektionsbias (z. B. große, inoperable SHM fortgeschrittener Stadien, nicht radikaler

Operationsansatz, non in sano Resektion, positiver Lymphknotenstatus, Rezidive) sowie retrospektive Studien mit z. B. veränderten technischen Voraussetzungen<sup>38,49,52,67,99,151,151,181,184,188,205,206,216</sup> unterschätzt<sup>97</sup>. Eine adjuvante Radiatio kann insofern hilfreich sein<sup>239</sup>, zu verbesserten Überlebensraten führen<sup>99,184,236</sup> und angenommen werden, auch Patienten früher Tumorstadien profitierten von einer solchen Behandlung<sup>216</sup>. Angesichts veränderter Behandlungsprotokolle und technischer Fortschritte, einhergehend mit über Jahrzehnten unverbesserten Erfolgsraten scheint jedoch wahrscheinlich, dass dies letztlich einer aggressiven Biologie von SHM geschuldet ist<sup>43</sup>.

Ergebnisse primärer Radiotherapien sind durch wenige Veröffentlichungen untermauert<sup>9,34,43,53,131,134,184,187,188,206,221,236,239</sup>. Nach Ablauf eines dreijährigen Intervalls betragen lokale Kontrollraten 49 %<sup>206</sup>, nach fünf Jahren 13-84 %<sup>43,53,221</sup>. Für operative Verfahren sind annähernd 50 % beschrieben<sup>221</sup>. Problematisch bleibt das Langzeitüberleben, mit nach fünf Jahren 17,9-66,6 %<sup>9,34,131,187,206,221,236,239</sup>. Einige Autoren halten eine alleinige Radiatio für ineffektiv<sup>134,184,187,188</sup>, andere anwendbar<sup>131,206</sup>.

Der Einfluss diverser Fraktionierungsschemata bleibt unklar<sup>206</sup>. Einerseits besteht verbesserte lokoregionäre Kontrolle u./o. verbessertes Überleben unter Hypofraktionierung sowie hoher biologischer Äquivalenzdosis<sup>240</sup>; dabei sind Vorteile bei ausschließlicher Radiatio deutlicher<sup>236</sup>. Andererseits existieren gleichwertige oder erfolgreichere Behandlungen unter konventionellem Regime<sup>44,217</sup>. Mehrere Autoren verweisen auf den fehlenden Überlebensunterschied zwischen konventionellem Standardregime und hypofraktioniertem Regime einer prospektiven Studie bei Patienten mit CM<sup>53,216,221,236</sup>. Es komme v. a. auf die Gesamtdosis an<sup>206</sup>; > 50 bzw. > 65 Gray werden höhere Überlebensraten beschrieben<sup>44,151</sup>. Die hohe Radiotoxizität, v. a. in der Kopf-Hals-Region, muss unabhängig vom Bestrahlungsmodus, berücksichtigt werden<sup>152</sup>. Insbesondere sind das bei hypofraktioniertem Regime erhöhte Risiko der Schädigung von

Normalgewebe sowie die Spättoxizität speziell von optischen und zentralnervösen Strukturen zu bedenken<sup>40,216,236</sup>, sodass für den sinonasalen Bereich konventionelle – oder bei Bestrahlung des visuellen Systems gar hyperfraktionierte – Regime präferiert werden<sup>53,99,225</sup>. Auch die Bestrahlung mittels Protonen wird als risikoärmer empfohlen<sup>225</sup>. Aufgrund nötiger längerer Therapiepausen besteht bei Hypofraktionierung ein erhöhtes Risiko der Tumorrepopulation<sup>216</sup> bei geringerem Risiko subletaler Tumorzellschädigung<sup>236</sup>. Risiken sind aufgrund höherer Bestrahlungsdosen ggf. bei primärer Radiatio höher<sup>53,175</sup>. Die Radiosensitivität humaner MM *in vitro* differiert<sup>151,206,236</sup> und liegt für ungefähr ein Drittel der Kulturen im Vergleich zu Ca niedriger. Dies könnte teils geringe Ansprechraten *in vivo* erklären<sup>206</sup>. Die Anwendung neuer Techniken wie hochlinearem Energietransfer, z. B. mittels Neutronen und Protonen, Bestrahlung mit Schwerionen, z. B. Kohlenstoff, sowie intensitätsmodulierte Bestrahlungsansätze<sup>40,48,221,236</sup> liefert Hinweise auf verbesserte Therapieergebnisse.

Ob eine elektive Lymphknotenradiatio durchgeführt werden sollte<sup>48</sup> und Vorteile gegenüber elektiver Extirpation bietet<sup>236</sup>, fordert weitere Forschung. Für orale<sup>151,175</sup> und pharyngeale SHM<sup>175</sup> wird empfohlen, eine dieser Maßnahmen zu treffen, für sinonasale SHM gilt dies nicht<sup>206</sup>. Eine Lymphknotenradiatio für alle SHM des Kopf-Hals-Bereichs wird gefordert<sup>53</sup> und eine Indikation aufgrund des hohen Risikos okkulten Metastasierung gestellt<sup>225</sup>. Therapeutisch sind chirurgische Maßnahmen allein<sup>131</sup> oder, abhängig vom Befall<sup>36</sup>, eine chirurgisch-radiologische Kombinationstherapie, am erfolgversprechendsten<sup>9,131</sup>.

#### 4.1.4.2 Systemische Therapieverfahren

Eine hohe Anzahl von Lokalrezidiven und Dissemination - welche letztlich das Überleben bestimmt<sup>38</sup> – unterstreichen die Notwendigkeit systemischer Therapieansätze<sup>38,111,153,214,236</sup>, ohne welche Überlebensraten beschränkt bleiben<sup>38,107</sup> und welche ggf. bei SHM früher angewandt werden sollten<sup>221</sup>. Unvermögen, die genetische

Tumorheterogenität zu erfassen, mag teils die Schwierigkeit bedingen, effektive Therapien auszumachen<sup>177</sup>. Bislang existiert keine Standardtherapie für SHM<sup>97,228,230</sup> und höherwertige Studien stehen aus<sup>15,19,207,214,236</sup>. Beobachtungen finden an kleinen Kollektiven statt oder beruhen auf Fallberichten, was nebst Behandlungsheterogenität und Kombinationstherapien eine Evaluation erschwert<sup>6,15,40,93,163,183,228,230</sup>. Chemo- und Immuntherapien sind von Erfahrungen in der CM-Behandlung abgeleitet<sup>19,38,93,135,136,163,175,181,182</sup>. Aufgrund geringer Fallzahlen ist unwahrscheinlich, dass Studien, welche systemisch adjuvante Therapien für SHM untersuchen, Fortschritte erzielen<sup>175</sup>, sowie die Wirksamkeit der von CM abgeleiteten Schemata für SHM zu belegen<sup>10</sup>. Der Effekt systemischer Therapie für SHM bleibt fraglich<sup>47,182,183,236,240</sup>. Der Nachweis korrelierender Agentieneffekte zwischen CM und SHM ist ausstehend<sup>99</sup>, wenn auch teils vergleichbare Ansprech- und Überlebensraten berichtet werden<sup>98,228</sup>. Ergebnisse adjuvanter u./o. palliativer Ansätze sind bislang ineffektiv und frustrierend<sup>10,22,52,153,177,182,230,236</sup>. Weder lokoregionäre Kontrolle<sup>188</sup> noch Überlebensraten<sup>44,54,99,107,135,151,188</sup> scheinen verbessert. Einige Autoren sehen keine Indikation für eine routinemäßige adjuvante systemische Therapie<sup>170,214</sup>, andere schlagen systemische Ansätze aufgrund hoher Rezidiv- und Progressionsraten<sup>53,99,153</sup>, bzw. aufgrund des generellen Hochrisikostatus<sup>74</sup> in adjuvanter, postoperativem Regime vor<sup>53,126,185</sup>. Owens et al. bedenken, dass – trotz fehlendem Überlebensvorteil in der Studie der Autoren – systemische Ansätze eine Bedeutung aufweisen, da mittels initial adjuvanter Anwendung verbesserte lokale Kontrolle möglich sei<sup>99</sup>. Von weiteren Autoren wird die Anwendung in palliativem Setting präferiert<sup>9,126,182,228</sup>. Neoadjuvante Therapien bei großen Primärtumoren sowie ausgeprägtem lokoregionärem Befund könnten eine bessere Operabilität ermöglichen<sup>74,228,230</sup>. Die Leitlinie für SHM des Kopf-Hals-Bereichs benennt keine adjuvante systemische Therapie und empfiehlt einen systemischen Ansatz erst im

Stadium IV <sup>102</sup>. Piura fordert die Erwägung einer Bio- oder Chemotherapie ab Stadium III <sup>163</sup>, wohingegen bei CM ab Stadium IIa eine adjuvante Interferontherapie offeriert werden soll <sup>241</sup>. Studieneinschluss ist in disseminiertem Stadium eine akzeptierte Standardbehandlung <sup>19</sup>; Manolidis und Donald empfehlen, eine Chemotherapie ausschließlich unter Studienbedingungen durchzuführen <sup>6</sup>.

### 4.1.4.2.1 Chemotherapie

Systemische Applikation von Dacarbazin scheint erfolgversprechend und gilt mit Ansprechraten von 14-25 % als Mittel der Wahl <sup>54,144,164</sup>, wenn auch neuere, größere Studien geringere Raten von 7-14 % <sup>19</sup>, sowie 5-12 % für aktuelle Phase III Studien nennen <sup>241</sup>. Daneben werden (neo)adjuvant weitere alkylierende Agentien wie Temozolomid oder der Nitrosoharnstoff Carmustin eingesetzt. Spindelzellgifte, z. B. Vincristin und Vinblastin, Platinanaloga wie Cisplatin sowie weitere Substanzen in einer Vielzahl von Kombinationen werden verabreicht <sup>38,54,98,114,230</sup>. In randomisierten klinischen Studien – überwiegend an CM - wurden Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Vindesin, Detorubicin und Fotemustin als Einzelsubstanzen untersucht. Für keine der Substanzen zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. In Phase III Studien waren Temozolomid und Dacarbazin äquivalent wirksam, und in einer Phase III Studie war Fotemustin hinsichtlich Überleben und Ansprechen Dacarbazin gleichwertig <sup>241</sup>. Dacarbazinbasierte Therapien zeigen für SHM gegenüber CM keine signifikanten Unterschiede der Ansprechraten <sup>98</sup>; virtuell ergeben sich durch Applikation von Dacarbazin in Kombination mit jeglichen weiteren Chemotherapeutika Ansprechraten von 10-55 % <sup>190</sup>. Schlussfolgerungen sind schwer zu tätigen <sup>6,190,214</sup> und die Diskussion bleibt kontrovers <sup>164</sup>. Shiga et al. beschreiben die Ineffektivität von Chemotherapie als ausschließlichen Therapieansatz; zudem einen ausstehenden additiven Effekt in Kombination mit chirurgischer Therapie u./o. Radiatio <sup>187</sup>. Fehlende Zusatzeffekte nennen



weiteren Autoren<sup>38,203</sup>. Teils führt eine adjuvante Chemotherapie zu Tumorremission<sup>152</sup>, teils nicht<sup>4</sup> und bestenfalls wird ein transientes, kurzanhaltendes Ansprechen erreicht<sup>6</sup>. Überlebensraten sind uneinflusst<sup>9,44,54,151–153,174,214</sup> und lediglich 1-2 % der Patienten erreichen eine Langzeitremission<sup>144,214</sup>. Vielversprechendere Ergebnisse nennen für anorektale und urogenitale SHM einen Trend zu verbessertem Gesamtüberleben<sup>153</sup>. Lian et al. berichten als Resultat einer randomisierten Phase II Studie signifikant verbessertes rezidivfreies sowie Gesamtüberleben durch adjuvante Applikation von Temozolomid plus Cisplatin gegenüber Hochdosisinterferontherapie – Resultaten in der CM-Behandlung widersprechend. Gegenüber Beobachtung zeigen beide Therapien für die Endpunkte Rezidivfreiheit sowie Gesamtüberleben einen signifikanten Effekt<sup>242</sup>. Auch Ahn et al. schildern mit adjuvanter Chemotherapie uni- und multivariat ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben sowie multivariat signifikant reduzierte lokoregionäre und systemische Rezidivraten<sup>114</sup>. Zusammenfassend besteht ein begrenzter Einfluss<sup>67</sup>, ineffektive und enttäuschende Resultate<sup>4,6,18,46,74,88,210,237</sup>, sowie fehlende präventive Wirksamkeit bezüglich eines disseminierten Verlaufs. Es könnte jedoch ein Nutzen in nicht fernmetastasierten Stadien bestehen<sup>74</sup>.

#### **4.1.4.2 Immuno- bzw. Biotherapie**

Unter Immuno- bzw. Biotherapie sind Therapien zu subsumieren, welche immunkompetente Zellen zur Tumorabwehr aktivieren. Früh wurden immunotherapeutische Verfahren als wichtige Behandlungsmodalitäten angesehen und Langzeitüberleben einem kompetenten Immunsystem – bei mangelndem Wissen des genauen Mechanismus<sup>38</sup> - zugeschrieben<sup>4</sup>. Unberechenbares Tumorverhalten, gezeichnet durch stark differierende Verläufe<sup>9,203</sup>, scheint von einer individuellen Wirt-Tumor-Interaktion abhängig<sup>203</sup>. Späte Dissemination spricht für eine langjährige immunologische Kontrolle<sup>107,150</sup>, wohingegen die häufig fehlende lymphoide Reaktion Hinweis auf eine reduzierte Im-

munreaktion sein kann <sup>39</sup>. Therapeutisch eingesetzt werden Zytokine wie Interferon, v. a. IFN- $\alpha$ <sup>27</sup>, IL2<sup>28</sup> sowie weitere Interleukine, CSF2<sup>29</sup>, TNF<sup>30</sup>, melanomspezifische Vakzine und weitere immunmodulatorische Substanzen, z. B. Cimetidin <sup>32,54,97,144,147,160,168,188,230,236,243,244</sup>. Behandlung mit IFN- $\alpha$ <sup>27</sup> ergibt bei CM Ansprechraten von 15-20 % <sup>243</sup>. In adjuvantem Setting verbessert IFN- $\alpha$ <sup>27</sup> das rezidivfreie <sup>243</sup> bei fehlender Wirksamkeit bezüglich des Gesamtüberlebens. Auch IL2<sup>28</sup> erzielt keine verbesserte Lebenserwartung <sup>147</sup>. Durch Hochdosisbehandlung mittels IFN- $\alpha$ <sup>27</sup> werden krankheitsfreie, sowie geringer, Gesamtüberlebensraten verbessert <sup>242,243</sup>, wobei Effekte innerhalb eines Zehnjahreszeitraums rückläufig <sup>243</sup> und die rezidivfreie Zeit gegenüber CM vermindert scheinen <sup>242</sup>. Vermehrtes Ansprechen auf IFN- $\alpha$ <sup>27</sup> von Patienten mit nichtviszeralen Metastasen kann größere Effekte auf Mikrometastasierung bedeuten <sup>245</sup>. Zudem scheinen Patienten mit nodaler Mikrometastasierung sowie ulzerierten Tumoren von pegyliertem IFN- $\alpha$ <sup>27</sup> und Niedrigdosisregimen überproportional zu profitieren <sup>243</sup>. Da beide Merkmale mit SHM assoziiert sind, könnte eine Extrapolation getätigter Aussagen erfolgen, auch wenn überwiegend an CM durchgeführte Metaanalysen keinen signifikanten Unterschied der Interferontherapieschemata zeigen <sup>241</sup>. Fallberichte schildern Tumorregression nach lokaler Infiltration immunmodulatorischer Substanzen <sup>244</sup>.

Immunotherapeutische Ansätze mittels Vakzinen sind wenig erfolgreich <sup>160,243</sup>. Es kommen auf melanomspezifischen Peptiden

---

<sup>27</sup> Interferon, alpha

<sup>28</sup> Interleukin 2

<sup>29</sup> colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)

<sup>30</sup> tumor necrosis factor

beruhende (z. B. MLANA<sup>31</sup>, PMEL<sup>32</sup>, TYR<sup>33</sup>), sowie unspezifische Vakzine (z. B. BCG<sup>34</sup>, MAGEA3<sup>35</sup>) zum Einsatz<sup>243</sup>.

Immunologisch wirksame Substanzen werden mit Chemotherapeutika kombiniert<sup>97,168,210,214,243</sup>. Biochemotherapeutisch werden bei CM gegenüber ausschließlicher Chemotherapie verbesserte Ansprechraten<sup>54,97,214,243</sup> von 40-60 %<sup>230</sup>, sowie verminderte Progressionsraten<sup>243</sup> erreicht. Überlebensvorteile sind unsicher<sup>97,241</sup>. Harting und Kim nennen für Biochemotherapie vulvovaginaler SHM 36 % Ansprechen<sup>228</sup>, Bartell et al. für SHM des Kopf-Hals-Bereichs 47 %; in 27 % komplettes Ansprechen<sup>230</sup>. Generell, jedoch v. a. bei metachroner Applikation, sind toxische Nebenwirkungen erhöht<sup>19,54,214,243</sup>. In Zusammenschau mit unsicheren Überlebensvorteilen wird in der aktuellen Leitlinie für CM eine Kombinationstherapie, bestehend aus Polychemotherapie sowie IFN- $\alpha$ <sup>36</sup> sowie IL2<sup>37</sup> nicht empfohlen<sup>241</sup>.

#### 4.1.4.2.3 Zielgerichtete Therapie

Molekulare Zielstrukturen einer *targeted therapy* umfassen Signaltransduktionskaskaden, Onkogene, Wachstumsfaktoren, sowie deren Rezeptoren<sup>7</sup>. Mutationen in Signaltransduktionsproteinen haben Effekte auf diverse nachfolgende Signalwege<sup>115,246</sup>; somit lassen sich sekundäre Therapieziele für eine *multitargeted therapy* ableiten<sup>246</sup>.

SHM weisen genetisch differente Aberrationscharakteristika im Vergleich zu CM, v. a. non-CSD, auf [Kapitel 1.4]. *BRAF*-Mutationen, welche bei CM zusammen mit *NRAS* die am häufigsten mutierten Onkogene darstellen<sup>33</sup>, kommen selten bei SHM vor<sup>29,33,142,247</sup>. SHM zeigen, hinweisend auf genetische Instabilität und konform mit ALM,

---

<sup>31</sup> melan-A

<sup>32</sup> premelanosome protein

<sup>33</sup> tyrosinase

<sup>34</sup> Bacillus Calmette-Guérin

<sup>35</sup> melanoma antigen family A, 3

<sup>36</sup> Interferon, alpha

<sup>37</sup> Interleukin 2

vermehrt Abweichungen der Kopienanzahl innerhalb des Genoms<sup>29,33</sup>, strukturelle/chromosomale Variationen<sup>29,33,116</sup>, sowie 5-10fach erniedrigte somatische Mutationsraten<sup>29</sup>. In letzterem ähneln sie Malignomen mit unbekanntem environmentalen Mutagenen<sup>29</sup>.

Während *KIT*-Aberrationen bei SHM in der Regel nicht in Koexistenz mit *NRAS*- und *BRAF*-Mutationen vorliegen, treten *KIT*-Mutationen und -Amplifikationen zusammen auf<sup>26,123,140,142</sup>, jedoch nicht zwingend<sup>141</sup>. *KIT* ist in SHM von 9,6-39 % mutiert<sup>26,29,121,123,139-141,143,242,248-251</sup>. Dies ist seltener, als initial erwartet wurde<sup>19</sup>, jedoch häufiger als bei CM mit annähernd 4 %<sup>140</sup>. Am häufigsten sind Punktmutationen des Missence-Typs der juxtamembranen Domäne des Exons 11<sup>26,115,123,139-143,251-254</sup>. Zusätzlich sind v. a. die Kinasedomänen der Exone 13 und 17<sup>123,143,251-253</sup> mit 20 % bzw. 10 %<sup>252</sup>, sowie das Exon 18 betroffen<sup>115,139</sup>. Am häufigsten tritt mit 15-42 %<sup>123,140,142,250,252</sup> die Mutation L576P in Exon 11 auf<sup>115,251,254</sup>. Rekurrent in SHM ist zudem K642E in Exon 13<sup>26,115,140,250</sup>; in Summe bilden die beiden letztgenannten 55 % der *KIT*-Mutationen<sup>140</sup>. Der Mutationsstatus scheint unabhängig von Geschlecht, Alter, Stadium, Tumordicke sowie weiteren histologischen Parametern<sup>123,143</sup>. *KIT*-Amplifikationen liegen bei 6,3-66,7 % aller SHM vor<sup>26,123,140,141,143,250</sup>, *KIT*-Aberrationen bei 19,2-39 %<sup>26,143</sup>. Immunhistochemische Proteinexpressionsbestimmung ist eine unsichere Screeningmethode zur Genotypisierung<sup>121,123,140,143,254</sup>. Expressionsraten können auch in Wildtypen erhöht sein<sup>26</sup> und liegen bei CM und SHM vergleichbar erhöht vor<sup>26,254</sup>. Torres-Cabala et al. beschreiben die Möglichkeit der Prädiktion eines negativen Mutationsstatus, weisen weniger als 10 % der Zellen einer invasiven Tumorkomponente eine *KIT*-Expression auf<sup>251</sup>. Eine erhöhte Proteinexpression ist nicht prognostisch wirksam<sup>139,143,159</sup>, wohingegen für den Mutationsstatus Untersuchungen unterschiedlicher Signifikanz vorliegen<sup>123,143</sup>.

Anfangs wurde vermutet, *KIT* sei ein Tumorsuppressorgen<sup>138</sup> mit Expression in normalen Melanozyten, melanozytären Nävi und Tis,

welche sich im Rahmen einer Tumorprogression reduziert und in Melanomzelllinien sowie Metastasen meist herabreguliert vorliegt bzw. fehlt<sup>25,115,255</sup>. Aktuell wird erhöhte Proteinexpression v. a. in frühen Tumorgenese-stadien angenommen<sup>115,253,255</sup>, wobei auch metastasierende Formen eine Überexpression zeigen, eine Zunahme von Tis hin zu invasiven MM bekannt ist, oder keine Differenzen beobachtet werden<sup>115,139,142,251,253</sup>. Dies unterstreicht die komplexe Rolle von *KIT* in der Melanomgenese<sup>115</sup>. Letzlich ist ein Mapping von Signalkaskaden, bei veränderten Expressionsprofilen im Verlauf<sup>25</sup>, abhängig von Zeitpunkt sowie Gewebeart (*in vivo* vs. *in vitro*)<sup>255</sup>. Zudem besteht die Möglichkeit der Unterscheidung der Funktion von *KIT* zwischen Melanomsubtypen<sup>138</sup>. Differenzen des Mutationsspektrums bestehen zwischen Ethnien<sup>141</sup>, wobei geografische Unterschiede nicht genügend erforscht sind. Auffälligerweise beschreiben asiatische Studien mit wenigen Ausnahmen<sup>253</sup> deutlich erniedrigte *KIT*-Aberrationsraten<sup>124,141,143,250</sup>. Auch gibt es Differenzen in Häufigkeit und Art der Mutationen zwischen verschiedenen Lokalisationen. *KIT*-Mutationen sind vulvär vs. nonvulvär signifikant erhöht, wobei 75 % nicht der häufigsten Mutation L576P entsprechen<sup>123</sup>. Anorektal scheinen *KIT*-Mutationen häufiger, als im Kopf-Hals-Bereich<sup>123,250</sup>. Für ösophageale SHM wird ein mit 37,5 % erhöhter Anteil von *NRAS*-Mutationen anderen Spektrums, als bei CM sowie SHM anderer Lokalisationen üblich, beschrieben<sup>124</sup>. Auch vaginal zeigt sich ein auffälliges Mutationsmuster mit fehlenden *KIT*- sowie 43 % *NRAS*-Mutationen. Die Autoren werten dies als Hinweis auf eine differente Biologie<sup>123</sup>.

Imatinib und weitere Kinaseinhibitoren versagen in unselektierten Populationen<sup>138,252,254</sup>. Um Detektionsraten klinischen Ansprechens zu erhöhen scheint es notwendig, Patienten prospektiv anhand der relevanten molekularen Zielstrukturen zu identifizieren<sup>116</sup>. Die Leitlinie für CM<sup>241</sup> empfiehlt ab Stadium IIIb ein Mutationsscreening; nach *KIT*-Mutationen soll ausdrücklich nur bei den Subtypen des SHM sowie ALM gesucht werden. Ab Stadium IV soll bei inhibitor sensitiver

Mutation die Therapieoption mittels Tyrosinkinaseinhibitor geprüft werden. Über Imatinib liegen die überzeugendsten Daten im Vergleich mit anderen Tyrosinkinaseinhibitoren vor <sup>152</sup>. Partielles oder komplettes Ansprechen wird berichtet <sup>249,254,255</sup>, wobei Typ und Lokalisation der Mutation die Medikamenteneffektivität beeinflussen <sup>252</sup>. Am sensitivsten scheinen *KIT*-Mutationen der Exone 11 und 13 <sup>138,241,249</sup>; Patienten mit Mutationen der juxtamembranösen Domäne (Exon 11) sprechen häufiger an, als mit Mutationen der Kinasedomänen (Exone 13 und 17) <sup>249</sup>. Dort treten imatinibresistente Mutationen auf <sup>252</sup>. Versagen der Imatinibtherapie nach initialem Ansprechen <sup>249,255</sup>, wie auch Ansprechen in *dualem Charakter*, gekennzeichnet durch Sensitivität außerhalb, sowie Progression innerhalb des ZNS <sup>249,255</sup> wird berichtet. Erklärungen umfassen eine zu geringe Imatinibkonzentration im ZNS, Zellheterogenität, sowie sekundäre Resistenzentwicklung <sup>249,255</sup>. Inwieweit SHM mit *KIT*-Amplifikation sowie gesteigerter Proteinexpression unabhängig von *KIT*-Aberration sensitiv auf Tyrosinkinaseinhibitoren reagieren, wird diskutiert <sup>138,141,254</sup>; *in vitro* wird Ansprechen lediglich bei Vorliegen einer *KIT*-Mutation, sowie *in vivo* differente Fallberichte beschrieben <sup>116</sup>. Mutationen scheinen bezüglich des Ansprechens prognostisch relevanter, als Amplifikationen <sup>177</sup>. Ob sich positive Effekte addieren, ist unklar; wohingegen eine gesteigerte Proteinexpression nicht positiv prädiktiv imponiert <sup>177</sup>. Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (Nilotinib, Dasatinib, Masitinib), sowie Multityrosinkinaseinhibitoren (Sorafenib, Sunitinib) werden erforscht und erfolversprechende Fallberichte zitiert <sup>116,138,142,152,177,249,252,254</sup>. Eine höhere Sensitivität der Mutation L576P auf Dasatinib ist evtl. auf zusätzliche Zielstrukturen und synergistische Effekte zurückzuführen <sup>252</sup>.

Auch wenn SHM signifikant weniger *BRAF*- und *NRAS*-Mutationen im Vergleich zu CM aufweisen <sup>247</sup>, können diese Zielstrukturen sein. *NRAS*-Mutationen liegen bei 5-25 % <sup>33,118,121,123,140,242,247</sup>, *BRAF*-Mutationen bei 3-16,5 % der SHM vor <sup>26,33,118,123,124,242,247</sup>; letztere stellen häufig nicht die übliche Mutation V600E dar <sup>123</sup>. *NRAS*- und

*BRAF*-Mutationen sind in CM des non-CSD Typs in bis zu 80 %<sup>33</sup>; in CM bis zu 43 % nachweisbar<sup>118</sup>. Das Spektrum in CM ist rekurrent; > 80 % beider Mutationen treten je an weniger als drei Genorten auf<sup>118</sup>. Im Gegensatz stellt die intraindividuelle Zellheterogenität bei SHM einen komplizierenden Faktor dar<sup>255</sup>. Bei inhibitor sensitiver *BRAF*-Mutation ist Vemurafenib eine zugelassene Therapieoption<sup>241</sup>.

Weitere zielgerichtete Therapeutika umfassen den selektiven Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen<sup>54,158,188</sup>, Antikörper wie Ipilimumab und Tremelimumab (CTLA4<sup>38</sup>-Blockade), gegen weitere Zielstrukturen (z. B. anti-PDCD1<sup>39</sup>, anti-TNFRSF9<sup>40</sup>), sowie die Therapie mittels Wachstumsfaktoren (z. B. CSF2<sup>41</sup>)<sup>243</sup>. Für Patienten des Stadiums IV mit unresezierbaren Metastasen wird in der Leitlinie für CM Ipilimumab als Therapieoption benannt, wenn auch ohne Zulassung<sup>241</sup>.

#### 4.1.5 Krankheitsverlauf

##### 4.1.5.1 Progression

Gegenüber CM mit 20-60 %<sup>242</sup> sind Rezidivraten bei SHM mit 59-100 %<sup>35,242</sup> erhöht<sup>242</sup>; errechnet zeigen 57,3 % einen progressiven Krankheitsverlauf. Üblicherweise ist die Erkrankung an SHM durch – oft multiple - lokale Rezidive, sowie anschließende regionäre u./o. häufiger, systemische Progression geprägt, welche konsekutiv zum Tod führt<sup>19,38,107</sup>. Im diskutierten Kollektiv weisen lediglich 22,1 % mit Progression eine ausschließlich lokoregionäre Progression ohne anschließenden disseminierten Verlauf auf. Das krankheitsfreie Überleben der Gesamtheit aller SHM wird nach drei Jahren mit 10 % beziffert<sup>36</sup>. Median beträgt es 17-27,2 Monate<sup>35,179</sup>. Mey nennt eine lokale Progression von 15,2 %. Übereinstimmend mit der vorgestellten

---

<sup>38</sup> cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

<sup>39</sup> programmed cell death 1

<sup>40</sup> tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9

<sup>41</sup> colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)

Arbeit ist diese sinonasal höher als im genital, sowie an anorektaler Lokalisation<sup>153,201</sup>. Nach Ablauf eines Jahres beträgt die Kumulativrate 55 %, nach zwei Jahren 85 %, mit einem Median von 11,5 Monaten<sup>201</sup>; die festgestellten lokoregionären Kumulativraten in der diskutierten Arbeit sind mit 63,8 % sowie 78,3 % ähnlich. Loko(regionäre) Pro-Progressionraten werden mit 24-26 % angegeben<sup>35,153</sup>. Die Rate der vorgestellten Arbeit liegt mit 46 % höher, wobei eine Progression mit 63 % vs. 37 % häufiger lokal als regionär stattfindet. Median tritt lokale oder regionäre Progression – konform mit dem Median von 10,1 Monaten des diskutierten Kollektivs - nach 9-18 Monaten auf 7,47,151,184,221. 30-34 % aller SHM zeigen eine systemische Progression<sup>35,153</sup> nach median 6-26,7 Monaten<sup>40,47,151,184,221</sup>. Die errechnete Disseminationsrate ist mit 44,9 % demgegenüber erhöht. Bis zur Fernmetastasierung vergehen, übereinstimmend mit Literaturangaben, median 16,3 Monate. Gynäkologische sowie rektale SHM schreiten eher systemisch fort<sup>153</sup>. Im diskutierten Kollektiv kann lediglich für den GI-Bereich eine häufige systemische Progression bestätigt werden. Urogenitale SHM zeigen das höchste 5-Jahres-DMFS mit 63,8 %.

Für SHM des Kopf-Hals-Bereichs wird das krankheitsfreie Überleben nach einem Jahr mit 23-65,7 %<sup>22,53</sup>, nach zwei Jahren mit 43-49,1 %<sup>3,174</sup>, nach fünf Jahren mit 7-40 %<sup>3,9,42,53,107,174,204,216</sup>, sowie nach 10 Jahren mit 22-22,6 %<sup>107,151</sup> angegeben. Der Median beträgt 13,5-23,7 Monate<sup>9,42,151,174,216</sup>, niedriger 4,5 Monate<sup>35</sup>. Rezidivraten liegen zwischen 52,6-82,7 %<sup>121,153,187</sup>. Lokale Rezidive treten in 48-90 % auf 4,19,27,38,40,41,43,45,54,66,121,188. Teils wird ihr Vorkommen geringer, mit 19-40 %, angegeben<sup>9,22,153,187,204,207,225</sup>. Manolidis und Donald nennen mittig 43-53 %<sup>6</sup> und Gavriel et al. einen breiten Korridor von 17-79 %<sup>214</sup>. Lokale Kontrollraten nach fünf Jahren betragen 35-79 %<sup>40,53,175,204</sup>. Lokalrezidive treten median nach 11-12<sup>7,151</sup>, sowie im Mittel 6-25 Monaten auf<sup>4,66,74,188,214</sup>; ein höherer Median von 31,9 Monaten wird genannt<sup>40</sup>. Eine Lymphknotenmetastasierung tritt in 19-60 % auf<sup>4,38,40,43,45,52,54,151,188,204,207,214</sup>. Weitere Autoren geben



geringere Raten von 7-18 % an <sup>6,7,9,22,66,121,187,221</sup>. Median wird eine solche nach 9-10 <sup>151,221</sup>, durchschnittlich nach 20 Monaten manifest <sup>188</sup>. Regionäre Kontrolle liegt nach fünf Jahren in 70-83 % <sup>9,38,40,175,204</sup>, lokoregionäre Kontrolle in 22-63 % vor <sup>40,53</sup>, wobei das vorgestellte Kollektiv mit letzterem übereinstimmt. Eine Dissemination tritt in 25-71 % auf <sup>6,7,9,22,38,40,43,45,52,54,121,151,187,207,214,216,221,225</sup>. Geringere Raten von 18,4 % werden genannt <sup>153</sup>. Bei Temam et al. treten 64 % innerhalb eines Jahres auf <sup>52</sup>. Median beträgt die Dauer zur Dissemination 13-13,8 Monate <sup>40,151</sup>; Yanagi et al. nennen 26,7 Monate <sup>221</sup>. Nach einem Jahr liegt bei 29 % <sup>53</sup>, nach drei Jahren bei 30 % <sup>40</sup>, nach fünf Jahren bei 17-51,9 % <sup>40,53,204,216</sup> keine Dissemination vor. DMFS-Raten sind in der vorgestellten Arbeit für den Ein- und Zweijahreszeitraum höher; das 5-Jahres-DMFS stimmt mit 31,1 % überein.

Für sinonasale SHM ist das krankheitsfreie Überleben nach einem Jahr 51 % <sup>47</sup>, nach zwei Jahren 26 % <sup>47</sup>, sowie nach fünf Jahren 13-44 % <sup>47,147</sup>. Rezidive treten in 51,8-86 % <sup>66,120,149,153</sup> nach median 24,6, sowie durchschnittlich 6,9 Monaten auf <sup>120,149</sup>. Lokalrezidive werden bei 27-85 % <sup>44,120,129,149,153,184,217</sup> nach median 9-11 <sup>47,184</sup>, sowie durchschnittlich 16 Monaten <sup>129,217</sup> beobachtet. Im Kollektiv von Lund et al. erleiden 100 % ein lokales Rezidiv <sup>203</sup>. Bei Dauer et al. werden 83 % innerhalb eines Dreijahreszeitraums manifest <sup>184</sup>. Eine Lymphknotenmetastasierung tritt bei 7-30 % <sup>38,44,120,129,150,184,206</sup> nach median 18 Monaten auf <sup>184</sup>. Lokoregionäre Rezidive erleiden in der vorgestellten Arbeit 67,6 %. Eine Dissemination wird bei 25-77 % <sup>38,44,129,149,184,217</sup>, konform zum analysierten Kollektiv mit 62,1 %, nach median 6-13 <sup>47,184</sup> sowie durchschnittlich 11,8-12,2 Monaten berichtet <sup>44,217</sup>. Weitere Autoren nennen lediglich Raten von 11,1-18,5 % <sup>47,153</sup>.

SHM oralen Lokalisation rezidivieren zu 25-54,5 % <sup>66,153,176</sup>. 30-36 % <sup>153,156</sup> zeigen Lokalrezidive. Regionär metastasieren 30-68 % aller oralen SHM <sup>38,131,156,176</sup>. Die lokoregionäre Progressionsrate des beobachteten Kollektivs von 38,5 % stimmt überein. Zu einer

Dissemination kommt es, ebenfalls konform zur diskutierten Arbeit, in 50-66,6 % der Fälle <sup>38,156,176</sup>; Kim et al. nennen lediglich 18 % <sup>153</sup>.

Teils werden zwischen den Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs keine Differenzen im krankheitsfreien Überleben <sup>151,174</sup> bzw. der Rezidivraten <sup>151</sup> beschrieben. Das 5-Jahres-LPFS ist in der vorliegenden Arbeit tendenziell signifikant niedriger, mit Raten oraler vs. sinonasaler Lokalisation von 38,5 % vs. 67,6 %. Zudem sind lokoregionäre Rezidive oral gehäuft (66,7 %) lymphknotenmanifest. Unterschiede, wenn auch nicht signifikant, werden in der Literatur ebenfalls genannt; bspw. sind orale SHM im Verlauf und initial [Kapitel 4.1.2.2] vermehrt lymphknotenpositiv <sup>38,39,151,204</sup>, was ebenfalls aus der obigen Aufstellung hervorgeht. Weiter wird eine häufigere systemische Progression genannt <sup>38,130</sup>; was im untersuchten Kollektiv nicht ersichtlich ist.

Anorektale SHM rezidivieren in 65-66 % <sup>153,220</sup>. Das median rezidivfreie Intervall ist 23-28 Monate <sup>220</sup>, niedriger 5,6 Monate <sup>35</sup>. Lokal sind 22,5-31 % <sup>153,220</sup>, regionär 32 % <sup>220</sup>, sowie systemisch 41,9-47,9 % <sup>153,220</sup> progredient. Übereinstimmend im vorgestellten Kollektiv ist die lokoregionäre, nicht die disseminierte Progression, welche mit 62,5 % höher liegt. Nach einem Jahr beträgt die Rezidivfreiheit lokal 75 %, regionär 39 %, sowie disseminiert 33 % <sup>58</sup>. Anale sind häufiger lymphknotenpositiv, als anorektale und rektale SHM <sup>220</sup>.

Urogenitale SHM rezidivieren in 58,8 % <sup>153</sup>; zu 5,8 % lokal, zu 52,9 % systemisch <sup>153</sup>. Raten im vorgestellten Kollektiv sind mit 44,4 % lokoregionärer sowie 32,4 % systemischer Progression homogener. SHM des weiblichen Genitales weisen zu je 56 % lokale und systemische Rezidive <sup>37</sup> mit medianem krankheitsfreiem Intervall von 37,3 Monaten <sup>35</sup> auf. Vulväre SHM rezidivieren in 42-66 % <sup>50,144,148,160,162,186,215</sup>. Das mediane krankheitsfreie Überleben umfasst 6-31 Monate <sup>111,144,162,215</sup>. Scheistroen et al. nennen 59 % Rezidive innerhalb eines Zweijahreszeitraums <sup>215</sup>. Lokalrezidive treten in 20,9-50 % <sup>144,148,186,215</sup> im Durchschnitt nach einem Jahr <sup>144</sup>, regionäre Lymphknotenmetastasie-

rung in 12,6-33 % auf <sup>144,186,215</sup>. Die lokoregionäre Progression wird mit 45 % angegeben <sup>162</sup>, etwas höher als im vorgestellten Kollektiv. Eine Dissemination tritt, konform zur diskutierten Arbeit, in 19,7-53 % auf <sup>148,160,162,186,215</sup>. Vaginale SHM rezidivieren in 82 % <sup>134</sup>, nur 14 % sind nach fünf Jahren krankheitsfrei <sup>185</sup>. Lokalrezidive treten in 23-27 % <sup>134,165</sup>, Lymphknotenpositivität in 50 % <sup>163</sup>, sowie Dissemination in 20-54,5 % auf <sup>134,163,165</sup>. Penile SHM haben lokale Rezidivraten von 14 %; regionäre und systemische Raten von 23 % <sup>170</sup>. Urethrale SHM rezidivieren in 64 %, meist innerhalb eines Jahres <sup>166</sup>.

Das Zeitintervall zwischen Lokalrezidiv und Dissemination umfasst median bzw. *üblicherweise* drei <sup>7,74</sup>, sowie durchschnittlich 2,5-6 Monate <sup>4,7</sup>. Im diskutierten Kollektiv ist das Intervall mit median 8,3 Monaten verlängert. Der Zeitraum zwischen unspezifiziertem Rezidiv und Versterben umfasst median 12-16 Monate <sup>111,144</sup>. Das Intervall zwischen Lokalrezidiv und Tod wird mit median 12 Monaten angegeben <sup>7,47</sup>. Lokoregionäre Rezidive führen in median 19-75 Monaten zum Tod <sup>47</sup>; der Zeitraum ist in der vorgestellten Arbeit, mit median 15,1 Monaten, verkürzt. Nach Dissemination verbleiben bis zum Tod median 3-6 Monate <sup>7,38,47,52,184</sup>; weitere Autoren nennen median 6-12 <sup>214</sup>, median 3-20 <sup>47</sup>, bzw. *annähernd* sechs Monate <sup>74</sup>. Der errechnete Median von 9,1 Monaten stimmt mit den Literaturangaben überein.

Die Möglichkeit des Langzeitüberlebens scheint abhängig vom Progressionsstatus. 82 % der langzeitüberlebenden Patienten von Stern und Guillaumondegui sind rezidivfrei <sup>9</sup>, wie im diskutierten Kollektiv, in welchem 48,9 % der Patienten, welche  $\geq 5$  Jahre überleben, sowie 75 %, welche  $\geq 10$  Jahre überleben, progressionsfrei sind. Singuläre Lymphknotenmetastasierung ist ungewöhnlich <sup>106</sup>, meist ist eine solche mit lokaler <sup>5,40,106</sup> u./o. disseminierter Progression <sup>5,40,106,107</sup> assoziiert. Bei 53-72 % regionärer Metastasierungen liegt ein Lokalrezidiv vor <sup>52,184</sup>. Scheistroen et al. benennen diese Assoziation mit 15 % geringer <sup>215</sup>. Der Zusammenhang zwischen positivem Lymphknotenstatus und folgender Fernmetastasierung ist signifikant <sup>148</sup>.

84-94 %<sup>52,131</sup> regionär progredienter Patienten disseminieren im Verlauf; bei Dauer et al. betrifft dies 50 % innerhalb von drei Monaten<sup>184</sup>. Lediglich 20 % der mit disseminierter Erkrankung verstorbenen Patienten weisen keine regionäre Lymphknotenmetastasierung auf<sup>131</sup>.

Eine Assoziation zwischen Lokal-<sup>6,37,42,43,66,74,129,145,160,181,184,217,225</sup> bzw. lokoregionärem Rezidiv<sup>4,9,162,216</sup> und folgender Dissemination wird häufig beschrieben. Selten gehen regionäre sowie disseminierte Metastasierung Lokalrezidiven voraus; letztere scheinen Prädiktor für fernmetastasierten Verlauf zu sein<sup>42</sup>. In der vorgestellten Arbeit findet eine lokoregionäre Progression in lediglich 8,2 % nach einer Fernmetastasierung statt. 60-100%<sup>37,42,129,184</sup> der fernmetastasierten Patienten zeigen eine Assoziation zu Lokalrezidiven; 35-89 % zu lokoregionären Rezidiven<sup>9,216</sup>; bei Wu et al. sind es lediglich 11 %<sup>40</sup>. Im vorgestellten Kollektiv sind 72,1 % der Disseminationen mit lokoregionärem Rezidiv assoziiert, in 63,9 % folgt eine Fernmetastasierung einem lokoregionären Progress nach oder ist mit diesem synchron. 52-85 % der Fernmetastasierungen treten unter lokaler Kontrolle auf<sup>6,52,221</sup>; in der vorliegenden Arbeit sind es 36,1 %. Umgekehrt betrachtet folgt lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven in 43-91 % der Fälle eine Dissemination<sup>6,43,66,160,181,217,225</sup>; in der vorliegenden Arbeit ist dies in 63,5 % der Rezidive so. Bei lokoregionärem Rezidiv verdreifacht sich das Risiko einer Dissemination<sup>216</sup> und des Todes<sup>216</sup>.

### 4.1.5.2 Überleben

SHM weisen im Vergleich zu CM sowie okulären MM die niedrigsten 5-Jahres-Überlebensraten<sup>42</sup> auf<sup>12,95</sup>. Krankheitsspezifische Sterberaten unterscheiden sich signifikant zwischen SHM vs. CM mit 32 % vs. 9,6 %<sup>213</sup>. Differenzen persistieren nach Stadienadaption, was Furney

---

<sup>42</sup> Ist der Begriff *Überlebensrate(n)* nicht weiter definiert, werden hierunter in diesem Kapitel sowohl Literaturangaben zu krankheitsspezifischem, als auch Gesamtüberleben zitiert. Findet in der Literatur keine Differenzierung statt, werden Literaturangaben in der vorliegenden Arbeit unter dem Begriff *Gesamtüberleben* subsummiert.

et al. als Hinweis auf biologische Differenzen werten <sup>29</sup>. Das 5-Jahres-Überleben von CM beträgt 80,8-88 % <sup>12,13,50,54</sup>; für die Gesamtheit aller SHM werden 5-Jahres-Überlebensraten von 23-40,6 % <sup>13,17,36,153,179</sup>, 2-Jahres-Raten von 59,7-76,6 % <sup>16,153</sup>, sowie 1-Jahres-Raten von 87,1 % <sup>16</sup> genannt. Das vorgestellte Kollektiv zeigt ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben von 49 %. 2-Jahres-Raten stimmen mit der Literatur überein; das 1-Jahres-Überleben liegt mit 83,7 % etwas niedriger. Mukosale 5-Jahres-Überlebensraten sind denen von ALM mit 53,9 %, unterlegen <sup>179</sup>. Das mediane Überleben von Patienten mit SHM wird mit 20,5-46,2 Monaten <sup>153,179,201</sup> beziffert; der errechnete Median liegt mit 58,8 Monaten höher. Der Mittelwert wird mit 56,9 Monaten angegeben <sup>35</sup>. Mediane mukosaler vs. nonmukosaler MM differieren signifikant <sup>98,179</sup>. An spezifischen Lokalisationen, z. B. des Kopf-Hals-Bereichs, zeigen SHM ebenfalls schlechtere Überlebensraten als CM <sup>3</sup>. Werden teils keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Hauptlokalisationen beschrieben <sup>201</sup>, differieren im beobachteten Kollektiv univariat 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von urogenitaler über sinonasale hin zu GI-Lokalisation signifikant (65,6 % vs. 38,6 % vs. 34,2 %). Die Rangfolge bleibt erhalten, werden die Hauptlokalisationen alternativ aufgeteilt. Es wird neben dezent höherem Signifikanzniveau ersichtlich, dass Überlebensvorteile urogenitaler Lokalisation auf die Unterlokalisation *Vulva* zurückzuführen sind. Rangfolge sowie Akzentuierung durch Alleinstellung der vulvären Lokalisation können anhand untenstehender 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten ebenfalls angenommen werden.

1-Jahres-Gesamtüberlebensraten für SHM des Kopf-Hals-Bereichs betragen 47,4-75 % <sup>22,41,53,204</sup>; 2-Jahres-Raten werden mit 31,2-68 % <sup>3,4,9,22,41,52,66,174,207</sup> angegeben, 5-Jahres-Raten betragen mehrheitlich 20-48 % <sup>5,7,9,12,27,39-41,45,52-54,59,66,107,121,126,174,175,204,205,214,216,238</sup>; selten werden untere Werte niedriger notiert <sup>3,4,6,54,74,207</sup>. Mit 39,5 % liegt das vorgestellte Kollektiv mittig. Krankheitsspezifisches Überleben nach fünf Jahren beträgt 17,1-56 % <sup>6,27,28,42,43,45,66,107,205,214</sup>; bei Patel

et al. werden 0 % angegeben<sup>38</sup>. Medianwerte für das Gesamtüberleben betragen 9-54<sup>7,27,35,40,42,45,53,59,66,151,174,174,204,207,216</sup> mit Streuung von 1-198 Monaten<sup>27,66,207</sup>. Die durchschnittliche Gesamtüberlebensdauer beträgt 18-58,5<sup>121,151,204,205</sup> mit breiter Streuung von 1-211 Monaten<sup>121,151</sup>. Eine Minderheit von 4,8-37 % überlebt ein Intervall von 10<sup>6,9,66,107,151,205</sup>; lediglich 1,2-9 % einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren<sup>6,51,66</sup>. 17 % beträgt das krankheitsspezifische-, sowie 12 % das Gesamtüberleben nach Ablauf von 20 Jahren<sup>188</sup>.

Für sinonasale SHM werden 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 42-70 %<sup>44,129,147,217</sup> angegeben, bei Gilligan und Slevin überlebt kein Patient länger als zwei Jahre<sup>206</sup>. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben wird, übereinstimmend zu 38,8 % der vorgestellten Arbeit, mit 20-47 % beziffert<sup>5,44,47,66,67,120,129,147,154,182,203,217</sup>; teils werden geringere Raten bis zu 0 % angegeben<sup>20,39,47,129,206</sup>. Krankheitsspezifische Überlebensraten nach 5 Jahren lauten ähnlich mit 22,1-48 %<sup>47,154,184</sup>. Das mediane Gesamtüberleben liegt zwischen 14-32 Monaten<sup>20,47,65,67,147,184,203,206</sup>. Für SHM der NHH werden 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 15-55 %<sup>6,39,153,214</sup> mit medianem Überleben von 23,4 Monaten<sup>153</sup> sowie Durchschnitt von 23,8 Monaten<sup>155</sup> angegeben. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten septaler SHM sind signifikant besser<sup>44</sup>. Im Kopf-Hals-Bereich zeigen Patienten mit SHM der NNH das schlechteste 5-Jahres-Überleben mit 0-5 %<sup>6,153,214</sup>.

Oral lauten 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten meist zwischen 10-25 %<sup>5,6,8,32,39,78,106,131,135,176,214</sup>. Höhere Raten bis zu 60 %<sup>66,130,153</sup>, sowie eine breitere Streuung von 4,5-48 %<sup>32</sup> werden genannt. In der vorgestellten Studie liegt die Rate mit 41,7 % im höheren Bereich. Medianes Gesamtüberleben wird mit 25-38,9 Monaten<sup>78,153,176</sup>; krankheitsspezifisches Überleben mit meist weniger als zwei Jahren<sup>32</sup> angegeben. Palatal weisen gegenüber gingival lokalisierten SHM eine schlechtere Prognose auf<sup>78</sup>. Wie aus den Angaben ersichtlich, scheinen sinonasale gegenüber oralen SHM eine bessere Prognose aufzuweisen. Dies erwähnen weitere Autoren<sup>6,18</sup>, wobei Vorteile am

ehesten durch SHM der NHH geprägt zu sein scheinen <sup>205</sup>. Shuman et al. sehen innerhalb der Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs keine Differenzen <sup>174</sup>. Im vorgestellten Kollektiv überleben Patienten mit oralen länger, als solche mit sinonasalen SHM; jedoch ohne Signifikanz. Patienten mit pharyngealen sowie laryngealen SHM erreichen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 13-33 % <sup>5,6,18</sup>. SHM des Ösophagus weisen schlechte 5-Jahres-Überlebensraten von 2,2-5 % auf <sup>132,158,183</sup>, wobei Raten zuletzt mit 37 % <sup>10</sup> verbessert erscheinen. Mittelwerte umfassen 7-14 Monate <sup>10,18,83,132,158</sup>. Nur sieben Patienten mit einem Überleben von mehr als fünf Jahren sind dokumentiert <sup>10</sup>.

Für SHM des Dünndarms geben Atmatzidis et al. ein medianes Überleben von 48,9 Monaten, sowie ein Maximalüberleben von 21 Jahren an <sup>208</sup>. An anorektalen SHM erkrankte Patienten weisen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten zwischen 11-30,6 % auf <sup>11,19,36,58,60,82,153,220</sup>; die Untergrenze wird teils, mit bis zu kleiner 5 %, niedriger beziffert <sup>18,74,93,145</sup>. 1-Jahres-Raten werden mit ungefähr 50 % notiert <sup>11,58,60</sup>. Medianwerte von 13-32,4 <sup>35,60,153,159</sup>, Mittelwerte von 15-25 Monaten <sup>11,18,57,74</sup>. Im betrachteten Kollektiv betragen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten für den Gesamtbereich Ösophagus bis Anus 27,7 %. Wird anorektal ein schlechteres Überleben vs. SHM des oberen GI-Traktes angenommen, ist das 5-Jahres-Überleben für anorektale SHM in der vorgestellten Arbeit recht hoch. Für anorektale SHM differieren medianes sowie 5-Jahres-Gesamtüberleben an den Unterlokalisationen nicht signifikant <sup>220</sup>; Cagir et al. sehen für die anale Lokalisation schlechtere 1- und 2-Jahres-Überlebensraten vs. Rektum und Anus, diese Differenz relativiert sich jedoch im Verlauf <sup>11</sup>. Poggi et al. nennen evtl. Überlebensvorteile für SHM des Kolons <sup>85</sup>.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben wird für SHM des Urogenitaltraktes mit 39,1 % <sup>153</sup>, sowie für den Genitalbereich, ausgenommen vulväre Lokalisation, mit 26 % <sup>12</sup> beziffert. Raten der vorgestellten Arbeit liegen mit 65,6 % bzw. 46,2 % höher. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben für SHM des weiblichen Genitales beträgt 54 % <sup>160</sup>. Medianwerte be-

tragen für den Urogenitaltrakt 43,9<sup>153</sup>, sowie für das weibliche Genitale 63,3-90 Monate<sup>35,37,160</sup>. Der Mittelwert der letztgenannten Lokalisation beträgt 78 Monate<sup>37</sup>. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben ist 88 %, das 10-Jahres-Gesamtüberleben 32 %<sup>160</sup>. Für vulväre SHM werden 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten zwischen 23-62 % angegeben<sup>12,50,55,70,74,111,144,148,160,162</sup>; teils mit geringeren Minimalwerten bis zu 8 %<sup>111,144</sup>. Das vorgestellte Kollektiv zeigt eine hohe Rate von 72 %. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben wird mit 23-27,2 % beziffert<sup>55,111</sup>. Krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten betragen 25-61 %<sup>161</sup>. Medianwerte liegen zwischen 41-61 Monaten<sup>144,162</sup>. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten für an vaginalen SHM Erkrankte betragen 5-33 %<sup>55,70,74,134,160,161,163,185</sup>; teils breiter gestreut von 0-54 %<sup>134,185</sup>. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben wird mit 6 % beziffert<sup>134</sup>; der Median mit 10-20 Monaten<sup>134,185</sup>. DeMatos et al. sehen einen 5-Jahres-Überlebensvorteil für vulväre vs. vaginale SHM mit 59 % vs. 33 %<sup>160</sup>. Für SHM der uterinen Zervix wird ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 25 %<sup>161</sup> sowie ein Median von 14,5 Monaten<sup>88</sup> geschildert. Bei Cantuaria et al. überleben lediglich 7 % länger als fünf Jahre<sup>164</sup>. Penile SHM zeigen ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 63 %, sowie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 31 %<sup>170</sup>. Urethral Erkrankte haben ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 27 %, sowie krankheitsspezifisches Überleben von 38 %<sup>166</sup>.

Unabhängig des Auftretens lokoregionärer<sup>47,175,203,240</sup> sowie disseminierter Progression<sup>47,203,240</sup> meist innerhalb eines Zweijahreszeitraums – was auch die vorliegende Arbeit mit 2-Jahres Kumulativraten von 78,3 % bzw. 62,3 % zeigt -, ist für Patienten mit SHM ein Überleben von fünf Jahren nicht mit *Heilung* gleichzusetzen<sup>5,51</sup>. Batsakis et al. formulieren, eine solche gebe es nie<sup>39</sup>. 5-Jahres-Überlebensraten sind begrenzt nützlich<sup>28,50,203</sup>, da das genannte Intervall aufgrund von Spätrezidiven einschließlich lokaler Ausprägung<sup>27,44,45,52,66,107,111,144,151,160,162,175,184,188,215</sup>, zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führt<sup>144</sup>. Lokoregionäre Rezidive treten im diskutierten



Kollektiv bis zu annähernd 10, eine Dissemination bis zu ungefähr acht Jahren nach ED auf. Im Zeitverlauf nehmen, wie auch aus diesem Kapitel ersichtlich, (krankheitsspezifische) Überlebensraten allmählich weiter ab <sup>39,175,188</sup> und nahezu alle Patienten versterben schließlich an ihrer Erkrankung <sup>203</sup>. Der Nachsorgezeitraum für Patienten mit SHM sollte insofern mindestens fünf Jahre umfassen <sup>19</sup>; die Leitlinie für SHM des Kopf-Hals-Bereichs empfiehlt, eine jährliche Nachsorge auch über diesen Zeitraum hinaus durchzuführen <sup>102</sup>.

#### **4.1.6 Identifikation von Prognosefaktoren**

Für CM sind prognostisch aussagekräftige Parameter etabliert. Diese umfassen klinische Indikatoren wie z. B. Lokalisation, Geschlecht und Alter <sup>41</sup>. Zudem sind histologische Marker wie z. B. die Tumordicke nach Breslow, Ulzerationsstatus, Mitoseindex <sup>2,7</sup>, Invasionslevel <sup>2</sup>, lymphovaskuläre sowie peri-/intranurale Invasion prognostisch wirksam <sup>7</sup>. Anzahl und Art regionärer Lymphknotenmetastasierung, Lokalisation einer Dissemination, sowie Laktatdehydrogenasespiegel sind prognostisch signifikant <sup>2</sup>. Genannte Parameter haben teils Eingang in das aktuelle Stagingssystem gefunden <sup>2</sup>. Für SHM hingegen ist die Datenlage weniger eindeutig und umfassend.

##### **4.1.6.1 Univariat**

###### **4.1.6.1.1 Lokoregionär progressionsfreies Überleben (LPFS)**

In der vorliegenden Studie werden die Parameter Hauptlokalisierung, eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisierung sowie die gruppierte T-Stadieneinteilung als prognostisch wirksam identifiziert. Es finden sich nach bestem Wissen keine übereinstimmenden Literaturergebnisse zu SHM. Es besteht die Möglichkeit, unter Gruppierung die T-Stadieneinteilung für CM zu nutzen um eine prognostisch wirksame Aussage zu erhalten. In der Literatur genannte Parameter wie Geschlecht und Stadieneinteilung bei ED <sup>38,196</sup> finden keine Bestätigung.

Prognostisch wirksam werden in der Literatur die Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für CM, 4. Edition)<sup>186/43</sup>, T-Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren, 6. Edition)<sup>52</sup>, Lymphknotenstatus bei ED<sup>38,186/43</sup>, Alter<sup>186/43</sup>, Melaninvorkommen<sup>186/43</sup>, Tumordicke analog Breslow<sup>186/43</sup>, Clark-Level<sup>186/43</sup>, fehlende vaskuläre Invasion<sup>38</sup>, nicht pseudopapilläres Wachstum<sup>44</sup>, adjuvante Radiatio<sup>52,151</sup>, sowie Verzicht auf Hypofraktionierung<sup>44</sup> benannt.

#### 4.1.6.1.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Im vorgestellten Kollektiv werden das Geschlecht, die Hauptlokalisation, eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisation, Stadieneinteilung, T-Stadieneinteilung, gruppierte T-Stadieneinteilung, sowie der Ulzerationsstatus als prognostisch wirksam identifiziert. Es finden sich nach bestem Wissen lediglich übereinstimmende Literaturergebnisse in Bezug auf die bessere Prognose von SHM des Stadiums I<sup>38</sup>. Geschlechtsunterschiede sind am ehesten als Ergebnis besseren DMFS für urogenitale, spezifischer vulväre, SHM zu sehen. Es besteht die Möglichkeit, unter Anwendung der T-Stadieneinteilung für CM, eine prognostisch wirksame Aussage zu tätigen. Hierbei liefert eine Gruppierung der T-Stadien kein höheres Signifikanzniveau. In der Literatur genannte Prognosefaktoren umfassen zusätzlich T-Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren, 6. Edition)<sup>52</sup>, Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für CM, 4. Edition)<sup>186/43</sup>, Tumordicke analog Breslow<sup>186/43</sup>, Clark-Level<sup>186/43</sup>, Lymphknotenstatus bei ED<sup>38,52,186/43</sup>, Alter<sup>186/43</sup>, fehlende vaskuläre Invasion<sup>38</sup>, Melanosis/Melaninvorkommen (positiv und negativ prädiktiv)<sup>38,186/43</sup>, fehlende lokoregionäre Progression<sup>216</sup>, sowie adjuvante Radiatio > 50 Gray<sup>151</sup>.

---

<sup>43</sup> Bezogen auf ein nicht näher spezifiziertes, *rezidivfreies Intervall*.

#### 4.1.6.1.3 Gesamtüberleben (OS) <sup>44</sup>

Die vorliegende Arbeit identifiziert die Hauptlokalisation, eine alternative Aufteilung der Hauptlokalisation, Stadieneinteilung, T-Stadieneinteilung, sowie den Resektionsstatus als prognostisch wirksam. In den Literaturangaben bestätigt sich die prognostische Vorhersagekraft des Parameters Stadieneinteilung bei ED <sup>36,38,47,123,151,170,189,204,256</sup>. Ebenfalls wird ein negativer Resektionsstatus als prognostisch wirksam benannt <sup>153,174</sup>. Fortgeschrittenes Alter ist mit Cutoff-Werten zwischen dem 50.-70. Lebensjahr signifikant wirksam <sup>59,67,144,162,174,189</sup>. Ein Trennwert  $\leq$  oder  $<$  60 Lebensjahren wird berichtet <sup>10,107,188,204</sup>. Gal et al. berichten pro 10 Lebensjahre einen Zuwachs der Sterblichkeit um 20 % <sup>67</sup>. Mehrere Autoren beschreiben lokalisationsabhängige Überlebensvorteile, z. B. für nicht mukosale Lokalisation <sup>98,179</sup>. Wie im diskutierten Kollektiv werden Überlebensvorteile für gynäkologische SHM beim weiblichen Geschlecht genannt <sup>35</sup>. Zudem für SHM des Kopf-Hals-Bereichs <sup>13</sup>, sowie für bestimmte Areale verschiedener Unterlokalisationen <sup>107,109,184,189,205</sup>. Die Tumordicke analog Breslow wird als signifikanter Prognoseparameter angegeben <sup>35,38,123,148,151,156,162,170,184,189,215</sup>. Cutoff-Werte sind mit  $<$  3,5 mm bis  $\leq$  30 mm meist außerhalb der für CM gültigen Skala gelegen; Untersuchungen, in welchen die Verwendung des Intervallskalenniveaus zur Signifikanz führt, existieren. Die T-Stadieneinteilung wird genannt <sup>35</sup>. Weitere signifikante Prognosefaktoren imponieren heterogen. Genannt werden sowohl das Fehlen <sup>38,109,151,187-189</sup>, als auch das Vorhandensein <sup>44</sup> einer/s melanotischen Makula/Melanosis/präexistenten Nävus als negativ prognostisch wirksam, lediglich obstruktive Symptome <sup>44</sup>, männliches Geschlecht <sup>63,151</sup>, was in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnte, positive Familienanamnese <sup>162</sup>, sowohl schwarzes Hautkolorit <sup>109,144</sup>, als auch

---

<sup>44</sup> Es werden Referenzen zu Gesamtüberleben sowie krankheitsspezifischem Überleben zitiert.

kaukasische Abstammung<sup>35</sup>, sowie niedriger Karnofsky-Index<sup>221</sup>. Es werden höhere Stadien innerhalb verschiedener Stagingssysteme als negativ prognostisch notiert<sup>19,145</sup> – z. B. innerhalb des AJCC Staging-systems für CM, 6. Edition<sup>162</sup> und des AJCC Staging-systems für Kopf-Hals-Tumoren sowohl der 7.<sup>67,154,174</sup>, als auch der 6. Edition<sup>44,67,187</sup>. Innerhalb der beiden letztgenannten Systeme zeigt sich eine Signifikanz innerhalb der T-<sup>52,67,154,174,217</sup> sowie N- und M-Stadieneinteilung<sup>67</sup>. Ein negativer Lymphknotenstatus ist prognostisch positiv wirksam<sup>10,19,52,67,109,153,160,174,187,204,205,256</sup>, wie auch fehlende Dissemination bei ED<sup>10,35,98,174,205</sup>. Metastasierungen in Leber sowie den GI-Trakt sind negativ prädiktiv<sup>98</sup>. Eine Reihe von histologischen Parametern wie Tumordurchmesser<sup>107,145,156,161,162,170,184,205</sup> und -volumen<sup>184,221</sup>, Parameter der Tiefeninfiltration wie z. B. Clark-Level<sup>162,189</sup>, Invasionslevel nach Prasad<sup>45,114</sup>, oder schlicht die Invasionstiefe<sup>119,145,160</sup> erreichen Signifikanzniveau. Auch zeigen sich signifikante Differenzen zwischen verschiedenen Wachstumsmustern<sup>162,189,201,215</sup> und Differenzierungsgraden der Zellpopulation<sup>27,45,107,120,189</sup> mit Überlebensvorteilen für das Wachstumsmuster des SSM sowie nicht polymorphe, differenzierte Zellverbände. Eine vorhandene Ulzeration<sup>109,144,160,170,174,189,215</sup>, (lympho)vaskuläre<sup>27,35,38,109,215</sup> sowie peri-/intraneurale Invasion<sup>189</sup>, fehlende lymphozytäre Reaktion<sup>35</sup>, Tumornekrose<sup>27</sup>, Aneuploidie der Tumorzellen<sup>109,144,215</sup>, sowie hoher Mitoseindex<sup>107,109,123,174,189</sup> prognostizieren vermindertes Überleben. Der Ulzerationsstatus erreicht in der vorliegenden Arbeit keine prognostische Signifikanz. Genetische Veränderungen in *KIT* und *NRAS*<sup>123,143</sup>, sowie Veränderung von Proteinexpressionsprofilen<sup>117,119,120</sup> werden genannt. Bezogen auf Therapiemodalitäten existieren verschiedenste Ergebnisse<sup>35,44,67,114,119,151,187,188,205</sup>. Ein chirurgisches Vorgehen, gegebenenfalls ergänzt durch Radiatio, scheint die besten Überlebensraten zu liefern<sup>67,187,188,205</sup>. Eine Progression<sup>107,162</sup>, sei sie lokal<sup>42</sup>, regionär<sup>38,216</sup> oder systemisch<sup>38</sup>, beschränkt das Überleben signifikant.

#### 4.1.6.2 Multivariat

##### 4.1.6.2.1 Lokoregionär progressionsfreies Überleben (LPFS)

In der vorliegenden Arbeit ergibt sich kein unabhängig prognostisch wirksamer Parameter. Ein grenzwertig signifikant erniedrigtes Risiko ein lokoregionäres Rezidiv zu erleiden, haben Patienten mit SHM der Vulva ( $p = 0,059$ ). Es besteht eine Tendenz dahingehend, dass das Risiko eines lokoregionären Rezidivs der Patienten mit den Stadien T3 + T4 gegenüber denen der Stadien T1 + T2 erhöht scheint ( $p = 0,098$ ). Es finden sich nach bestem Wissen keine übereinstimmenden Literaturergebnisse. Es werden die Tumordicke sowie die Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für CM, 4. Edition) prognostisch signifikant benannt <sup>186/41</sup>. Zudem werden die T-Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren 6., Edition) <sup>52</sup>, fehlende vaskuläre Invasion <sup>38</sup>, sowie verschiedene Therapiemodalitäten <sup>52,114,216,240</sup> als prognostisch signifikant identifiziert.

##### 4.1.6.2.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

In der vorliegenden Studie erweisen sich die T-Stadieneinteilung und die gruppierte T-Stadieneinteilung als unabhängig prognostisch wirksam. Das Risiko für SHM des Stadiums T3 + T4 einen disseminierten Verlauf zu zeigen, ist um den Faktor 26,7 gegenüber den Stadien T1 + T2 erhöht ( $p = 0,005$ ). Zwischen den ungruppierten T-Stadien ergibt sich keine sinnvolle Differenzierung. Es existieren nach bestem Wissen keine übereinstimmenden Literaturergebnisse. Es werden die Tumordicke analog Breslow sowie die Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für CM, 4. Edition) als prognostisch signifikant benannt <sup>186/41</sup>. Weiterhin werden Stadieneinteilung <sup>38</sup>, was durch die vorliegende Studie nicht bestätigt wird, T-Stadieneinteilung (AJCC Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren, 6. Edition) <sup>52,216</sup>, negativer Lymphknotenstatus bei ED <sup>52</sup>, fehlende vaskuläre Invasion <sup>38</sup>, sowie

Anwendung diverser Therapiemodalitäten<sup>114,216</sup> als prognostisch signifikant beobachtet.

#### 4.1.6.2.3 Gesamtüberleben (OS)<sup>45</sup>

Im analysierten Kollektiv ergeben sich keine unabhängig prognostisch wirksamen Parameter. Am ehesten prognostisch wirksam ist die gruppierte T-Stadieneinteilung ( $p = 0,14$ ). Keller et al.<sup>35</sup> nennen die T-Stadieneinteilung. Die Tumordicke wird auch in der Literatur benannt<sup>35,38,162,189</sup>; Patel et al. nennen einen Cutoff-Wert  $< 5$  mm<sup>38</sup>. Tumorstadium außerhalb der Haupthöhlen des Kopf-Hals-Bereichs<sup>205</sup>, sowie eine Beteiligung des Sinus sphenoidalis<sup>154</sup> weisen eine schlechtere Prognose auf. Die Stadieneinteilung ist prognostisch signifikant<sup>38,47,151,189,256</sup>. Als positiv prognostisch wirksam werden niedrige Stadien innerhalb weiterer Stagingssysteme<sup>10</sup>, z. B. der AJCC Stadieneinteilung für CM, 4. Edition<sup>162</sup>, der AJCC T-Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren sowohl der 7.<sup>154</sup>, als auch der 6. Edition<sup>52,216</sup>, negativer Lymphknotenstatus<sup>10,148,205,256</sup> oder geringe Anzahl befallener Lymphknoten<sup>148</sup>, sowie fehlende Dissemination bei ED<sup>22,35,205</sup> benannt. Männliches Geschlecht und gastrointestinale Metastasierung<sup>98</sup> implizieren eine negative Prognose<sup>188</sup>, ebenso wie das Fehlen einer Melanosis/melanotischen Makula<sup>10,151,188,189</sup>, assoziiert mit 3fach erhöhtem Risiko, zu versterben<sup>188</sup>. Höheres Alter<sup>10,209,240</sup> mit Cutoff-Werten zwischen  $\leq 50$  und  $\leq 70$  Lebensjahren<sup>153,188,204,205,256</sup> weist auf geringeres Überleben hin. Histologisch werden positiver Ulzerationsstatus, wobei das Risiko zu versterben, sich in Bezug auf die jeweilige Tumordicke verdreifacht und bei zusätzlichem Vorliegen einer Amelanosis verfünffacht<sup>189</sup>, lymphovaskuläre Invasion<sup>35</sup>, hoher Tumordurchmesser<sup>205,209</sup> und –volumen<sup>221</sup>, hohe Tiefeninfiltrationsangaben wie z. B. Invasionslevel nach Prasad<sup>45</sup> oder Clark-Level<sup>162</sup>, vaskuläre Invasion<sup>38,215</sup>, Aneuploidie<sup>215</sup>, sowie veränderte Protein-

---

<sup>45</sup> Es werden Referenzen zu Gesamtüberleben sowie krankheitsspezifischem Überleben zitiert.

expressionsprofile<sup>119</sup> als negativ prognostisch wirksam identifiziert. Bezogen auf Therapiemodalitäten existieren verschiedenste Ergebnisse<sup>22,114,188,215,240</sup>. Eine in sano Resektion wird als vorteilhaft notiert<sup>153</sup>, wie das Fehlen disseminierter Progression im Verlauf<sup>38,44</sup>.

#### 4.1.6.3 Beurteilung im Hinblick auf ein mögliches Stagingsystem

Es erreicht in der multivariaten Analyse ausschließlich der lokalisationsübergreifende Parameter der gruppierten Tumordicke analog Breslow<sup>232</sup> das Signifikanzniveau bezogen auf das DMFS. Für das LPFS sowie das OS wird eine Tendenz ersichtlich. Es sind keine Überlebensdifferenzen zwischen SHM oraler und sinonasaler Lokalisation feststellbar. Lediglich univariat ergeben sich signifikante Überlebensvorteile in Abhängigkeit der Lokalisation, v. a. für vulväre SHM. Werden die Hauptlokalisationen alternativ unterteilt und vulväre SHM separat betrachtet, wird sowohl für LPFS, DMFS, als auch OS ersichtlich, dass Überlebensvorteile innerhalb des Urogenitalbereichs durch die Lokalisation *Vulva* geprägt sind. Auch in der multivariaten Analyse zeigen Patienten mit vulvären SHM ein grenzwertig signifikant besseres LPFS. Anhand der erhobenen Daten ist festzustellen, dass SHM dieser Lokalisation in geringerer Tumordicke analog Breslow korrelierend mit niedrigerem Stadium gemäß Ballantyne diagnostiziert werden. Ob dies aufgrund extrinsischer Faktoren – wie bspw. regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen sowie besserer Einsehbarkeit – erfolgt oder intrinsisch ein differentes, weniger aggressives Verhalten vorliegt, bleibt unklar. Auch im Vergleich zwischen SHM und CM ergibt sich die Fragestellung, ob SHM intrinsisch aggressivere Tumoren sind, oder aufgrund anderer Faktoren eine schlechtere Prognose resultiert.

Sowohl die Stadieneinteilung nach Ballantyne, als auch das Stagingsystem für CM beruhen auf dem TNM-System. Somit bildet das aktuell angewandte Stagingsystem für SHM – welches sich mehrfach als prognostisch signifikant erwiesen hat<sup>38,47,123,151,170,189,204,256</sup> - prinzi-

piell das Grundgerüst des kutanen Staging-Systems ab. Da die Lokalisationsübergreifenden Parameter Stadieneinteilung nach Ballantyne sowie Tumordicke analog Breslow ebenfalls für CM als prognostisch wirksam bekannt sind, scheint eine Adaptation des kutanen Staging-Systems für SHM denkbar. Ähnlich äußern sich weitere Autoren<sup>186</sup>. Das kutane AJCC Staging-System der 4. Edition erweist sich für SHM als unabhängig prognostisch wirksam; insbesondere in der Studie von Phillips et al. gelang eine Diskriminierung zwischen den Stadien I-IV<sup>162,186</sup>. Es scheint sinnvoll, weitere der für CM bekannten Prognoseparameter für SHM regelhaft zu dokumentieren<sup>31,109</sup> und zu validieren. Die vorliegende Studie zeigt, mit analog zur T-Klassifikation für CM gewählten Cutoff-Werten - für das DMFS signifikant sowie für LPFS sowie OS tendenziell - analog zu weiteren Arbeiten<sup>38,162,189</sup>, dass die Tumordicke analog Breslow einen unabhängigen Prognosefaktor auch für SHM darstellt. Mit welchen Intervallen eine bessere Abgrenzung gelingen kann, ist unklar und bedarf weiterer Forschungstätigkeit. Ragnarsson-Olding et al. geben zu bedenken, dass durch Ulzeration sowie Amelanosis das Risikoprofil dünner SHM dem CM höherer Tumordicke entspricht<sup>189</sup>. Bezüglich der weiteren im Staging-System für CM verwendeten Parameter wie Ulzerationsstatus und Lymphknotenstatus konnte keine unabhängig prognostische Signifikanz bestimmt werden, jedoch liegen entsprechende Untersuchungen – auch für die Anzahl befallener Lymphknoten - vor<sup>10,148,189,205,256</sup>. Für den Mitoseindex ist in SHM bislang eine abhängige Signifikanz bekannt<sup>107,109,123,174,189</sup>. Die Kriterien des kutanen Staging-Systems zur Definition der N- und M-Stadien sind zum Großteil auf SHM anwendbar. Eine Ausnahme bildet evtl. das Kriterium der in-transit Metastasierung<sup>74</sup>. Innerhalb des M-Stadiums ist bereits eine Differenzierung gemäß der Lokalisation vorhanden, sodass sich das in SHM überwiegend vorliegende hämatogene Metastasierungsmuster mit schlechterer Prognose abbilden lässt. Ob die Anwendung des kutanen Staging-Systems für SHM praktikabel und nützlich ist, bedarf weiterer Prüfung.



## 4.2 Limitationen der vorliegenden Studie

Limitationen stehen in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der zum Thema veröffentlichten Arbeiten und wurden großteils bereits ausgeführt z. B. 6,15,27,38,40,42,43,64,100,107,109,154,162,184,187,205,236. Zu nennen sind der retrospektive Charakter sowie der sich über mehrere Jahrzehnte erstreckende Beobachtungszeitraum an einer Einzelinstitution. Diese ist eine Klinik der Maximalversorgung mit nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziertem Tumorzentrum. Das beschriebene Kollektiv kann sich insofern von in anderen Sektoren rekrutierten Patienten unterscheiden. Es wird formal ein lediglich akzeptabel großes Studienkollektiv präsentiert, um statistisch abgesicherte Aussagen zu tätigen. Im Zusammenhang mit der geringen Power bzw. Trennschärfe sind Typ II Fehler zu beachten, d. h. die erhöhte Wahrscheinlichkeit, fälschlicherweise die Nullhypothese beizubehalten. Die Seltenheit der Erkrankung führt dazu, dass bislang publizierte Studien überwiegend die Fallzahl der vorliegenden Arbeit nicht erreichen und Fallberichte kombiniert mit Übersichtsarbeiten vorgestellt werden. Die Durchführung prospektiver Studien hoher Fallzahl erscheint unrealistisch. Insofern sind genannte Einschränkungen hinzunehmen, um weitergehende Erkenntnisse zu generieren.

Einschränkungen gelten sowohl für die vorliegende Arbeit, als auch für vorausgegangene, zur Interpretation herangezogene Veröffentlichungen. Verzerrungen werden so möglicherweise verstärkt. Als problematisch sind bspw. Fehlwerte zu betrachten, welche nicht mehr zu eruieren sind. Die Vergleichbarkeit erhobener Parameter sowie der auf ihrer Grundlage erzielten Ergebnisse ist erschwert. Der aktuelle onkologische Behandlungsstandard kann nicht reflektiert werden, da sich dieser stetig weiterentwickelt. Besonders Aussagen über therapeutische Effekte sind aufgrund Heterogenität nicht möglich und selbst in Bereichen, welche einer weniger dynamischen Entwicklung

unterliegen, ist aufgrund des langen Zeitraums retrospektiver Erfassung mit Verfälschungen zu rechnen.

Eine besondere Einschränkung der vorliegenden Studie ist dem Umstand der Patientenakquise aus zwei Registern geschuldet, deren Schnittmenge überraschend gering war. Trotz Implementierung von Verfahrensregeln [Kapitel 2.2.2.3] kann eine unwillentliche Beeinflussung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Klinische Krebsregister sind nicht melanomspezifisch, wodurch für diese Tumorentität zentrale Aspekte (bspw. Ulzerationsstatus, Art der Lymphknotenmetastasierung, Melanisierungsgrad) oder auch allgemeine Gesichtspunkte (bspw. Auftreten eines Zweitmaligoms) nicht erfasst werden. Stagingssysteme werden über lange Beobachtungszeiträume an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Dies gilt sowohl für die Klassifizierung des CM (bspw. Aufnahme von Ulzerationsstatus, Laktatdehydrogenasespiegel; angepasste Millimeterabstufung des T-Status), als auch für die alternativ verwendeten Stagingssysteme. Welches Stagingssystem in welcher Fassung zur Dokumentation verwendet wurde, war retrospektiv in der Mehrzahl der Fälle nicht zu eruieren und machte ein Neustaging notwendig.

Es wurde lediglich das Teilkollektiv der in der Dermatologie (mit)behandelten Patienten erfasst. Für primär in der Dermatologie behandelte Patienten lag ungleich mehr Dokumentationsmaterial vor.

Um Resultate einzuordnen ist es notwendig, sich an die Struktur bereits publizierter Arbeiten zu halten. Diese imponieren extremst heterogen (bspw. Lokalisationsaufteilung), wodurch Vergleich und Interpretation erschwert sind. Autoren vermitteln die von ihnen genutzten Definitionen in variabler Transparenz und unter Vermengung klinischer und histologischer Termini. Bspw. bleibt überwiegend unklar, ob eine Ulzeration makroskopisch oder histologisch vorliegt. Zusätzlich ist die Interpretation durch variable Kombinationen von Ausprägungsgraden (Ulzeration *ja/nein*; *ja/nicht bekannt*) erschwert.

Im vorliegenden Kollektiv kann z. B. die methodisch notwendige Klassifizierung in *ja/nicht bekannt* zu falsch niedrig angegebener Ulzerationsrate beitragen. Die vorhandene Literatur ist relativ veraltet. Es gilt zu bedenken, dass, v. a. bei weit zurückliegender ED, Schwierigkeiten und Mängel der (immun)histologischen Diagnostik diese in Frage stellen und vermutet werden kann, Überlebensraten seien hierdurch verbessert <sup>184</sup>. Es ist davon auszugehen, dass frühere Stagingresultate, z. B. aufgrund technischer Einschränkungen, falsch niedrige Zuordnungen repräsentieren <sup>189</sup>. Besonders für vulväre SHM scheint eine mögliche Fehlklassifikation aufgrund eines breiten mukokutanen Übergangsbereichs ohne grenzdefinierende Strukturen erhöht, ebenso für anale SHM <sup>220</sup>. Selbst durch genauestmögliche Überprüfung sind fehlerhafte Zuordnungen nicht auszuschließen. Dies kann zu Verzerrungen führen; bereits Ragnarsson-Olding et al. stellen für SHM vulvär behaarter und unbehaarter Areale Differenzen heraus. Letztere weisen signifikant häufiger negativ prognostisch assoziierte Parameter auf <sup>79</sup>. Gegenläufig findet Mey keine Überlebensunterschiede zwischen SHM, welche an Übergangs- oder echter Schleimhaut lokalisiert sind <sup>201</sup>. Eine erneute histopathologische Diagnosesicherung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

### 4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Aktuelle Arbeiten stellen MM als eine *Familie verschiedener Erkrankungen* <sup>177</sup> dar, deren Subtypen eine individuelle Ätiologie, biologischen und biogeographischen Hintergrund, sowie Krankheitsverlauf und therapeutisches Ansprechen repräsentieren <sup>16,20,25,29,69,100,114,116,138,139,142,177,242</sup>. Ob und wenn ja, nach welchen Kriterien Unterentitäten definiert werden und eine Klassifikation erfolgt, bleibt eine spannende Fragestellung. Ausschlaggebend scheint, ob eine Integration der, auf unterschiedlichen Ebenen vorhandenen, Erkenntnisse gelingt, wie es z. B. Viros et al. für histologische und genetische Parameter demonstrieren <sup>257</sup> und es durch weitere Arbei-

ten angeregt wird <sup>122</sup>, oder eine Betrachtungsebene prognostisch dominiert, sodass über diese eine Klassifizierung erfolgen kann.

Wichtigste Grundlage für Fortschritte in der Erforschung von SHM ist die Etablierung eines lokalisationsübergreifenden Staging-Systems. Bei allen bekannten Unterschieden SHM verschiedener Lokalisationen, erreicht in der vorliegenden Studie ausschließlich der lokalisationsübergreifende Parameter der Tumordicke analog Breslow unabhängiges Signifikanzniveau. Die gängige Klassifizierung von SHM scheint eher durch die Beteiligung verschiedener Fachdisziplinen zustande zu kommen, als dass sie prognostische Relevanz besäße. Eine auf alle Unterlokalisationen anwendbare Einteilung wäre wünschenswert, um die in Kapitel 4.2 aufgeführten Limitationen zu überwinden. Die Adaptation des kutanen Staging-Systems und die Validierung von Prognoseparametern, welche sich auch für CM als prognostisch wirksam erwiesen haben, scheinen für SHM sinnvoll. Auch in Zukunft werden die meisten erhobenen Daten von CM stammen. Synergieeffekte können aufgrund der aktuell vorliegenden Fragmentierung nicht genutzt werden. Mindestens eine Vorstellung in spezialisierten Zentren sollte bei diesem seltenen Erkrankungsbild die Regel darstellen. Unabdingbar scheint, dass innerhalb des interdisziplinär tätigen Behandlungsteams eine Fachdisziplin die Lotsenfunktion übernimmt. Es böte sich, aufgrund ihres Schnittstellencharakters, die Dermatologie an. Neben der Expertise melanozytäre Neoplasien betreffend, wäre eine zentrale Dokumentation positiver Nebeneffekt. Zunächst im Rahmen der bestehenden Leitlinie für CM, im Verlauf evtl. separiert, könnte die Erstellung einer Leitlinie für SHM erfolgen.

Betroffene Fachdisziplinen sollten sensibilisiert und weitergebildet werden <sup>18,20,78,95,144,160</sup>, da bislang frühe Detektion und Behandlung erfolgreicherer Überleben ermöglichen <sup>8,18,22,32,36,37,51,78,88,95,106,176</sup> und unbekannte Risikofaktoren Prävention verhindern. Etablierte Vorsorgeuntersuchungen können hierfür genutzt werden.

Aufgrund geringer Inzidenz ist eine multizentrische <sup>43,216</sup> Forschung Voraussetzung zur Durchführung prospektiver Studien. Bevölkerungsbasierte Studien können zeitliche Trends und biogeografische Unterschiede aufzeigen, wobei die Zuordnung zu ethnischen Subpopulationen differenziert erfolgen sollte <sup>100</sup>. Beachtung des Aspektes der Zweitmalignome könnte zusätzliches Wissen generieren.

Ein Ergebnis dieser Studie ist die Erkenntnis suboptimaler Erfassung bzw. Abgleichs zwischen verschiedenen Registern, was insbesondere bei Erkrankungen niedriger Inzidenz ungünstig ist. Wichtig wäre, Prozesse zu etablieren, welche die Erfassung aller betroffenen Individuen gewährleisten. In die bestehenden Erfassungsbögen sollten für SHM wichtige klinische und histologische Parameter eingearbeitet und eine routinemäßige, standardisierte, umfassende Dokumentation erfolgen <sup>31,109,174</sup>; eine Vorlage für histologische Merkmale liefern Shuman et al. <sup>174</sup>. Besonders bei MM in mukokutanem Übergangsgebiet <sup>19</sup> ist eine exakte Lokalisationsbeschreibung wichtig, um SHM von CM abgrenzen und lokalisationspezifisch biologische Differenzen erkennen zu können <sup>28</sup>. Begrifflichkeiten sollten idealerweise einheitlich definiert oder zumindest transparent verwendet werden.

Prospektives molekulares Staging und eine nach Biomarkern stratifizierte Therapie <sup>97,116</sup>, werden künftig bei der Studien- und Behandlungsplanung von an SHM erkrankten Patienten im Sinn einer *personalisierten Therapie* größeren Raum einnehmen und Therapieoptionen werden sich ausdifferenzieren. Biomarker therapeutischen Ansprechens, die Möglichkeit der Prädiktion einer Therapieantwort für toxische und kostenintensive Therapien, die Identifikation von weiteren onkogenen Aberrationen und Zielmolekülen innerhalb betroffener Signaltransduktionskaskaden, ein besseres Verständnis (sekundärer) Resistenzmechanismen, sowie die Entwicklung von Kombinationstherapien, um Synergieeffekte der Tumorzellschädigung zu nutzen <sup>177,236</sup>, sind weitere Forschungsziele.

## 5 Zusammenfassung

Die retrospektive Registerstudie stellt die bislang größte lokalisationsübergreifende Studie von  $n = 150$  Patienten mit primären Schleimhautmelanomen (SHM) dar. Sie wurde initiiert, um epidemiologische Parameter und den Krankheitsverlauf zu beschreiben, die lokalisationspezifische Subklassifizierung von SHM zu hinterfragen sowie Prognosefaktoren zu identifizieren. Die Stadieneinteilung gemäß Ballantyne unterscheidet sich zwischen den Unterlokalisationen ( $p < 0,001$ ); ebenfalls die Tumordicke analog Breslow im Vergleich aller Sublokalisationen ( $p = 0,005$ ). Die Tumordicke differiert im Hinblick auf die Stadieneinteilung ( $p = 0,007$ ). Ebenfalls unterscheidet sich zwischen den Stadien I-III die gruppierte Tumordicke ( $p = 0,009$ ) (Einteilung analog der T-Stadien für primär kutane Melanome [CM]). Von Stadium T1-T4 steigt der Anteil ulzerierter SHM ( $p < 0,001$ ). Univariat beträgt das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) 52,0 %. Es sind die Hauptlokalisation ( $p = 0,017$ ), die Stadieneinteilung ( $p < 0,001$ ), die T-Stadieneinteilung ( $p = 0,019$ ) sowie der Resektionsstatus ( $p = 0,001$ ) prognostisch wirksam. Multivariat zeigen in der Cox-Regressionsanalyse bezüglich des 5-Jahres-Überlebens frei von Fernmetastasierung (DMFS) die T-Stadieneinteilung sowie die gruppierte T-Stadieneinteilung Signifikanz. Eine Tendenz zur unabhängigen prognostischen Vorhersagekraft der gruppierten T-Stadieneinteilung ergibt sich für das 5-Jahres-Überleben frei von loko-regionärer Progression (LPFS) sowie das OS. SHM unterschiedlicher Lokalisation zeigen einen differenten Krankheitsverlauf mit besserer Prognose vulvärer SHM. Bei Übereinstimmung des unabhängigen Prognoseparameters der Tumordicke zwischen CM und SHM scheint eine lokalisationsabhängige Klassifizierung eingeschränkt zielführend und es wird eine Adaptation des kutanen Staging-Systems angeregt. Cutoff-Werte zur Differenzierung innerhalb der T-Stadieneinteilung sind lediglich eingeschränkt von CM auf SHM übertragbar.

**Anhang: T-Klassifikation kutaner Melanome (angelehnt an <sup>2,241</sup>)**

Z. n.=Zustand nach; mm=Millimeter; ≥ größer gleich; ≤ kleiner gleich; < kleiner;  
HE=Hämatoxilin-Eosin

\*<sup>1</sup> Definition: Histologisch in voller Höhe epidermaler Defekt (inklusive Stratum corneum und Basalmembran); reaktive Veränderungen (Fibrinablagerung, neutrophile Granulozyten); Verdünnung, Vernichtung oder reaktive Hyperplasie der umgebenden Epidermis ohne vorangegangenes Trauma oder Operation

\*<sup>2</sup> Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt

\*<sup>3</sup> AJCC Cancer Staging Manual: Clark-Level zur Differenzierung zwischen T1a und T1b sollten nur benutzt werden, wenn die Mitoserate nicht festgestellt werden kann. Im Gegensatz hierzu werden Clark-Level in der AWMF-Leitlinie Malignes Melanom nicht genannt.

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke (mm)</b>	<b>Weitere prognostische Parameter: Ulzeration*<sup>1</sup>, Mitoserate*<sup>2</sup>, Clark-Level*<sup>3</sup></b>
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar (Z. n. Kürettage, schwere Regression, Fehlende Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration)	
T0	unbekannter Primärtumor	
Tis	Melanoma in situ	
T1	Tumordicke ≤ 1 mm	a: ohne Ulzeration und Mitoserate < 1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm <sup>2</sup> (oder Clark-Level IV-V)
T2	Tumordicke 1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	Tumordicke 2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	Tumordicke ≥ 4 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

## Literaturverzeichnis

1. HGNC Database, HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), EMBL Outstation - Hinxton, European Bioinformatics Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, CB10 1SD, UK. <http://www.genenames.org>. Accessed June 27, 2014.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual*. 7th Edition. New York: Springer; 2010.
3. Conley JJ. Melanomas of the mucous membrane of the head and neck. *The Laryngoscope*. 1989;99(12):1248-54.
4. Panje WR, Moran WJ. Melanoma of the upper aerodigestive tract: a review of 21 cases. *Head Neck Surg*. 1986;8(4):309-12.
5. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *J Surg*. 1977;134(4):531-5.
6. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer*. 1997;80(8):1373-86.
7. Kerr EH, Hameed O, Lewis JS Jr, Bartolucci AA, Wang D, Said-AI-Naief N. Head and Neck Mucosal Malignant Melanoma: Clinicopathologic Correlation With Contemporary Review of Prognostic Indicators. *Int J Surg Pathol*. 2011;20(1):37-46.
8. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer*. 1985;55(7):1543-51.
9. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 1991;27(1):13-22.
10. Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, et al. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J Gastroenterol*. 2012;47(1):21-8.
11. Cagir B, Whiteford MH, Topham A, Rakinic J, Fry RD. Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(9):1203-8.
12. Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, et al. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6):1453-9.
13. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.
14. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000-7.
15. Thoelke A, Willrodt S, Hauschild A, Schadendorf D. Primary extracutaneous malignant melanoma: a comprehensive review with emphasis on treatment. *Onkologie*. 2004;27(5):492-9.
16. Tas F, Keskin S, Karadeniz A, et al. Noncutaneous Melanoma Have Distinct Features from Each Other and Cutaneous Melanoma. *Oncology*. 2012;81(5-6):353-8.



17. Mallone S, De Vries E, Guzzo M, et al. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(8):1167-75 [Abstract].
18. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):828-34.
19. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *The Oncologist*. 2010;15(7):772-81.
20. Hussein MR. Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest*. 2008;26(5):516-34.
21. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(2):181-5.
22. Pandey M, Mathew A, Iype EM, Sebastian P, Abraham EK, Nair KM. 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):3-10.
23. Manouras A, Genetzakis M, Lagoudianakis E, et al. Malignant gastrointestinal melanomas of unknown origin: should it be considered primary? *World J Gastroenterol*. 2007;13(29):4027-9.
24. Micu E, Juzeniene A, Moan J. Comparison of the time and latitude trends of melanoma incidence in anorectal region and perianal skin with those of cutaneous malignant melanoma in Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1444-9.
25. Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;23(1):64-71.
26. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340-6.
27. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(7):883-92.
28. Batsakis JG, Suarez P. Mucosal melanomas: a review. *Adv Anat Pathol*. 2000;7(3):167-80.
29. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. *J Pathol*. 2013;230(3):261-9.
30. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Mucosal melanomas of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(7):626-30 [Abstract].
31. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, et al. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(6):672-9.
32. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(7):383-8.
33. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.

34. Tanaka N, Odajima T, Mimura M, et al. Expression of Rb, pRb2/p130, p53, and p16 proteins in malignant melanoma of oral mucosa. *Oral Oncol.* 2001;37(3):308-14.
35. Keller DS, Thomay AA, Gaughan J, et al. Outcomes in patients with mucosal melanomas. *J Surg Oncol.* 2013;108(8):516-20.
36. Larsson KB, Shaw HM, Thompson JF, Harman RC, McCarthy WH. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney Melanoma Unit experience. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(2):121-6.
37. Lotem M, Anteby S, Peretz T, Ingber A, Avinoach I, Prus D. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol.* 2003;88(1):45-50.
38. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002;24(3):247-57.
39. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg.* 1982;4(5):404-18.
40. Wu AJ, Gomez J, Zhung JE, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(3):281-5.
41. Kerr EH, Wang D, Lewis JS Jr, Said-Al-Naief N, Hameed O. Lack of correlation between microvascular density and pathological features and outcomes in sinonasal and oral mucosal melanomas. *Head Neck Pathol.* 2011;5(3):199-204.
42. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope.* 1994;104(2):121-6.
43. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck.* 2008;30(10):1325-31.
44. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2010;116(9):2215-23.
45. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer.* 2004;100(8):1657-64.
46. Bobin JY, Gaude JM, Bailly C, Gérard JP, Mayer M. Primary malignant melanomas of the urethra. Apropos of 4 cases. *J Urol (Paris).* 1983;89(2):105-9 [Abstract].
47. Khademi B, Bahranifard H, Nasrollahi H, Mohammadianpanah M. Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: report of 18 patients and analysis of 1077 patients in the literature. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(1):58-64.
48. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):135-9.
49. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with

- emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(12):1543-51.
50. De Simone P, Silipo V, Buccini P, et al. Vulvar melanoma: a report of 10 cases and review of the literature. *Melanoma Res*. 2008;18(2):127-33.
  51. Gorsky M, Epstein JB. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(6):715-9.
  52. Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103(2):313-9.
  53. Wagner M, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Mucosal melanoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2008;31(1):43-8.
  54. Lengyel E, Gilde K, Remenár É, Èsik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(1):7-12.
  55. Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist LE, Ringborg U. 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):1893-7 [Abstract].
  56. Coté TR, Sobin LH. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res*. 2009;19(1):58-60.
  57. Miller BJ, Rutherford LF, McLeod GR, Cohen JR. Where the sun never shines: anorectal melanoma. *J Surg*. 1997;67(12):846-8.
  58. Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterology*. 1993;104(1):174-8 [Abstract].
  59. Chiu NT, Weinstock MA. Melanoma of oronasal mucosa. Population-based analysis of occurrence and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(9):985-8 [Abstract].
  60. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson PJ, Olding LB, Nilsson BR. Primary anorectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. *Acta Oncol*. 2009;48(1):125-31.
  61. Stang A, Streller B, Eisinger B, Jöckel KH. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol*. 2005;96(1):216-21.
  62. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising Incidence of Mucosal Melanoma of the Head and Neck in the United States. *J Skin Cancer*. 2012;2012:231693. doi:10.1155/2012/231693.
  63. Jangard M, Hansson J, Ragnarsson-Olding B. Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960-2000. *Rhinology*. 2013;51(1):22-30 [Abstract].
  64. Tsai T, Vu C, Henson DE. Cutaneous, ocular and visceral melanoma in African Americans and Caucasians. *Melanoma Res*. 2005;15(3):213-7.
  65. Gaze MN, Kerr GR, Smyth JF. Mucosal melanomas of the head and neck: The Scottish experience. The Scottish Melanoma Group. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1990;2(5):277-83 [Abstract].
  66. Teppo H, Kervinen J, Koivunen P, Alho O-P. Incidence and outcome of head and neck mucosal melanoma--a population-based survey from Northern Finland. *Int J Circumpolar Health*. 2006;65(5):443-7.

67. Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *The Laryngoscope*. 2011;121(9):2026-33.
68. Sortino-Rachou AM, Cancela M de C, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol*. 2009;45(3):254-8.
69. Hu D-N, Yu G-P, McCormick SA. Population-based incidence of vulvar and vaginal melanoma in various races and ethnic groups with comparisons to other site-specific melanomas. *Melanoma Res*. 2010;20(2):153-8.
70. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *J Obstet*. 1994;171(5):1225-30 [Abstract].
71. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res*. 2007;17(6):393-9.
72. Goldman JL, Lawson W, Zak FG, Roffman JD. The presence of melanocytes in the human larynx. *Laryngoscope*. 1972;82(5):824-35.
73. Zak FG, Lawson W. The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1974;83(4):515-9.
74. Ross M, Henderson M. Mucosal Melanoma. In: Balch CM, Houghton A, Sober A, Soong S, Atkins M, Thompson J, eds. *Cutaneous Melanoma*. 5th Edition. St. Louis: Quality Medical Pub; 2009:337-49.
75. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009:60-62;526;531-2.
76. Benninghoff, Drenckhahn D. In: Drenckhahn D, ed. *Anatomie*. Vol 1. 16th ed. München: Urban & Fischer; 2003:224.
77. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, et al. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol*. 2009;18(9):799-819.
78. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000;36(2):152-69.
79. Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer*. 1999;86(7):1273-84.
80. Ragnarsson-Olding B, Platz A, Olding L, Ringborg U. p53 protein expression and TP53 mutations in malignant melanomas of sun-sheltered mucosal membranes versus chronically sun-exposed skin. *Melanoma Res*. 2004;14(5):395-401.
81. Tomicic J, Wanebo HJ. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am*. 2003;83(2):237-52.
82. Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, Quan SH. Anorectal melanoma. *Cancer*. 1981;47(7):1891-900.
83. Stranks G, Mathai J, Rowe-Jones D. Primary malignant melanoma of the esophagus: case report and review of surgical pathology. *Gut*. 1991;32:828-30.
84. De la Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW, Cabrera A. Melanosis of the esophagus. *Cancer*. 1963;16(1):48-50.
85. Poggi SH, Madison JF, Hwu WJ, Bayar S, Salem RR. Colonic melanoma, primary or regressed primary. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(4):441-4.

86. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):516-21.
87. Ariel IM. Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and review of the literature. *J Surg Oncol.* 1981;16(4):371-83.
88. Clark KC, Butz WR, Hapke MR. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report with world literature review. *J Gynecol Pathol.* 1999;18(3):265-73.
89. Hong SS, Min YI, Yang S-K, et al. Melanosis of the colon and terminal ileum associated with primary malignant melanoma of the anorectum. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(6):886-8.
90. Duarte IG, Gal AA, Mansour KA. Primary malignant melanoma of the trachea. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):559-60.
91. Jennings TA, Axiotis CA, Kress Y, Carter D. Primary malignant melanoma of the lower respiratory tract. Report of a case and literature review. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(5):649-55 [Abstract].
92. Krausz MM, Ariel I, Behar AJ. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept. *J Surg Oncol.* 1978;10(4):283-8 [Abstract].
93. Helmke BM, Otto HF. Anorectal melanoma. A rare and highly malignant tumor entity of the anal canal. *Pathologe.* 2004;25(3):171-7.
94. Ohashi K, Kato Y, Kanno J, Kasuga T. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects--analysis of factors effecting their increase. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(2):137-43.
95. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):739-53.
96. Soames JV. The morphology and quantitative distribution of dopa-positive melanocytes in the gingival epithelium of Caucasians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(2):254-8.
97. Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(2):101-6.
98. Yi JH, Yi SY, Lee HR, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res.* 2011;21(3):223-7.
99. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. 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):864-8.
100. Shoo BA, Kashani-Sabet M. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(2):96-102.
101. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(5):606-16.
102. Pfister DG, Ang K-K, Brizel DM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(3):320-38.

103. Bradford PT. Skin Cancer in Skin of Color. *Dermatol Nurs.* 2009;21(4):170-8.
104. Bellew S, Del Rosso JQ, Kim GK. Skin Cancer in Asians. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2009;2(10):34-6.
105. Aguas S-C, Quarracino M-C, Lence A-N, Lanfranchi-Tizeira H-E. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(6):E265-71.
106. Moreira RN, Santos CRR, Lima NL, Verli FD, Marinho SA. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res.* 2010;2(4):155-8.
107. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):594-611.
108. Rohwedder A, Philips B, Malfetano J, Kredentser D, Carlson JA. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature. *J Dermatopathol.* 2002;24(3):230-40.
109. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(4):554-62.
110. Chang F, Deere H. Esophageal melanocytosis morphologic features and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(4):552-7.
111. Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL Jr. Malignant melanoma of the vulva: A report of 44 cases. *Obstet Gynecol.* 1975;45(6):638-46.
112. Hussein MR, Haemel AK, Wood GS. p53-related pathways and the molecular pathogenesis of melanoma. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(2):93-100.
113. Gwosdz C, Scheckenbach K, Lieven O, et al. Comprehensive analysis of the p53 status in mucosal and cutaneous melanomas. *Int J Cancer.* 2006;118(3):577-82.
114. Ahn HJ, Na II, Park YH, et al. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2010;46(8):607-11.
115. Monsel G, Ortonne N, Bagot M, Bensussan A, Dumaz N. c-Kit mutants require hypoxia-inducible factor 1alpha to transform melanocytes. *Oncogene.* 2010;29(2):227-36.
116. Wilkins DK, Nathan PD. Therapeutic opportunities in noncutaneous melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2009;1(1):29-36.
117. Prasad ML, Patel SG, Shah JP, Hoshaw-Woodard S, Busam KJ. Prognostic Significance of Regulators of Cell Cycle and Apoptosis, p16(INK4a), p53, and bcl-2 in Primary Mucosal Melanomas of the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 2012;6(2):184-90 [Abstract].
118. Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat.* 2007;28(6):578-88.
119. Ben-Izhak O, Bar-Chana M, Sussman L, et al. Ki67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal malignant melanoma. *Histopathology.* 2002;41(6):519-25.

120. Kim D-K, Kim DW, Kim SW, Kim D-Y, Lee CH, Rhee C-S. Ki67 antigen as a predictive factor for prognosis of sinonasal mucosal melanoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2008;1(4):206-10.
121. Turri-Zanoni M, Medicina D, Lombardi D, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck*. 2013;(35(8)):1066-77.
122. Hsieh R, Nico MMS, Coutinho-Camillo CM, Buim ME, Sanguenza M, Lourenço SV. The CDKN2A and MAP kinase pathways: molecular roads to primary oral mucosal melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(2):167-75.
123. Omholt K, Grafström E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):3933-42.
124. Sekine S, Nakanishi Y, Ogawa R, Kouda S, Kanai Y. Esophageal melanomas harbor frequent NRAS mutations unlike melanomas of other mucosal sites. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2009;454(5):513-7.
125. Yamazaki K, Ohmori T, Kumagai Y, Makuuchi H, Eyden B. Ultrastructure of oesophageal melanocytosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;418(6):515-22.
126. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol*. 2007;43(2):116-21.
127. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer*. 1974;34(2):358-70.
128. Regezi JA, Hayward JR, Pickens TN. Superficial melanomas of oral mucous membranes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978;45(5):730-40.
129. Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck*. 1995;17(3):184-9.
130. Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GMLT, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32(4):251-7.
131. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, Hoshina M, Suzuki S, Takagi M. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *J Radiat Oncol*. 1993;25(1):35-9.
132. Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(12):1475-81 [Abstract].
133. Kerley SW, Blute ML, Keeney GL. Multifocal malignant melanoma arising in vesicovaginal melanosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(9):950-2 [Abstract].
134. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J, et al. Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):34-9.
135. Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):220-9.
136. Clark W. *Human Malignant Melanoma*. New York: Grune & Stratton; 1979;15-54,109-38.
137. Ackerman AB. Malignant melanoma. A unifying concept. *Am J Dermatopathol*. 1980;2(4):309-13.

138. Postow MA, Carvajal RD. Therapeutic Implications of KIT in Melanoma. *Cancer J Sudbury Mass.* 2012;18(2):137-41.
139. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, et al. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br J Cancer.* 2008;99(12):2065-9.
140. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):6821-8.
141. Yun J, Lee J, Jang J, et al. KIT amplification and gene mutations in acral/mucosal melanoma in Korea. *APMIS.* 2011;119(6):330-5.
142. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2007;121(2):257-64.
143. Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1684-91.
144. Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT Jr, Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol.* 2001;83(3):457-65.
145. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(12):3427-33.
146. Oliva E, Quinn TR, Amin MB, et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases. *J Surg Pathol.* 2000;24(6):785-96.
147. Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J Laryngol Otol.* 2011;125(5):479-85.
148. Raspagliesi F, Ditto A, Paladini D, et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(10):738-42.
149. Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, Mortuaire G. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol.* 2012;126(2):147-51.
150. Harrison DF. Malignant melanomata arising in the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol.* 1976;90(11):993-1005.
151. Krengli M, Masini L, Kaanders JHAM, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):751-9.
152. Pappaspyrou G, Garbe C, Schadendorf D, Werner JA, Hauschild A, Egberts F. 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):475-82.
153. Kim HS, Kim EK, Jun HJ, et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer.* 2010;10:167. doi:10.1186/1471-2407-10-167.
154. Koivunen P, Bäck L, Pukkila M, et al. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *The Laryngoscope.* 2012;122(8):1734-8.



155. Matias C, Corde J, Soares J. Primary malignant melanoma of the nasal cavity: a clinicopathologic study of nine cases. *J Surg Oncol.* 1988;39(1):29-32.
156. Mücke T, Hölzle F, Kesting MR, et al. Tumor size and depth in primary malignant melanoma in the oral cavity influences survival. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(7):1409-15.
157. Zimmermann I, Stuck BA, Sauter A, Hörmann K, Heiser C. Primary malignant melanoma arising from the base of the tongue: a case report. *HNO.* 2011;59(6):588-91.
158. Bisceglia M, Perri F, Tucci A, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(3):235-52.
159. Chute DJ, Cousar JB, Mills SE. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(1):93-100.
160. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery.* 1998;124(1):38-48.
161. Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS. Management of melanomas of the female genital tract. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(5):565-9.
162. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *J Gynecol Cancer.* 2001;11(5):359-64.
163. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol.* 2008;9(10):973-81.
164. Cantuaria G, Angioli R, Nahmias J, Estape R, Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1999;75(1):170-4.
165. Gupta D, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Vaginal melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *J Surg Pathol.* 2002;26(11):1450-7.
166. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol.* 2004;171(2Pt1):765-7.
167. Serin G, Doğanavşargil B, Çalışkan C, Akalin T, Sezak M, Tunçyürek M. Colonic malignant melanoma, primary or metastatic? Case report. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(1):45-9.
168. Ramos JA, Ramos WE, Ramos CV. Melanoma of the female urethra. *Indian J Urol.* 2011;27(4):448-50.
169. Sachs DL, Lowe L, Chang AE, Carson E, Johnson TM. Do primary small intestinal melanomas exist? Report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):1042-4.
170. Van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology.* 2007;70(1):143-7.
171. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):316-8.

172. Kruse ALD, Riener MO, Graetz KW, Luebbers H-T. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: a retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(3):143-7.
173. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer.* 1953;6(1):1-45.
174. Shuman AG, Light E, Olsen SH, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: predictors of prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(4):331-7.
175. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):626-30.
176. Lourenço SV, A MS, Sotto MN, et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(4):323-30.
177. Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchock JD, Carvajal RD. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):913-22.
178. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol.* 2003;21(1):43-52.
179. Chi Z, Li S, Sheng X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer.* 2011;11:85. doi:10.1186/1471-2407-11-85.
180. Khaled A, Hammami H, Fazaa B, et al. Primary amelanotic anorectal melanoma: an uncommon neoplasia with poor prognosis. *Pathologica.* 2009;101(3):126-9 [Abstract].
181. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2003;83(2):116-22.
182. Rinaldo A, Shaha AR, Patel SG, Ferlito A. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(8):979-82.
183. Joob AW, Haines GK 3rd, Kies MS, Shields TW. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(1):217-22.
184. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(3):347-52.
185. Petru E, Nagele F, Czerwenka K, et al. Primary malignant melanoma of the vagina: long-term remission following radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1998;70(1):23-6.
186. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer.* 1994;73(10):2626-32.
187. Shiga K, Ogawa T, Kobayashi T, et al. Malignant melanoma of the head and neck: A multi-institutional retrospective analysis of cases in Northern Japan. *Head Neck.* 2012;34(11):1537-41.
188. Nandapalan V, Roland N, Helliwell T, Williams E, Hamilton J, Jones A. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol.* 1998;23(2):107-16.

189. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlöf B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer*. 1999;86(7):1285-93.
190. Notani K, Shindoh M, Yamazaki Y, et al. Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40(3):195-200.
191. Miettinen M, Fernandez M, Franssila K, Gatalica Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M. Microphthalmia transcription factor in the immunohistochemical diagnosis of metastatic melanoma: comparison with four other melanoma markers. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(2):205-11.
192. Aung PP, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Lai J-P, Wang Z-F, Miettinen M. KBA62 and PNL2: 2 New Melanoma Markers-Immunohistochemical Analysis of 1563 Tumors Including Metastatic, Desmoplastic, and Mucosal Melanomas and Their Mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(2):265-72.
193. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. *MIM Number 151100 02072011*. <http://omim.org/entry/151100>. Accessed May 25, 2012.
194. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. *MIM Number 160980 12102010*. <http://omim.org/entry/160980>. Accessed May 25, 2012.
195. World Health Organization WHO. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3). 2000.
196. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg*. 1970;120(4):425-31.
197. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: How to contend with the problem of multiple testing – Part 10 of a series on evaluation of scientific publications. 2010;107(4):50-6.
198. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2. Auflage. New York: Springer; 2002:243,245-6.
199. Hosmer D, Lemeshow S, May S. <http://www.ats.ucla.edu/stat/spss/examples/asa2/chap2.htm>. In: *Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2nd Edition. New Jersey: John Wiley & Sons; 2008:29-32.
200. Brosius F. *SPSS 19*. 1. Auflage. Heidelberg: Hüthig Jehle Rehm; 2011: 400-2.
201. Mey S (2004) Prognosefaktoren für das Überleben bei Schleimhautmelanom. Medizinische Dissertationsschrift, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten.
202. Kung B, Deschenes GR, Keane W, Cunnane M, Jacob-Ampuero M-P, Rosen M. Paranasal sinus melanoma masquerading as chronic sinusitis and nasal polyposis. *Ear Nose Throat J*. 2007;86(9):561-4.
203. Lund VJ, Howard DJ, Harding L, Wei WI. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *Laryngoscope*. 1999;109(2Pt1):208-11.
204. Chan RC-L, Chan JYW, Wei WI. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *The Laryngoscope*. 2012;122(12):2749-53.

205. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LGT. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2748-56.
206. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *J Radiol*. 1991;64(768):1147-50.
207. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre J-L. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *The Laryngoscope*. 2006;116(6):993-5.
208. Atmatzidis KS, Pavlidis TE, Papaziogas BT, Papaziogas TB. Primary malignant melanoma of the small intestine: report of a case. *Surg Today*. 2002;32(9):831-3.
209. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *J Obstet*. 1998;178(6):1177-84.
210. Yoshizawa T, Kawata N, Sato K, et al. Primary malignant melanoma of the female urethra. *Urology*. 2007;70(6):1222.e13-6.
211. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164-8.
212. Betti R, Menni S, Crosti C. Melanoma of the glans penis. *Eur J Dermatol*. 2005;15(2):113-5.
213. Cazenave H, Maubec E, Mohamdi H, et al. Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):594-9.
214. Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res*. 2011;21(4):257-66.
215. Scheistroen M, Trope C, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, Kristensen GB. Malignant melanoma of the vulva FIGO stage I: Evaluation of prognostic factors in 43 patients with emphasis on DNA ploidy and surgical treatment. *Gynecol Oncol*. 1996;61(2):253-8.
216. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(12):1219-25.
217. Liétin B, Montalban A, Louvrier C, Kemeny J-L, Mom T, Gilain L. Sinonasal mucosal melanomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010;127(2):70-6.
218. Soman CS, Sirsat MV. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Indians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38(3):426-34.
219. Hauspy J, Nevin A, Harley I, et al. Paraneoplastic syndrome in vaginal melanoma: a case report and review of the literature. *J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1159-63.
220. Bello DM, Smyth E, Perez D, et al. Anal versus rectal melanoma: does site of origin predict outcome? *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):150-7.
221. Yanagi T, Mizoe J-E, Hasegawa A, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):15-20.
222. Freedman H, DeSanto L, Devine K. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1973;97:322-5.

223. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*. 1976;37(3):1571-6.
224. Loree TR, Mullins AP, Spellman J, North JH Jr, Hicks WL Jr. Head and neck mucosal melanoma: a 32-year review. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(5):372-5.
225. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Am J Clin Oncol*. 2013:[Epub ahead of print].
226. Wittekind C, Meyer H, eds. *UICC 2010, TNM-Klassifikation Maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley VHC; 2010:48-50.
227. Harwood AR, Dancuart F, Fitzpatrick PJ, Brown T. Radiotherapy in non-lentiginous melanoma of the head and neck. *Cancer*. 1981;48(12):2599-605.
228. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res*. 2004;14(6):517-20.
229. Peters G, Arriaga MA, Nuss DW, Pou AM, DiLeo M, Scrantz K. Mucosal Melanoma of the Middle Ear Cavity and Eustachian Tube. *Otol Neurotol*. 2012;33(2):239-43.
230. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. 2008;30(12):1592-8.
231. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-27.
232. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902-8.
233. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C. Changes in the TNM classification of head and neck tumors. *Pathol*. 2010;31(5):339-43.
234. Carcoforo P, Raiji MT, Palini GM, et al. Primary anorectal melanoma: an update. *J Cancer*. 2012;3:449-53.
235. Geisler JP, Look KY, Moore DA, Sutton GP. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 mm of invasion. *Gynecol Oncol*. 1995;59(3):338-41.
236. Krengli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JHAM, Masini L, Beldi D, Orrecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):121-8.
237. Lazzeri D, Agostini T, Giacomina A, et al. Malignant melanoma of the nasal septum. *J Craniofac Surg*. 2010;21(6):1957-60.
238. Borst A, Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial Plast Surg*. 2011;27(3):237-42 [Abstract].
239. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(3):246-50 [Abstract].
240. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):495-500.

241. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Malignes Melanom. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL.(Kurzversion 1.1 Februar 2013). [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf). Accessed November 5, 2013.
242. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(16):4488-98.
243. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. *Cancer J*. 2012;18(2):192-202.
244. Ulmer A, Metzger S, Fierlbeck G. Successful palliation of stenosing anorectal melanoma by intratumoral injections with natural interferon-beta. *Melanoma Res*. 2002;12(4):395-8.
245. Sabel MS, Sondak VK. Pros and cons of adjuvant interferon in the treatment of melanoma. *The Oncologist*. 2003;8(5):451-8.
246. Liang R, Wallace AR, Schadendorf D, Rubin BP. The phosphatidylinositol 3-kinase pathway is central to the pathogenesis of Kit-activated melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(4):714-23.
247. Wong CW, Fan YS, Chan TL, et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):640-4.
248. Buery RR, Siar CH, Katase N, et al. NRAS and BRAF mutation frequency in primary oral mucosal melanoma. *Oncol Rep*. 2011;26(4):783-7 [Abstract].
249. Handolias D, Hamilton AL, Salemi R, et al. Clinical responses observed with imatinib or sorafenib in melanoma patients expressing mutations in KIT. *Br J Cancer*. 2010;102(8):1219-23.
250. Abysheva SN, Iyevleva AG, Efimova NV, et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma. *Melanoma Res*. 2011;21(6):555-9.
251. Torres-Cabala CA, Wang W-L, Trent J, 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):1446-56.
252. Woodman SE, Trent JC, Stemke-Hale K, et al. Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma: molecular, cellular, and clinical correlates. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(8):2079-85.
253. Rivera RS, Nagatsuka H, Gunduz M, et al. C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2008;452(1):27-32.
254. Satzger I, Küttler U, Völker B, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Anal mucosal melanoma with KIT-activating mutation and response to imatinib therapy--case report and review of the literature. *Dermatology*. 2010;220(1):77-81.
255. Schoenewolf NL, Urosevic-Maiwald M, Dummer R. Tumour heterogeneity of mucosal melanomas during treatment with imatinib. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):419-24.

256. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007;296-301.
257. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 2008;5(6):e120. doi:10.1371/journal.pmed.0050120.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die eingereichte Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter initialer Betreuung von Herrn Professor Dr. C. Garbe durchgeführt. Dieser formulierte den Arbeitstitel. Die Betreuung ging im Verlauf auf Herrn Privatdozent Dr. T. K. Eigentler über, welcher seit Beginn zusätzlicher Ansprechpartner für organisatorische, fachliche und statistische Fragen gewesen war. Ebenso beriet mich Herr Privatdozent Dr. T. K. Eigentler bei konzeptionellen Fragestellungen.

Patientenidentifikation und Registerdatenakquise wurden teils durch Herrn M. Kreissig, Universitäts-Hautklinik Tübingen, sowie Frau Diplom-Informatikerin der Medizin B. Trilling, Klinisches Krebsregister des Tumorzentrums Tübingen, durchgeführt. Abseits der genannten Register erfolgten Patientenidentifikation und Datenakquise sämtlich durch mich. Ebenso wurde die weitere Aufbereitung aller Daten eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich; Ausnahme bildete die Anleitung durch Herrn Privatdozent Dr. T. K. Eigentler bei Systemeinstellungen zur Cox-Regressionsanalyse mittels SPSS.

Ich versichere, das Manuskript, inklusive aller Tabellen und Abbildungen, selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet. Verwendete Literatur wurde eigenständig ausgewählt.



