

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Sektion Dermatologische Onkologie**

**Spätmetastasierung des kutanen Melanoms  
(> 10 Jahre)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Wilhelmi, Julia-Alexandra**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Meier

Tag der Disputation: 14.12.2017

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungen .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiologie kutaner Melanome .....	5
1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung .....	8
1.3 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Metastasierung .....	11
1.4 Spätmetastasierung .....	15
1.5 Das Konzept der Tumor-Dormanz (tumor dormancy) .....	18
1.6 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit .....	22
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 Erhobene Daten .....	23
2.2 Auswertung .....	24
2.2.1 Klassifikation der Variablen .....	24
2.2.2 Statistische Methoden .....	26
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1 Erläuterung der Patientenkollektive.....	27
3.2 Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften der Unterkollektive frühmetastasierter und spätmetastasierter Patienten.....	28
3.2.1 Geschlecht.....	28
3.2.2 Alter .....	29
3.2.3 Lokalisation.....	30
3.3 Beschreibung tumorabhängiger Eigenschaften der Unterkollektive frühmetastasierter und spätmetastasierter Patienten.....	34
3.3.1 Histologischer Subtyp.....	34
3.3.2 Tumordicke.....	36
3.3.3 Invasionslevel .....	37

3.3.4	Ulzeration .....	38
3.3.5	Regression .....	39
3.4	Stadieneinteilung.....	41
3.4.1	Stadium bei Erstdiagnose und Stadium bei Erstmetastasierung ..	41
3.4.2	Veränderung des klinischen Tumorstadiums während des weiteren Krankheitsverlaufes .....	42
3.5	Überlebensanalysen.....	45
3.5.1	Überlebensanalysen des Patientenkollektives mit einer Spätmetastasierung gegenüber dem mit einer Frühmetastasierung ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms .....	46
3.5.2	Überlebensanalysen ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei spätmetastasierten Patienten und frühmetastasierten Patienten .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Tabellarisches Verzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Akrolentiginöses Melanom
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LM	Lentigo-maligna-Melanom
NM	Noduläres Melanom
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
TANS	<u>t</u> horax, upper <u>a</u> rm, <u>n</u> eck, <u>s</u> calp

## 1 Einleitung

### 1.1 Epidemiologie kutaner Melanome

Das kutane Melanom ist ein bösartiger, invasiv wachsender Hauttumor, der von den Melanozyten ausgeht. Er kommt fast ausschließlich in der hellhäutigen Bevölkerung vor. Lediglich ein sehr geringer Anteil von Menschen afrikanischer oder asiatischer Herkunft mit dunklerer Hautfarbe erkranken an einem Melanom (Garbe and Leiter 2009). Das kutane Melanom ist aufgrund des hohen Metastasierungspotenzials einer der aggressivsten Tumore beim Menschen. Zudem ist es der Tumor mit der am meisten zunehmenden Inzidenz in den letzten Jahrzehnten (Han, Wang et al. 2010). Zu Beginn des Jahres 1970 registrierte die Krebsstatistik der USA 6 Fälle von neuerkrankten Melanompatienten pro 100.000 Einwohner und Jahr. Im Jahr 2000 ist diese Zahl bereits auf 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angestiegen. Das stellt eine Verdreifachung der Inzidenz dar (Geller, Miller et al. 2002). In Mitteleuropa zeigte sich in dem selben Zeitraum ein sehr ähnlicher Anstieg der Inzidenz. Von 3-4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr stiegen diese auf 10-15 Fälle an (Garbe and Blum 2001). Der stärkste Anstieg der Inzidenz zeigte sich

in Australien und Neuseeland mit den höchsten Inzidenzraten weltweit von 50-60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (MacLennan, Green et al. 1992, Jones, Harman et al. 1999, Marrett, Nguyen et al. 2001, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz in den nächsten zwei Jahrzehnten weiter ansteigt und es zu einer Verdopplung der Rate der Neuerkrankungen kommt. Die steigende Inzidenz von Melanomen wird in Zusammenhang mit dem allgemeinen Wandel des Freizeitverhaltens und der zunehmenden Sonnenexposition gesehen (Garbe and Leiter 2009). Im Jahr 2012 stand das maligne Melanom der Haut mit 4,6 % bei den Frauen und mit 4,1 % bei den Männern bei beiden Geschlechtern auf der fünften Position der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Ausgeschlossen von dieser Auswertung war der nicht-melanozytäre Hautkrebs (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2015). Insgesamt erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland 21.410 Menschen an einem malignen Melanom. Das mittlere Erkrankungsalter betrug beim weiblichen Geschlecht 59,6 Jahre und beim männlichen Geschlecht 64,2 Jahre. Mit 10.470 Frauen und 10.940 Männern waren ungefähr gleich viele Menschen beider Geschlechter betroffen. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Geschlechterverhältnis in Bezug auf die Neuerkrankungen nahezu ausgeglichen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) 2016). In den 70er-Jahren lag das Verhältnis von Männern zu Frauen noch bei etwa 1:2 und im Jahr 2000 war es bereits fast ausgewogen (Buettner, Leiter et al. 2005). Die Krankheitshäufigkeit im Jahr 2013 zeigte sich aufgrund der hohen Überlebensrate, die bei 95.000 Menschen mit der Erstdiagnose eines Melanoms in den letzten fünf Jahren und einem Überleben bis Ende 2013 lag, deutlich höher als die Inzidenz im selben Jahr (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) 2016). Durch die Einführung des Hautkrebs-Screenings in Deutschland im Jahr 2008 kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Inzidenz. Dieser zeigte sich insbesondere in den frühen Erkrankungsstadien mit einer geringen Tumordicke und einer damit verbundenen günstigeren Prognose (Breitbart, Waldmann et al. 2012). Eine Schlussfolgerung aus der frühzeitigeren

Diagnose des Primärmelanoms könnte sein, dass es nun zu einem Rückgang der fortgeschrittenen Melanome kommen würde. Dies ließ sich bis 2013 jedoch nicht nachweisen. Insgesamt starben im Jahr 2013 1.787 Männer und 1.255 Frauen an dem Fortschreiten ihrer Melanomerkrankung. Das mittlere Sterbealter lag bei Frauen bei 72,1 Jahren und bei Männern bei 70,3 Jahren. Die altersstandardisierte Sterberate lag im Jahr 2013 bei Frauen bei 1,7 pro 100.000 Einwohner und Jahr und bei Männern bei 3,0 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) 2016). Insgesamt blieb die Mortalität im Zeitraum von 1999 und 2012 in Deutschland relativ konstant, mit einem geringen Anstieg beim männlichen Geschlecht (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2015). Europa steht mit 1,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr weltweit an dritter Stelle der Mortalitätsrate in Bezug auf das maligne Melanom. An erster Stelle stehen Australien und Neuseeland mit 3,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr und an zweiter Stelle Nordamerika mit 1,7 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Forsea, Del Marmol et al. 2012).

Die Ätiologie des malignen Melanoms ist multifaktoriell. Als entscheidender exogener Risikofaktor für die Entwicklung eines kutanen Melanoms wird die UV-Strahlung angesehen. Zudem stellt die Anzahl der melanozytären Nävi am gesamten Körper einen entscheidenden endogenen Risikofaktor dar. Weitere Parameter, die eine begünstigende Rolle bei der Entstehung eines Melanoms darstellen, sind die Anzahl der atypischen melanozytären Nävi, die Eigen- und Familienanamnese bezüglich des Vorliegens von Melanomen, ein heller Hauttyp und Sonnenbrände in der Jugend (< 20 Jahre) (Garbe, Buttner et al. 1994). Im Hinblick auf das Überleben gelten tumorspezifische Parameter wie die Tumordicke, das Vorhandensein einer Ulzeration und die Mitoserate als wichtigste prognostische Faktoren (Balch, Wilkerson et al. 1980, Garbe, Buttner et al. 1995a, Garbe, Buttner et al. 1995b, Balch, Gershenwald et al. 2009).

## **1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung**

Auf der Grundlage der TNM-Klassifikation lassen sich maligne Tumoren in verschiedene Stadien einteilen. Das „T“ steht für die Eigenschaften des Primärtumors, das „N“ für den Lymphknotenbefall und das „M“ für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die TNM-Klassifikation nach dem AJCC (American Joint Committee on Cancer) aus dem Jahr 2009 ist eine wichtige Grundlage zur einheitlichen Beschreibung der Ausdehnung des Melanoms. In den S3-Leitlinien für das maligne Melanom wird die AJCC-Klassifikation aus dem Jahr 2009 als Standard für die histopathologische Befundung des Melanoms empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Als Grundlage für die aktuelle siebte Version der TNM-Klassifikation des AJCC aus dem Jahr 2009 wurden in einer multivariaten Analyse 30.946 Patienten im Stadium I, II und III sowie 7.972 Patienten im Stadium IV untersucht (Balch, Gershenwald et al. 2009).

## Einleitung

---

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumordinvasion
Tx	keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,00mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen <1/mm <sup>2</sup> b: mit Ulzeration o. Mitoserate ≥1/mm <sup>2</sup> **
T2	1,01-2,0mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

\* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor  
\*\* Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt

## Einleitung

*Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung*

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallender LK	Ausmaß der LK-Metastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)* b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n)* b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	> 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

\* Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

*Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung*

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten*	normal
M1b	Lungenmetastasen	normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder	normal
	Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH)	erhöht

\* Zu der Klassifikation M1a werden auch die iliakalen Lymphknoten gezählt

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	< 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	< 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	keine	keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 LK	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	keine, aber Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en)- oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit regionären LK-Metastasen	keine
IV			Fernmetastasen

### 1.3 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Metastasierung

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit der Diagnose eines kutanen Melanoms entwickeln im weiteren Verlauf ein Fortschreiten der Tumorerkrankung

(Soong, Harrison et al. 1998). Wenn bestimmte prognostisch ungünstige Faktoren vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Metastasierung höher. Bei einer Tumordicke nach Breslow von größer 4,0 mm liegt diese zum Beispiel bei 50 % und bei dem Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen liegt die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Tumorprogresses bei 50-80 % (Barth and Morton 1995). Es werden drei verschiedenen Wege der Metastasierung beschrieben. Bei zweien erfolgt die Metastasierung zunächst lymphogen vom Primärtumor über Satelliten- oder In-transit-Metastasen (Weg 1) bzw. über regionäre Lymphknotenmetastasen (Weg 2) um im weiteren Verlauf eine hämatogene Fernmetastasierung zu entwickeln. Der dritte Weg der Metastasierung verläuft direkt hämatogen mit der Entwicklung von Fernmetastasen, ohne den Umweg über eine lymphogene Metastasierung (Meier, Will et al. 2002, Leiter, Meier et al. 2004). Bei zwei Drittel der Patienten mit einem erneuten Auftreten der Melanomerkrankung nach kurativer Exzision des Primärmelanoms entwickelt sich eine lymphogene Metastasierung in Form von Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen. Von Satellitenmetastasen spricht man, wenn die Metastasen sich in einem Bereich von 2 cm um den Primärtumor herum entwickeln. Als In-transit-Metastasen werden kutane Metastasen bezeichnet, die sich entlang des Lymphabflussgebietes des Primärtumors vor der ersten drainierenden Lymphknotenstation entwickeln. Das verbleibende Drittel der Patienten mit einem erneuten Auftreten der Melanomerkrankung nach chirurgischer Behandlung des Primärmelanoms metastasiert direkt hämatogen in Form von Fernmetastasen (Reintgen, Cox et al. 1992, Brauer, Wriston et al. 2010). Mit einem Median von 17 Monaten nach Erstdiagnose geschieht die Entstehung von Satelliten- und In-transit-Metastasen in der Regel früher als von regionären Lymphknotenmetastasen mit einem Median von 16-19 Monaten. Fernmetastasen entwickeln sich mit einem Median von 24-25 Monaten gewöhnlich am spätesten (Meier, Will et al. 2002, Leiter, Meier et al. 2004).

In vielen Untersuchungen von Patienten mit einem kutanen Melanom im Stadium I und II konnten tumorabhängige und tumorunabhängige Parameter als prognostische Faktoren hinsichtlich des natürlichen Krankheitsverlaufes bei der

Entwicklung einer Metastasierung ermittelt werden. Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Melanoms stellt den entscheidenden prognostischen Faktor dar (Balch 1992). Als besonders wichtig zeigen sich bei den tumorabhängigen Parametern die Tumordicke, das Invasionslevel und das Vorhandensein einer Ulzeration. Bei den tumorunabhängigen Parametern spielen das Geschlecht, das Alter und die Lokalisation eine bedeutende Rolle. Es zeigt sich eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit beim männlichen Geschlecht in Kombination mit der Lokalisation des Primärmelanoms im Kopf-Hals-Bereich sowie am Rumpf. Im Vergleich hierzu sind im Stadium III die Art der lymphogenen Metastasierung (Satelliten-, In-transit- und Lymphknotenmetastasen) sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten die signifikantesten prognostischen Faktoren neben der Tumordicke, dem Alter und der Ulzeration (Balch 1992, Reintgen, Cox et al. 1992, Soong, Harrison et al. 1998, Meier, Will et al. 2002, Leiter, Meier et al. 2004). Bei der Entwicklung der drei unterschiedlichen Krankheitsverläufe der Metastasierung, wie bereits weiter oben beschrieben, stellt die Lokalisation des Primärmelanoms einen wichtigen Risikofaktor dar. Eine hämatogene Metastasierung zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung tritt häufiger bei Patienten mit einem Primärmelanom am Rumpf oder an den oberen Extremitäten auf. Hingegen zeigt sich bei Patienten mit einer Lokalisation des Primärmelanoms im Kopf-Hals-Bereich oder an den unteren Extremitäten häufiger zunächst eine lymphogene Metastasierung. Dies unterstützt die Einteilung der Lokalisation nach den prognostisch ungünstigeren TANS-Regionen (trunk, upper arm, neck, scalp). Ein wichtiger Punkt für die Erklärung von prognostisch ungünstigeren Lokalisationen des Primärtumors zu günstigeren Lokalisationen könnte die Länge der Lymphbahn sowie die Anzahl der drainierenden Lymphknoten sein, die die Lymphflüssigkeit von der Lokalisation des Primärtumors bis zum Erreichen des Blutkreislaufes in den Angulus venosus im Bereich des oberen Thorax zurücklegen muss. Dies könnte ein entscheidender Faktor für die körpereigene Immunabwehr gegenüber metastasierungsfähigen Tumorzellen sein (Garbe, Buttner et al. 1995b, Leiter, Meier et al. 2004). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die verschiedenen Metastasierungswege könnten ebenfalls aufgrund der Lokalisation des Primärtumors erklärt wer-

den. Beim männlichen Geschlecht stellt der Rumpf die häufigste Lokalisation dar, bei Frauen die unteren Extremitäten. Somit zeigen sich bei Frauen häufiger Satelliten- und In-transit-Metastasen als bei Männern (Meier, Will et al. 2002, Leiter, Meier et al. 2004).

Zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung spielt die Art der Metastasierung eine entscheidende Rolle. Patienten, die als Erstmetastasierung Fernmetastasen entwickeln, haben eine schlechtere Prognose im Vergleich zu den Patienten, die zunächst regionäre Lymphknotenmetastasen, Satelliten- oder In-transit-Metastasen gebildet haben. Die Patienten mit einer regionären Lymphknotenmetastasierung haben wiederum eine schlechtere Prognose als Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen (Manola, Atkins et al. 2000). Bei dem Auftreten eines Lokalrezidivs stellen die Tumordicke, das Invasionslevel und das Vorhandensein einer Ulzeration einen prognostischen Faktor für das Überleben dar. Bei dem Auftreten der Erstmetastasierung im Bereich der regionären Lymphknoten spielen die Anzahl der Lymphknotenmetastasen sowie die Tumormasse (Mikrometastase vs. Makrometastase) eine Rolle bezüglich des Überlebens. Hinzu kommen die Parameter Ulzeration des Primärtumors und das Vorhandensein eines Lokalrezidivs (Soong, Harrison et al. 1998, Leiter, Meier et al. 2004). Tritt eine hämatogene Metastasierung als erste Metastasierung auf spielen die Anzahl der befallenen Organe, die Dauer der Remission und die Lokalisation der Metastasen eine Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf. Tumorabhängige Parameter wie die Tumordicke und Ulzeration sowie tumorunabhängige Parameter wie das Alter und Geschlecht, haben hier keinen signifikanten Einfluss (Balch, Soong et al. 1983).

Es gibt zwei Hypothesen zur Entstehung von Fernmetastasen. In der Mehrheit der Fälle geht man von einem frühen parallel ablaufenden Prozess der lymphogenen und hämatogenen Ausbreitung der Tumorzellen aus. Dies geschieht zum Zeitpunkt des Vorhandenseins des noch nicht exzidierten Primär-melanoms. Bei einem geringeren Anteil der Patienten geht man davon aus, dass zunächst eine lokoregionäre Metastasierung ohne gleichzeitige hämatogene Ausbreitung von Tumorzellen stattfindet. Im weiteren Krankheitsverlauf

kann sich, ausgehend von der lymphogenen Metastasierung, eine hämatogene Ausbreitung der Tumorzellen mit der Entstehung von Fernmetastasen entwickeln. Auf der anderen Seite kann es jedoch auch zu einer Spontanheilung mit einem langen rezidivfreien Intervall bis hin zu einer dauerhaft rezidivfreien Zeit kommen. Man geht davon aus, dass diesen Prozessen eine effektive Immunantwort und das Konzept der Tumor-Dormanz zugrunde liegen. Diese Patienten profitieren von einer Sentinel-LK-Exstirpation und einer Lymphknotendissektion (Leiter, Meier et al. 2004).

### **1.4 Spätmetastasierung**

Bei dem Großteil der Patienten, die eine Metastasierung des malignen Melanoms entwickeln, erfolgt dies innerhalb der ersten zehn Jahre nach Erstdiagnose und Behandlung des Primärmelanoms (Briele, Beattie et al. 1983, Crowley and Seigler 1990). In 80 % der Fälle treten die Metastasen innerhalb der ersten drei Jahren nach Erstdiagnose auf (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016). Als Spätmetastasierung wird die erste Metastasierung, unabhängig ob lymphogen oder hämatogen, nach mehr als zehn Jahren nach Erstdiagnose definiert (Briele, Beattie et al. 1983, Crowley and Seigler 1990). Aufgrund der vorhandenen Daten über die Möglichkeit der Entwicklung einer Spätmetastasierung beim malignen Melanom wird die Aussage, dass eine 10-jährige rezidivfreie Nachsorge nicht mit einer Heilung gleichzusetzen ist, unterstrichen (Crowley and Seigler 1990). In der Literatur wird die Wahrscheinlichkeit einer Spätmetastasierung nach einem erscheinungsfreien Intervall von 10 und mehr Jahren nach Erstdiagnose des malignen Melanoms zwischen 0,65-25 % angegeben. Die jeweiligen Auswertungen unterscheiden sich teilweise stark in der Größe und Zusammensetzung der untersuchten Kollektive sowie in der Dauer der Nachbeobachtungszeit (Briele, Beattie et al. 1983, Shaw, Beattie et al. 1985, Callaway and Briggs 1989, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Shen, Guenther et al. 2000, Leman and Mac Kie 2003, Brauer, Wriston et al. 2010, Hansel, Schonlebe et al. 2010, Faries,

Steen et al. 2013, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). In der Untersuchung von Leman et al. wurden 3.822 Patienten mit einer abgeschlossenen zeh- oder länger jährigen Nachsorge betrachtet. Hiervon entwickelten 25 Patienten ihre erste Metastasierung nach 10 oder mehr Jahren, dies sind 0,65 % (n=25/3.822). In der Datenanalyse von Faries et al. aus dem Jahr 2013 zeigten insgesamt 6,9 % (n=327/4.731) der Patienten mit einem rezidivfreien Intervall von mindestens 10 Jahren nach Erstdiagnose (n=4.731) im weiteren Verlauf eine Spätmetastasierung (Faries, Steen et al. 2013). Als Ausreißer ist der prozentuale Anteil der spätmetastasierten Patienten aus der Arbeit von Crowley et al. zu sehen. Hier entwickelten 25 % (n=168/7.104) der Patienten ihre erste Metastasierung nach 10 oder mehr Jahren. Hier ist zu beachten, dass mit 9,2 % (n=651/7.104) für nur einen geringen prozentualen Anteil der Patienten des Gesamtkollektives (n=7.104) ein rezidivfreier Nachbeobachtungszeitraum von 10 oder mehr Jahren (n=651) dokumentiert ist. Des Weiteren betrug bei 6 % (n=10/168) der Patienten mit einer Spätmetastasierung der rezidivfreie Nachbeobachtungszeitraum 26-49 Jahre (Crowley and Seigler 1990). In der Untersuchung von Peters et al. entwickelten 3,5 % (n=36) von 1.015 Patienten mit einem rezidivfreien Intervall von mehr als 10 Jahren eine Spätmetastasierung. In der Untersuchung von Hansel et al. entwickelten 1,1 % (n=20) von 1.881 Patienten eine Spätmetastasierung (Peters, Lippold et al. 1997, Hansel, Schonlebe et al. 2010).

Tabelle 5: Übersicht über die Literatur zur Häufigkeit der Spätmetastasierung

Literatur	Gesamtkollektiv	Nachsorge > 10 Jahre	Patienten mit Spätmetastasierung
Faries et al. (2013)	4.731	4.731	327 (6,9 %)
Shen et al. (2000)	8.500	1.907	217 (2,6 %, 11,4 %)
Crowley et al. (1990)	7.104	651	168 (2,4 %, 25 %)
Osella-Abate et al. (2014)	1.372	1.372	77 (5,6 %)
Brauer et al. (2010)	4.196		70 (1,7 %)**
Peters et al. (1997)	1.015	1.015	36 (3,5 %)
Shaw et al. (1985)	1.283	1.283	34 (2,7 %)
Schmid-Wendtner et al. (2000)	6.298	1.026	31 (0,5 %, 3 %)
Leman et al. (2003)	3.822	3.822	25 (0,65 %)
Hansel et al. (2009)	1.881	1.881	20 (1,1 %)
Tsao et al. (1997)	2.766	1.010*	20 (0,7 %, 2,0 %)
Briele et al. (1983)	105	105	7 (6,6 %)
Callaway et al. (1989)	536	536	5 (1 %)
* Nachsorge > 15 Jahre ** Spätmetastasierung > 8 Jahre			

Es konnten bisher keine eindeutigen Risikofaktoren festgelegt werden, die eine Spätmetastasierung vorhersagen lassen (Crowley and Seigler 1992, Peters, Lippold et al. 1997, Hansel, Schonlebe et al. 2010). Die bekannten prognostisch wichtigen Faktoren bei der Entwicklung einer Metastasierung, wie die Tumordicke und die Ulzeration, scheinen nach mehr als 10 Jahren Rezidivfreiheit keine entscheidende Rolle mehr zu spielen (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Hansel, Schonlebe et al. 2010). In verschiedenen Untersuchungen lagen die Mittelwerte der Tumordicke mit 1,6 mm bis 2,2 mm im mittleren Tumordickenbereich (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Hansel, Schonlebe et al. 2010). Zudem zeigte sich das Alter der Patienten mit einer Spätmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose geringer als in der Gesamtheit der Melanompatienten (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997). In der Literatur wird die mittlere krankheitsfreie Zeit mit 12 bis 14 Jahren angegeben (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Hansel, Schonlebe et al. 2010). In Bezug auf den Zusammenhang zwischen den Variablen des erscheinungsfreien Intervalls und dem Überleben konnte in der Arbeit von Crowley et al. für zwei Patientenkollekt-

tive eine prognostische Aussage getroffen werden. Das Patientenkollektiv mit einer späten Metastasierung (> 10 Jahren) zeigte eine verbesserte Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten mit einer sehr frühen Metastasierung (< 1 Jahr), bei denen sich eine sehr geringe Überlebenszeit zeigte. Für den Großteil der Patienten mit einer Erstmetastasierung zwischen dem ersten und dem zehnten Nachbeobachtungsjahr konnte kein prognostischer Unterschied gezeigt werden (Crowley and Seigler 1992).

### **1.5 Das Konzept der Tumor-Dormanz (tumor dormancy)**

Die meisten gängigen Konzepte der Tumorbilogie beschreiben, dass die Tumorzellaussaat zu einem späten Zeitpunkt in der Tumorentwicklung stattfindet und einem klassischen mehrstufigen Prozess unterliegt. Nach diesem wächst im ersten Schritt der Primärtumor und im zweiten Schritt dringen die Tumorzellen in das lokale Gewebe sowie die Lymph- oder Blutgefäße ein. Im dritten Schritt wandern die Tumorzellen in andere Organe ein, um Metastasen zu bilden. Ein Grund für die Annahme dieses mehrstufigen Konzeptes ist die Tatsache, dass das Risiko zur Entwicklung einer Metastasierung kontinuierlich mit der Tumordicke des Primärtumors steigt. Neuere klinische Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass einzelne Tumorzellen die Fähigkeit haben, bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Tumorentwicklung in andere Organe einzuwandern als vorher angenommen wurde (Röcken 2010). Zum Beispiel konnten in Lymphknoten von Patienten mit einer geringen Tumordicke des Primärmelanoms bereits einzelne Melanomzellen nachgewiesen werden. Diese ruhenden Tumorzellen haben eine prognostische Relevanz in Bezug auf die mögliche Entwicklung einer Spätmetastasierung (Ulmer, Fischer et al. 2005). Nichtsdestotrotz entwickeln mehr als 90 % dieser Patienten keine Metastasierung in den ersten 10 Jahren nach der Primärexzision des Melanoms (Röcken 2010). In der Arbeit von Eyles et al. konnte am „RET.AAD spontaneous mouse model of melanoma“ gezeigt werden, dass sich erste einzelne Tumorzellen zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Onkogenese, weniger als 3 Wochen nach dem klinischen Auftreten des Primärtumors, abgesiedelt haben. Histologisch zeigte sich

zu diesem Zeitpunkt kein Anhalt für einen Tumoreinbruch in die kleinen Gefäße und klinisch nachweisbare Metastasen entwickelten sich erst wesentlich später. Diese beiden Aspekte weisen darauf hin, dass bereits gestreute Tumorzellen über einen längeren Zeitraum inaktiv bleiben können. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Metastasen und der Primärtumor das gleiche genetische Profil tragen. Dies untermauert die Annahme, dass die im weiteren Krankheitsverlauf entstandenen Metastasen aus einzelnen isolierten Tumorzellen entstanden sind, die sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Tumorentwicklung im Organismus ausgebreitet haben (Eyles, Puaux et al. 2010). Folglich konnten die beim Menschen gemachten Annahmen und Beobachtungen hinsichtlich der frühen Aussaat einzelner Tumorzellen und die mitunter lange Latenzzeit zwischen der Ausbreitung der Tumorzellen und der Entstehung von Metastasen in dem RET.ADD Mausmodell gezeigt werden (Eyles, Puaux et al. 2010, Röcken 2010). Grundsätzlich können Patienten mit einer Tumorerkrankung nach einer krankheitsfreien Latenzzeit von Jahren bis Jahrzehnten ein erneutes Auftreten der Tumorerkrankung in Form eines Lokalrezidivs, einer lokoregionären Metastasierung oder einer Fernmetastasierung entwickeln. Diese krankheitsfreie Zeit kann mit dem Konzept der Tumor-Dormanz erklärt werden. Es beschreibt eine asymptomatische Phase der Tumorerkrankung in der übriggebliebene (residuelle) lokale oder disseminierte Tumorzellen vorhanden sind, die jedoch nicht zu einer messbaren Läsion heranwachsen (Aguirre-Ghiso 2007). Man geht davon aus, dass verschiedene Mechanismen dem Konzept der Tumor-Dormanz zugrunde liegen. Aguirre-Ghiso unterteilt die Tumor-Dormanz in „tumor mass dormancy“ und „tumor cell dormancy“. Bei der „tumor mass dormancy“ geht man davon aus, dass die Mechanismen der Immunüberwachung und der Apoptose, die durch eine gestörte Gefäßneubildung bedingt ist, den wachsenden Tumorzellverbänden entgegenwirken. Man nimmt an, dass bei der Immunüberwachung eine geringe Anzahl von Tumorzellen durch das Immunsystem in Schach gehalten werden. Dies geschieht zum Beispiel durch CD8<sup>+</sup>-T-Zellen oder antiidiotypische Antikörper gegen den B-Zell-Rezeptor, der für den Wachstumsstillstand der Tumorzellen verantwortlich ist. Ein erneutes Tumorwachstum lässt sich möglicherweise durch das Entkommen der Tumorzellen aus der

Überwachung des Immunsystems, durch die Herunterregulation von spezifischen tumor-assoziierten Antigenen oder durch die Ausbildung von kostimulierenden Molekülen, die eine Apoptose von CD8<sup>+</sup>T-Zellen hervorrufen, erklären. Für die Entstehung von Metastasen ist eine ausreichende Gefäßneubildung (Angiogenese) essenziell. Bei der Tumor-Dormanz geht man davon aus, dass sich die pro-angiogenetischen Faktoren und anti-angiogenetischen Faktoren die Waage halten und es so zu einer gestörten Angiogenese kommt. Für ein erneutes Tumorwachstum, dem so genannten „angiogenic switch“, sind möglicherweise genetische Veränderungen in der Angiogenese der Tumorzellen oder eine exogene Steigerung der Angiogenese und einem daraus resultierenden Überwiegen der pro-angiogenetischen Faktoren verantwortlich. Bei der „tumor cell dormancy“ geht man davon aus, dass die Tumorzellen in einen Wachstumsstillstand übergehen, indem sie in die G0-G1-Phase des Zellzykluses übergehen und möglicherweise Mechanismen entwickelt haben, der Erkennung und Bekämpfung durch das Immunsystem zu entgehen (Aguirre-Ghiso 2007).

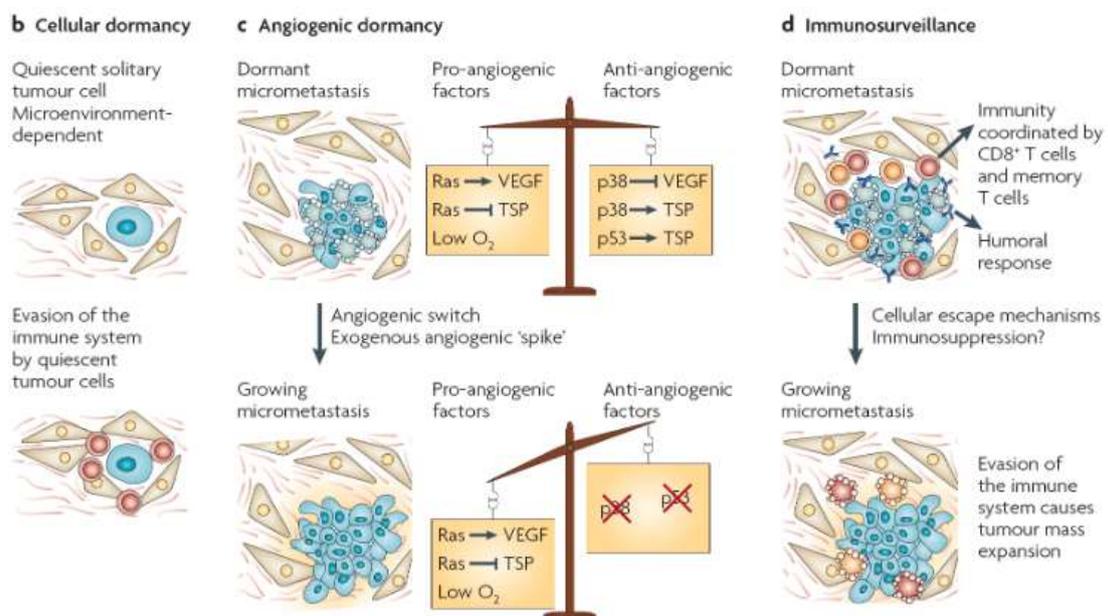


Abbildung 1: Manifestation der Tumor-Dormanz, übernommen aus: „Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy“, Aguirre-Ghiso, J. A. (2007)

Nach der aktuellen Auffassung der T-Zell-vermittelten Immunüberwachung von Tumoren nimmt man an, dass CD8<sup>+</sup>-T-Zellen über einen Zelltod-induzierenden Mechanismus die Tumorzellen kontrollieren. In Untersuchungen mit RET.ADD Mäusen mit depletierten CD8<sup>+</sup>-T-Zellen konnte von Eyles et al. gezeigt werden, dass in der Anwesenheit von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, die Anzahl von Ki67<sup>+</sup>-Tumorzellen verringert ist, während die Anzahl der Ki67<sup>+</sup>-Tumorzellen in der Abwesenheit von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen hoch ist. Dies steht im Gegensatz zur klassischen Ansicht des Zelltod-induzierenden Mechanismus und weist darauf hin, dass ein zytostatischer Zustand von Tumor-Silencing möglicherweise die disseminierten Tumorzellen von der Entstehung solider und somit messbarer Metastasen abhält.

Ki67 ist assoziiert mit Zellproliferation und Zellzyklusprogression. Müller-Hermelink et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass CD4<sup>+</sup>-TH1-Zellen einen Zustand der Tumor-Dormanz hervorrufen können, indem sie durch INF-gamma- und TNF-abhängige Signale eine Reduktion der Tumorzellproliferation und der Zellzyklusprogression bewirken. In den Arbeiten von Eyles et al. und Müller-Hermelink et al. konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass die Immunüberwachung von Tumoren mit einer wesentlichen Reduktion von BrdU<sup>+</sup>- oder Ki67<sup>+</sup>-Tumorzellen einhergeht und dass tumorspezifische T-Zellen das Tumorstadium verhindern, ohne Vorliegen eines histologischen Anhaltes für massives Abtöten von Tumorzellen oder Apoptose. Die Reduktion von BrdU<sup>+</sup>- und Ki67<sup>+</sup>-Tumorzellen stellt eine entscheidende Aufgabe bei der Inhibition von Zellproliferation und Zellzyklusprogression dar. Aufgrund dieser Daten kann man nicht mehr davon ausgehen, dass Zelltod-induzierende Mechanismen der einzige Weg des Immunsystems zur Bekämpfung und Kontrolle von disseminierten Tumorzellen ist. Des Weiteren ist es sehr wahrscheinlich, dass es weitere Mechanismen der Immunüberwachung zur Entstehung der Tumor-Dormanz gibt, die bisher nicht ausreichend untersucht sind (Müller-Hermelink, Braumüller et al. 2008, Eyles, Puaux et al. 2010, Röcken 2010).

## 1.6 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Als Spätmetastasierung des Melanoms wird eine Metastasierung bezeichnet, die später als 10 Jahre nach der ersten Diagnose des Primärmelanoms auftritt. Wie vorher beschrieben, wird angenommen, dass Tumordormanz bzw. die immunologische Kontrolle des Tumors für die lange rezidivfreie Zeit verantwortlich ist. Insofern stellt sich die Frage, ob diese Tumoren eine andere Biologie und Prognose als frühmetastasierte Melanome aufweisen. Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich Spät- und Frühmetastasierung hinsichtlich der persönlichen Merkmale des Wirtsträgers (Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation)?
2. Unterscheiden sich Spät- und Frühmetastasierung hinsichtlich der histopathologischen Merkmale des Tumors (Tumordicke nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, histologische Subtypen, Ulzeration, Regression, Tumorstadium bei Erstdiagnose)?
3. Weisen Tumoren nach Spät- und Frühmetastasierung ab dem Zeitpunkt der Metastasierung eine unterschiedliche Prognose auf? Hier soll die These getestet werden, ob Tumorrezidive nach langer Dormanz eine günstigere Prognose haben.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Erhobene Daten

Insgesamt wird an der Universitäts-Hautklinik Tübingen pro Jahr bei rund 650 Patienten ein invasives Melanom neu diagnostiziert.

Die Daten für diese retrospektive Studie stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Es wurden Daten von Patienten verwendet, die von Februar 1967 bis Juni 2015 mit einem malignen Melanom an der Universitäts-Hautklinik Tübingen betreut wurden. Die Daten aus den Jahren vor 1983 wurden zurückschauend erhoben. Für das Zentralregister Malignes Melanom werden in speziellen Erhebungsbögen bei der Ersterhebung und bei den Folgerhebungen patientenbezogene Daten wie das Geburtsdatum, das Geschlecht, der Wohnort und die Herkunft sowie tumorspezifische Daten wie die Lokalisation des Primärmelanoms, die Tumordicke, die histologische Klassifikation der Subtypen und die histologischen Merkmale wie zum Beispiel Ulzeration erfasst. Des Weiteren werden Daten bezüglich der operativen Therapie, des regionären Lymphknotenbefalls im Sentinel-Lymphknoten oder der elektiven Lymphadenektomie sowie der lymphogenen und hämatogenen Tumorausbreitung registriert. In den Folgerhebungsbögen werden spezielle Daten bezüglich eines Rezidivs, eines Tumorprogresses, eines Zweitmalignoms oder –melanoms sowie zum Tod und der Todesursache dokumentiert.

In der Auswertung dieser Arbeit wurden Patienten mit einem okulären Melanom oder einem Schleimhautmelanom sowie ab einem Stadium IIIa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms ausgeschlossen. Bei allen eingeschlossenen Patienten lag ein Follow up von mindestens 3 Monaten vor.

## 2.2 Auswertung

### 2.2.1 Klassifikation der Variablen

Die Auswertung der Daten dieser Arbeit erfolgte für Patienten mit einem metastasierten Melanom. Bei jedem dieser Patienten liegen tumorunabhängige Parameter wie das Geschlecht, das Geburtsdatum, die Lokalisation, die Erstdiagnose des Primärmelanoms und der ersten Metastasierung, das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie das Todesdatum bzw. das Datum der letzten Nachsorge vor. Aufgrund dieser Daten kann die Nachbeobachtungszeit für alle Patienten aus der Differenz des Todesdatums bzw. des Datums der letzten Nachsorge und des Datums der Erstdiagnose berechnet werden. Des Weiteren wurden für jeden Patienten Daten bezüglich tumorabhängiger Parameter wie der histologische Subtyp, die Tumordicke, das Invasionslevel, Vorhandensein einer Ulzeration oder Regression des Primärmelanoms sowie das Tumorstadium bei Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf dokumentiert. Je nach zeitlichem Abstand zwischen der Erstdiagnose des Primärmelanoms und dem Auftreten der ersten Metastasierung erfolgte die Einteilung des Gesamtkollektivs in die Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung. Von einer Frühmetastasierung spricht man, wenn die erste Metastasierung  $\leq 10$  Jahre nach der Erstdiagnose auftritt und von einer Spätmetastasierung, wenn die Metastasierung  $> 10$  Jahre nach der Erstdiagnose auftritt.

Die Geschlechterverteilung (männlich, weiblich) wurde für das gesamte Patientenkollektiv beschrieben. In Bezug auf die Altersverteilung wurde das Gesamtkollektiv sowie die Unterkollektive Früh- und Spätmetastasierung in die Gruppe der Patienten  $\leq 45$  Jahre, 46-60 Jahre und  $> 60$  Jahre unterteilt. Zudem erfolgte eine zweite Einteilung in 10 Jahresabständen. Bei den histologischen Subtypen der Primärmelanome erfolgte die Unterscheidung in superfiziell spreitendes Melanom (SSM), noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom (LMM), akrolentiginöses Melanom und sonstige Melanome. Unter „Sonstige Melanome“ wurden nicht klassifizierbare und nicht klassifizierte Melanome, Melanome auf Nävi und seltenere Melanomvarianten, wie z.B. das amelanotische oder desmoplastische Melanom zusammengefasst. Wie in Kapitel 2.1 bereits beschrie-

ben, wurden okuläre Melanome und Schleimhautmelanome nicht in die Datenanalyse eingeschlossen. Die Betrachtung der Tumorlokalisierung erfolgt nach zwei verschiedenen Einteilungen. Zunächst wurde die Lokalisation des Primärmelanoms in die vier anatomischen Regionen Kopf/ Hals, Rumpf, obere Extremität und untere Extremität unterteilt. In der zweiten Darstellung erfolgt die Einteilung nach den TANS-Regionen in Thorax, Oberarm, Hals/ Kopfhaut und Non-TANS-Regionen. Unter „Non-TANS“ wurden die Lokalisationen Gesicht, Unterbauch, Gesäß, Äußeres Genital, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß zusammengefasst. Die Abkürzung TANS wird aus den Anfangsbuchstaben der englischen Bezeichnungen der Körperregionen zusammengesetzt und diese Regionen sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Garbe u. a. 1995b).

Die Tumordicke nach Breslow des Primärmelanoms wurde entsprechend der TNM-Klassifikation des AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2009 in vier Gruppen eingeteilt. Und zwar in die Melanome mit einer Tumordicke bis 1,0 mm, von 1,01-2,0 mm, von 2,01-4,0 mm und in die Melanome mit einer Tumordicke größer 4mm. Das Invasionslevel nach Clark (1969) wird in die Gruppen I, II, III, IV und V eingeteilt. In das Kollektiv dieser Arbeit wurden alle Patienten mit einem Invasionslevel nach Clark  $\geq$  II aufgenommen, da nur invasive Melanome berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurde am gesamten Patientenkollektiv das Vorhandensein der Variablen Ulzeration und Regression am Primärmelanom betrachtet. Die Unterkollektive Früh- und Spätmetastasierung wurden hinsichtlich des Stadiums bei Erstdiagnose und bei Erstmetastasierung verglichen. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation nach der AJCC. In die Datenanalyse wurden Patienten dem Stadium IA, IB, IIA, IIB und IIC bei Erstdiagnose eingeschlossen. Patienten mit einem Stadium IIIA wurden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung wird zwischen einer lokoregionären Metastasierung in das Stadium III und einer hämatogenen Metastasierung in das Stadium IV unterschieden. Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen der ersten Metastasierung in das Stadium III und einer weiteren Metastasierung in das Stadium IV weniger als 4 Wochen betrug, wur-

den in die Gruppe der Patienten mit einer Erstmetastasierung in das Stadium IV eingeteilt.

### **2.2.2 Statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23.0 und 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Anhand von Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen und Balkendiagrammen erfolgte die Charakterisierung des Gesamtkollektives. Einzelne Variablen wurden entsprechend ihres Verteilungsmusters durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsabstand (IQA), Minimal- und Maximalwert untersucht. Bei kategorialen Variablen erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die Überprüfung der Signifikanz für Unterschiede von zwei Patientenkollektiven. Unterschiede mit einem p-Wert von  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebensanalysen durchgeführt. Hierfür wurden zwei verschiedene Zeitintervalle untersucht. Zum einen die Nachbeobachtungszeit von der Erstdiagnose des Primärmelanoms bis zum Todesdatum bzw. bis zum Datum der letzten Nachsorge und zum anderen die Nachbeobachtungszeit von der ersten Metastasierung bis zum Todesdatum bzw. bis zum Datum der letzten Nachsorge. In diese Analyse als Ereignis aufgenommen wurden Patienten, bei denen die Todesursache das Melanom war. Patienten mit einer anderen Todesursache oder diejenigen Patienten, die nicht verstorben sind, wurden zensiert. Des Weiteren wurden das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben mit dem 95 %-Konfidenzintervall überprüft. Der Log-Rank-Test wurde zur statistischen Signifikanzprüfung herangezogen. Auch hier wurde der Unterschied mit einem p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Erläuterung der Patientenkollektive**

In dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) wurden von Februar 1967 bis Juni 2015 insgesamt 13.554 Patienten gemeldet, die mit einem malignen Melanom an der Universitäts-Hautklinik Tübingen betreut wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf der Auswertung der Daten von insgesamt 1.537 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit der Erstdiagnose eines Melanoms im Zeitraum von Januar 1971 bis Dezember 2014, die im weiteren Krankheitsverlauf eine Metastasierung entwickelt haben und den oben genannten Kriterien entsprechen. Aus diesem Gesamtkollektiv (n=1.537) haben bis zum Beginn dieser Arbeit im August 2015 1.425 (92,7 %) Patienten eine Metastasierung in  $\leq 10$  Jahren entwickelt und 112 (7,3 %) Patienten eine Metastasierung nach  $> 10$  Jahren. Im Nachfolgenden werden die Patienten mit einer Metastasierung in  $\leq 10$  Jahren als frühmetastasiert und Patienten mit einer Metastasierung nach  $> 10$  Jahren als spätmetastasiert bezeichnet. In der Auswertung dieser Arbeit werden das gesamte Patientenkollektiv (n=1.537) und seine beiden Unterkollektive der Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung beschrieben und miteinander verglichen. Innerhalb dieser Patientenkollektive werden zwei weitere Unterkollektive untersucht. Auf der einen Seite 1.036 (67,4 %) Patienten, die zunächst eine lokoregionäre Metastasierung in das Stadium III haben und im weiteren Verlauf der Grunderkrankung in das Stadium IV metastasieren. Auf der anderen Seite 501 (32,6 %) Patienten, die direkt hämatogen in das Stadium IV metastasieren.

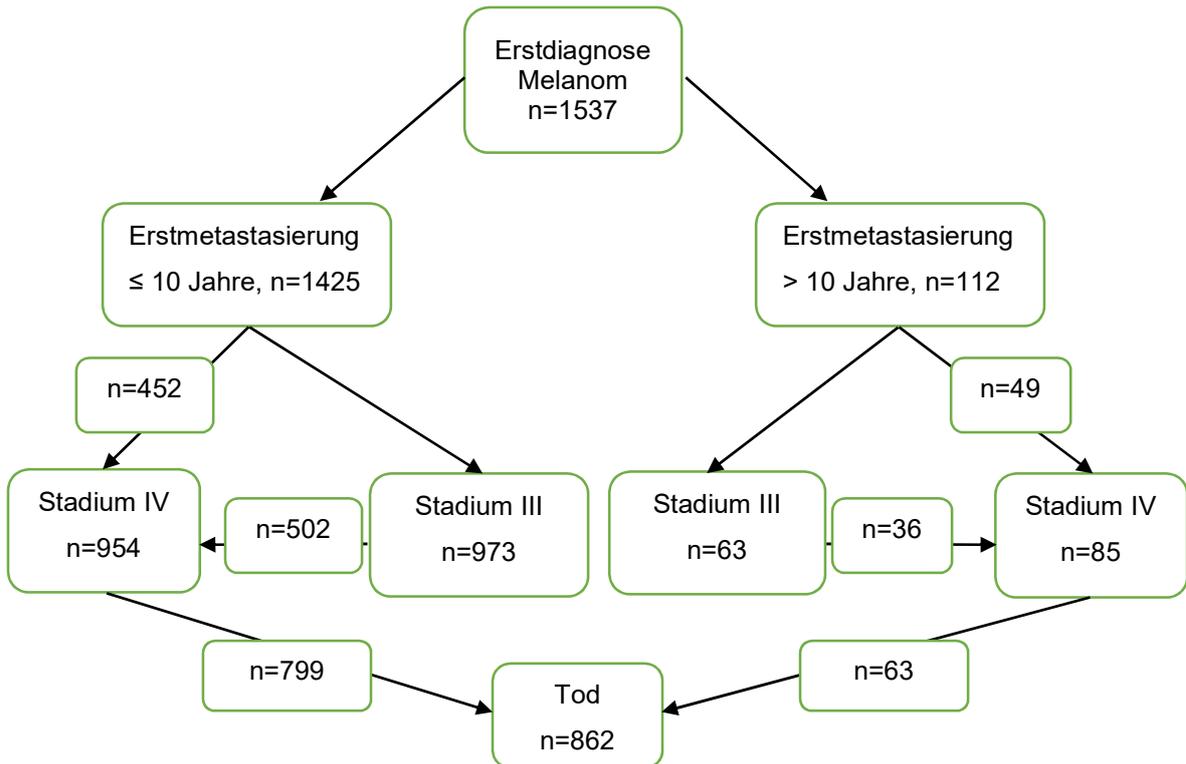


Abbildung 2: Wege des Krankheitsverlaufes der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung des gesamten Patientenkollektives

### 3.2 Beschreibung tumorunabhängiger Eigenschaften der Unterkollektive frühmetastasierter und spätmetastasierter Patienten

#### 3.2.1 Geschlecht

Insgesamt zeigt sich die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv (n=1.537) ausgeglichen. Es besteht zu 48,1 % (n=739) aus Frauen und zu 51,9 % (n=798) aus Männern. Diejenigen Patienten, die eine Frühmetastasierung entwickelt haben (n=1.425), sind zu 48,1 % (n=686) Frauen und zu 51,9 % (n=739) Männer. Eine Spätmetastasierung (n=112) entstand zu 52,7 % (n=59) überwiegend bei Männern und zu 47,3 % (n=53) bei Frauen. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung ist mit einem p-Wert von 0,867 nicht signifikant.

Tabelle 6: Vergleich des Parameters Geschlecht der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

		Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
		n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Geschlecht</b>	männlich	739	51,9	59	52,7	0,867
	weiblich	686	48,1	53	47,3	
	gesamt	1.425	100,0	112	100,0	

### 3.2.2 Alter

Der Mittelwert des Patientenalters bei Erstdiagnose des Melanoms liegt im Gesamtkollektiv (n=1.537) bei 57,2 Jahren ( $\pm 15,46$ ). Bei dem jüngsten Patienten erfolgte die Erstdiagnose mit 13 Jahren (Minimalwert) und bei dem ältesten Patienten mit 92 Jahren (Maximalwert). Der Median liegt bei 58,0 Jahren. Bei beiden Geschlechtern wurde die Erstdiagnose im Durchschnitt mit 57 Jahren gestellt.

Die Patienten im Unterkollektiv Frühmetastasierung (n=1.425) waren bei Erstdiagnose im Mittel 58,0 Jahre ( $\pm 15,27$ ), wobei die Patienten im Unterkollektiv Spätmetastasierung (n=112) im Mittel mit 46,5 Jahre ( $\pm 14,15$ ) deutlich jünger waren. Der Median liegt bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung bei 45,0 Jahren, der Minimalwert bei 15 Jahren und der Maximalwert bei 77 Jahren. Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung liegt der Median bei 59,0 Jahren, der Minimalwert bei 13 Jahren und der Maximalwert bei 92 Jahren.

Die Altersverteilung der Patienten mit einer Frühmetastasierung beträgt 22,1 % (n=315) in der Altersgruppe der Patienten bis einschließlich 45 Jahre, 30,7 % (n=438) bei Patienten im Alter von 46-60 Jahren und 47,2 % (n=672) bei den über 60-jährigen Patienten. In dem Unterkollektiv der Patienten mit einer Spätmetastasierung zeigt sich eine andere Altersverteilung. Hier gehören 50,9 % (n=57) der Patienten der Altersgruppe  $\leq 45$  Jahre an, 33,9 % (n=38) der Altersgruppe 46-60 Jahre und nur 15,2 % (n=17) der Patienten gehören der Altersgruppe über 60 Jahre an. In dieser kategorialen Altersverteilung ist der Unterschied zwischen den beiden Unterkollektiven mit einem p-Wert von  $0,01 \times 10^{11}$  hoch signifikant.

## Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich des Parameters Altersgruppen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Altersgruppen</b>					
≤ 45 Jahre	315	22,1	57	50,9	0,01×10 <sup>11</sup>
46-60 Jahre	438	30,7	38	33,9	
> 60 Jahre	672	47,2	17	15,2	

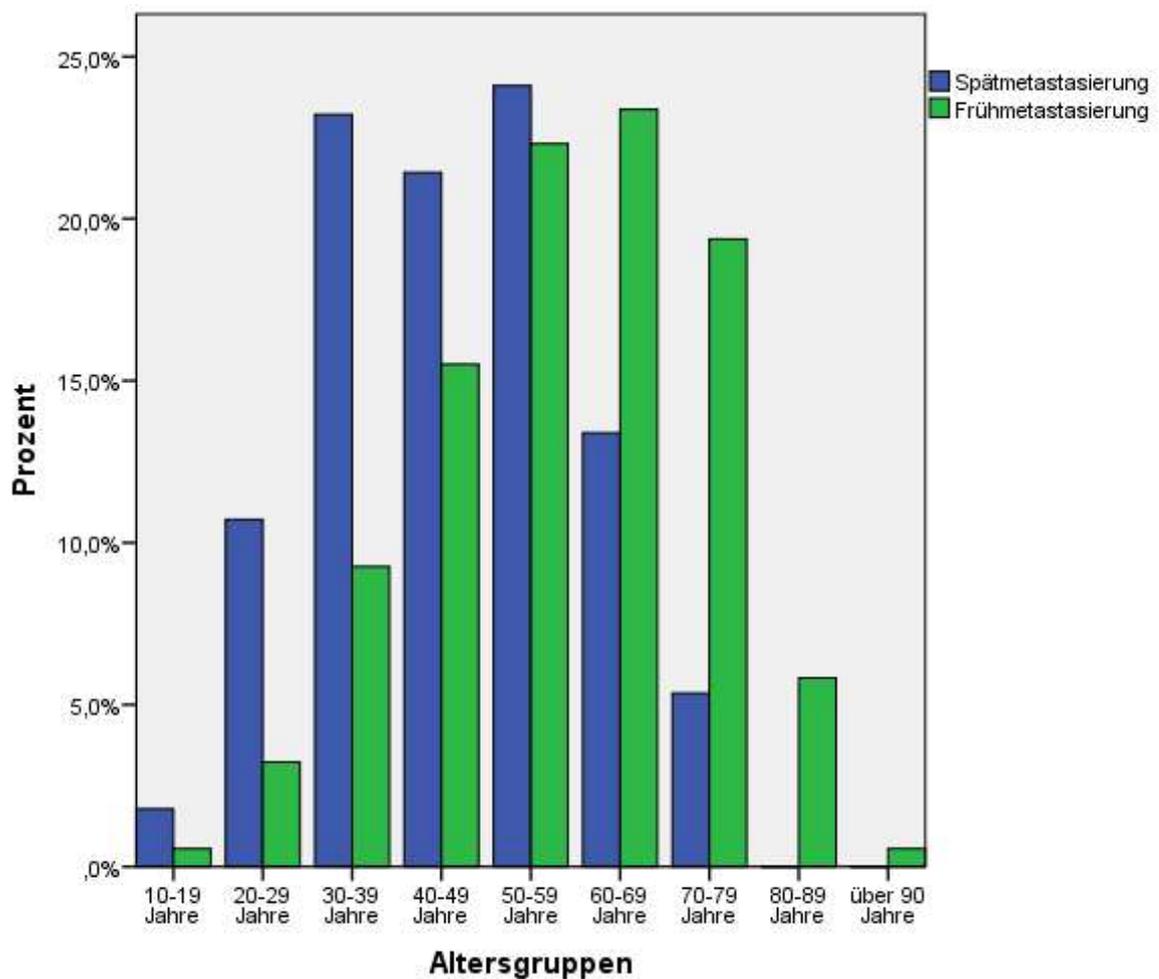


Abbildung 3: Altersgruppen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

### 3.2.3 Lokalisation

Die Lokalisation des Primärmelanoms ist bei beiden Patientenkollektiven am häufigsten am Rumpf. Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung mit

35,5 % (n=506) und bei den Spätmetastasierten mit 44,6 % (n=50). Am zweithäufigsten traten in beiden Gruppen die Primärmelanome an den unteren Extremitäten auf. Bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung zu 30,4 % (n=34) und bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung zu 30,0 % (n=428). Bei den Patienten, die spätmetastasiert sind zeigt sich bei 16,1 % (n=18) das Primärmelanom an der oberen Extremität und bei 8,9 % (n=10) im Kopf-Hals-Bereich. Im Vergleich hierzu zeigte sich das Primärmelanom bei den Patienten mit einer frühen Metastasierung  $\leq 10$  Jahren bei 22,4 % (n=319) im Kopf-Hals-Bereich und bei 12,1 % (n=172) an der oberen Extremität. Im Hinblick auf die Lokalisation des Primärmelanoms zeigte sich mit einem p-Wert von 0,06 kein signifikanter Unterschied der zwei Patientenkollektive.

*Tabelle 8: Vergleich der Lokalisation des Primärtumors bei Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung*

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Lokalisation</b>					
Kopf und Hals	319	22,4	10	8,9	0,06
Rumpf	506	35,5	50	44,6	
Obere Extremität	172	12,1	18	16,1	
Untere Extremität	428	30,0	34	30,4	

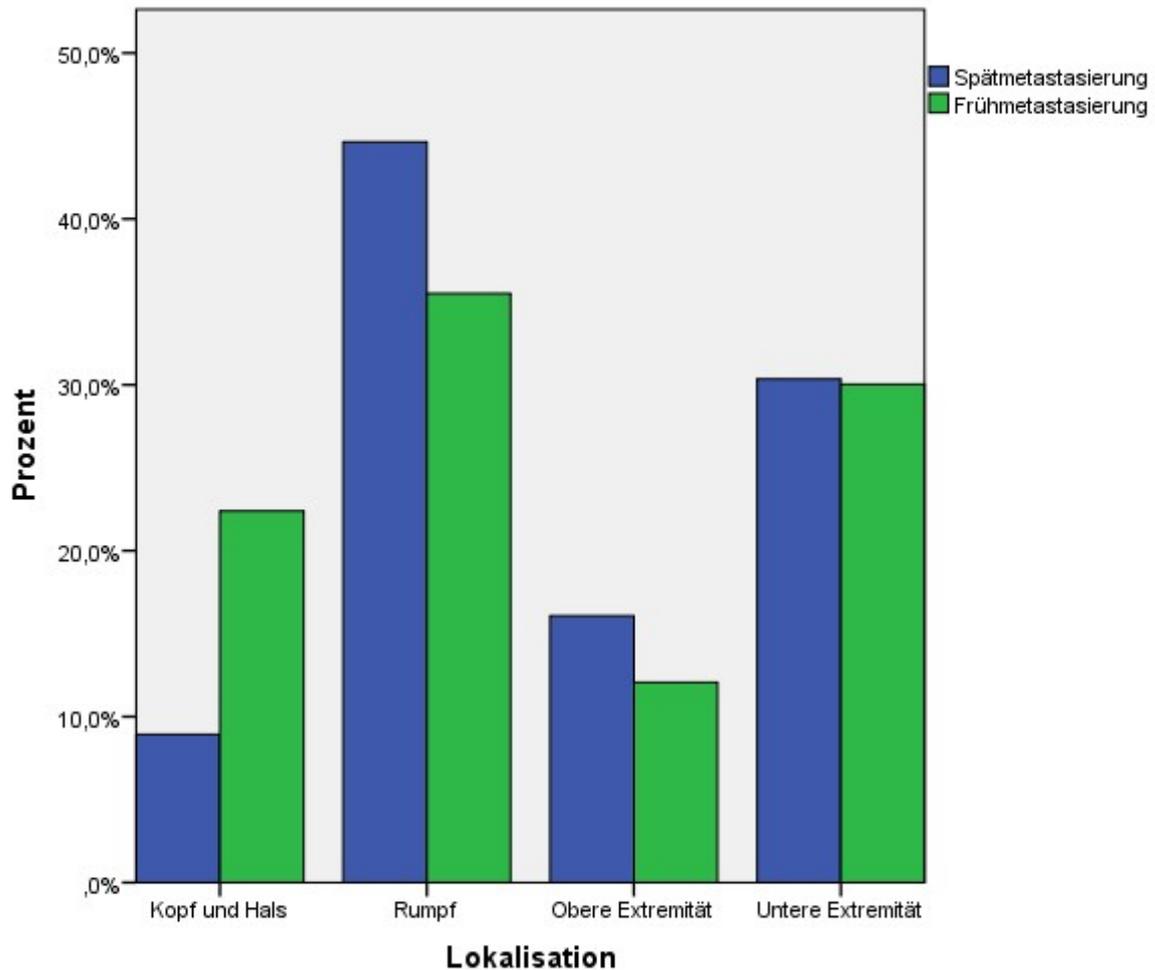


Abbildung 4: Lokalisation des Primarius der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

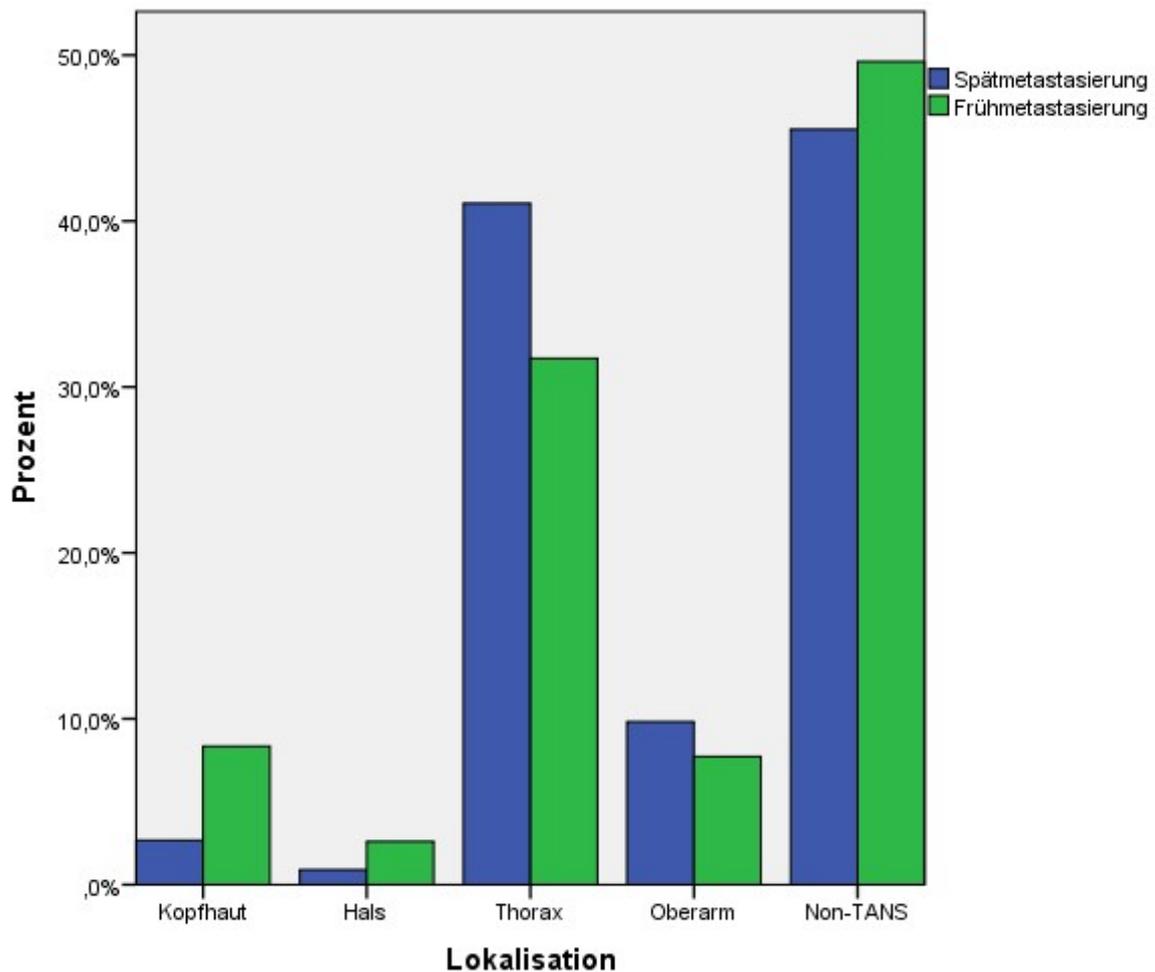
Betrachtet man in beiden Unterkollektiven die Lokalisation des Primärtumors anhand der TANS-Regionen zeigt sich in dem Kollektiv der Patienten mit einer Frühmetastasierung am häufigsten die Lokalisation „Non-TANS“ mit 49,6 % (n=707). An der zweiten Stelle mit 31,7 % (452) stehen die Patienten mit einem Primärtumor im Bereich des Thorax. Darauf folgen mit 8,4 % (n=119) die Patienten mit einem Melanom an der Kopfhaut, mit 7,7 % (n=110) am Oberarm und mit 2,6 % (n=37) am Hals. Bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung gestaltet sich die Verteilung ähnlich. Auch in diesem Kollektiv ist die häufigste Lokalisation „Non-TANS“ mit 45,5 % (n=51). Darauf folgen an zweiter Stelle die Patienten mit dem Primärmelanom am Thorax mit 41,1 % (n=46) und an dritter Stelle die Patienten mit der Lokalisation am Oberarm mit 9,8 % (n=11). Auf der vierten Position befinden sich die Patienten mit der Lokalisation

## Ergebnisse

Kopfhaut mit 2,7 % (n=3) und am seltensten war mit nur 0,9 % (n=1) der Primarius am Hals. Der p-Wert zeigt sich für den Parameter Lokalisation auch in dieser Darstellung mit 0,057 nicht signifikant.

*Tabelle 9: Vergleich der Lokalisation des Primärtumors nach den TANS-Regionen bei Patienten mit einer Früh- bzw. Spätmetastasierung*

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Lokalisation</b>					
Kopfhaut	119	8,4	3	2,7	0,057
Hals	37	2,6	1	0,9	
Thorax	452	31,7	46	41,1	
Oberarm	110	7,7	11	9,8	
Non-TANS	707	49,6	51	45,5	



*Abbildung 5: Lokalisation des Primarius der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung nach den TANS-Regionen*

### **3.3 Beschreibung tumorabhängiger Eigenschaften der Unterkollektive frühmetastasierter und spätmetastasierter Patienten**

Das Ziel des Vergleiches der tumorabhängigen Parameter des Primärtumors von Patienten mit einer Frühmetastasierung (n=1.425) und einer Spätmetastasierung (n=112) ist herauszufinden, ob es signifikante Unterschiede gibt, die es möglich machen, aufgrund der verschiedenen Tumorparameter des Primärtumors eine Vorhersage darüber zu treffen, welche Patienten hinsichtlich einer Spätmetastasierung (> 10 Jahren) auch nach Ende der leitliniengerechten Nachsorge weiter beobachtet werden sollten.

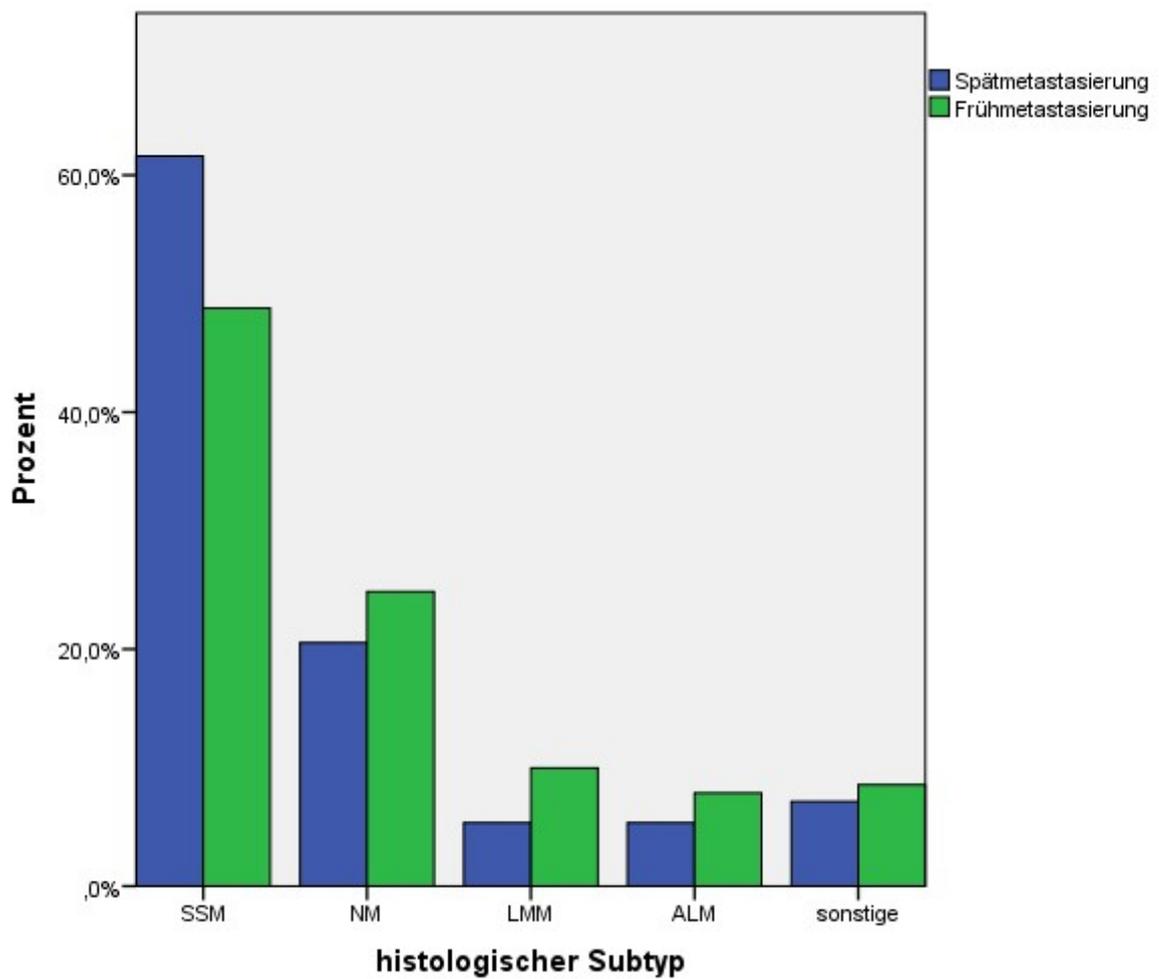
#### **3.3.1 Histologischer Subtyp**

Der häufigste histologische Subtyp in beiden Patientenkollektiven ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Bei Patienten mit einer Spätmetastasierung findet sich dieser Subtyp mit 61,6 % (n=69/112) und bei Patienten mit einer Frühmetastasierung mit 48,8 % (n=695/1.425). In dem Kollektiv der Patienten mit einer Spätmetastasierung steht an zweiter Stelle mit 20,5 % (n=23) das noduläre Melanom (NM), an dritter Stelle die sonstigen Melanome mit 7,1 % (n=8) und an letzter Stelle das Lentigo maligna Melanom (LMM) sowie das akrolentiginöse Melanom (ALM) mit jeweils 5,4 % (n=6). Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung steht an zweiter Stelle der histologischen Subtypen des Primärmelanoms das noduläre Melanom mit 24,8 % (n=354), an dritter Stelle das Lentigo maligna Melanom mit 10,0 % (n=142), an vierter Stelle die sonstigen Melanome mit 8,6 % (n=122) und an fünfter Stelle die akrolentiginösen Melanome mit 7,9 % (n=112). Mit einem p-Wert von 0,107 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den histologischen Subtypen des Primärmelanoms der Patienten mit einer späten Metastasierung nach > 10 Jahren und einer frühen Metastasierung nach ≤ 10 Jahren.

## Ergebnisse

*Tabelle 10: Vergleich der histologischen Subtypen in den Patientenkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung*

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Histologischer Subtyp</b>					
SSM	695	48,8	69	61,6	0,107
NM	354	24,8	23	20,5	
LMM	142	10,0	6	5,4	
ALM	112	7,9	6	5,4	
Sonstige	122	8,6	8	7,1	



*Abbildung 6: Histologische Subtypen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung*

### 3.3.2 Tumordicke

Im Gesamtkollektiv (n=1.537) beträgt der Mittelwert der Tumordicke des Primärmelanoms 2,34 mm ( $\pm 0,996$ ). In den Patientenkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung zeigen sich die Mittelwerte mit 2,38 mm ( $\pm 1,003$ ) bzw. 1,84 mm ( $\pm 0,7429$ ). Die Primärmelanome der Patienten mit einer Frühmetastasierung  $\leq 10$  Jahren weisen mit 30,9 % (n=440) eine Tumordicke zwischen 2,01 und 4 mm sowie mit 30,7 % (n=437) eine Tumordicke zwischen 1,01 und 2,0 mm auf. Insgesamt haben demnach 61,6 % (n=877) eine Tumordicke zwischen 1,01 mm und 4 mm. Im Vergleich hierzu liegt die Tumordicke der Primärmelanome der Patienten mit einer Spätmetastasierung  $> 10$  Jahren in 45,5 % (n=51) zwischen 1,01 und 2,0 mm und mit 35,7 % (n=40)  $\leq 1$  mm. Das heißt insgesamt haben 81,2 % (n=91) der Patienten mit einer Spätmetastasierung eine primäre Melanomdicke von  $< 2,0$  mm. In dieser Gruppe fällt der prozentuale Anteil der Patienten mit zunehmender Tumordicke. Eine Tumordicke von 2,01-4 mm zeigen 17,9 % (n=20) und eine Tumordicke von 4 mm nur 0,9 % (n=1). In der Gruppe der Patienten mit einer Frühmetastasierung haben 23,2 % (n=330) eine Tumordicke  $\leq 1$  mm und 15,3 % (n=218) eine Tumordicke  $> 4$  mm. Der Unterschied dieser Werte zeigt sich im p-Wert mit 0,0000001 als hoch signifikant. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit einer Spätmetastasierung die Tumordicke der Primärmelanome tendenziell kleiner war als bei Patienten mit einer Frühmetastasierung.

*Tabelle 11: Vergleich der Tumordicke des Primärmelanoms der Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung*

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Tumordicke</b>					0,0000001
bis 1,0 mm	330	23,2	40	35,7	
1,01 – 2,0 mm	437	30,7	51	45,5	
2,01 – 4,0 mm	440	30,9	20	17,9	
$> 4$ mm	218	15,3	1	0,9	

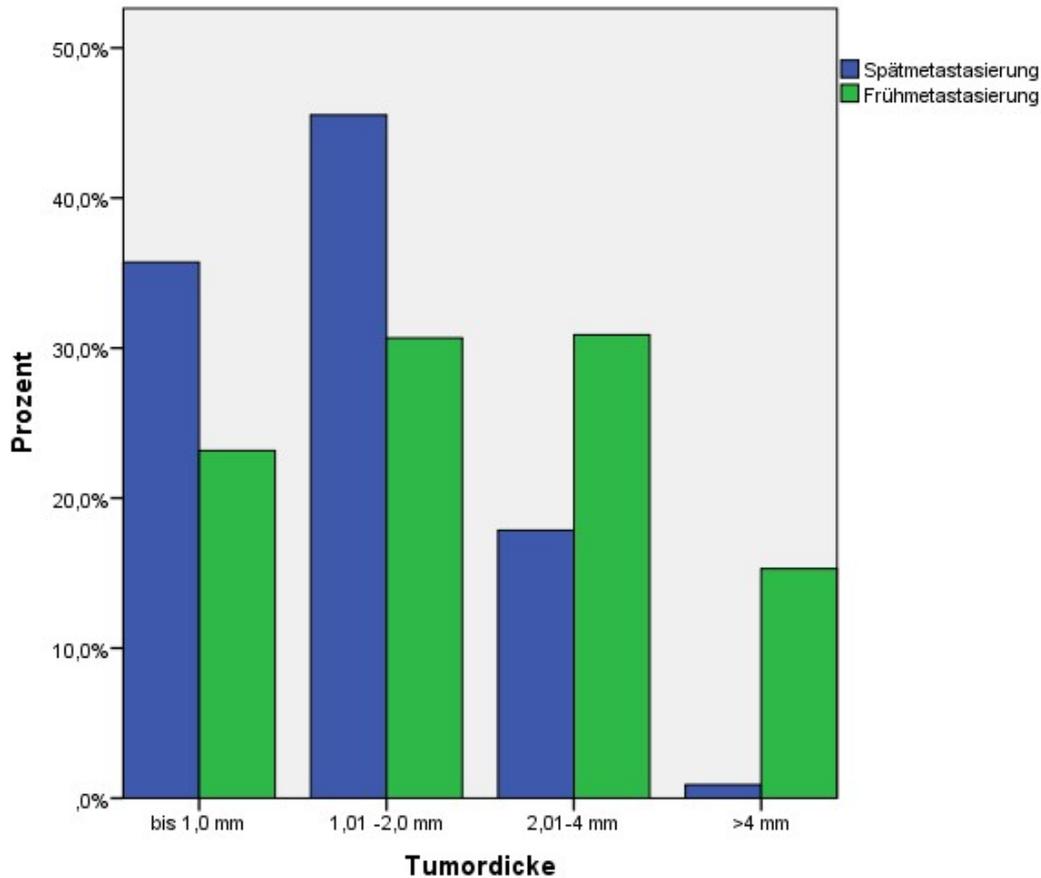


Abbildung 7: Tumordicke des Primarius in den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

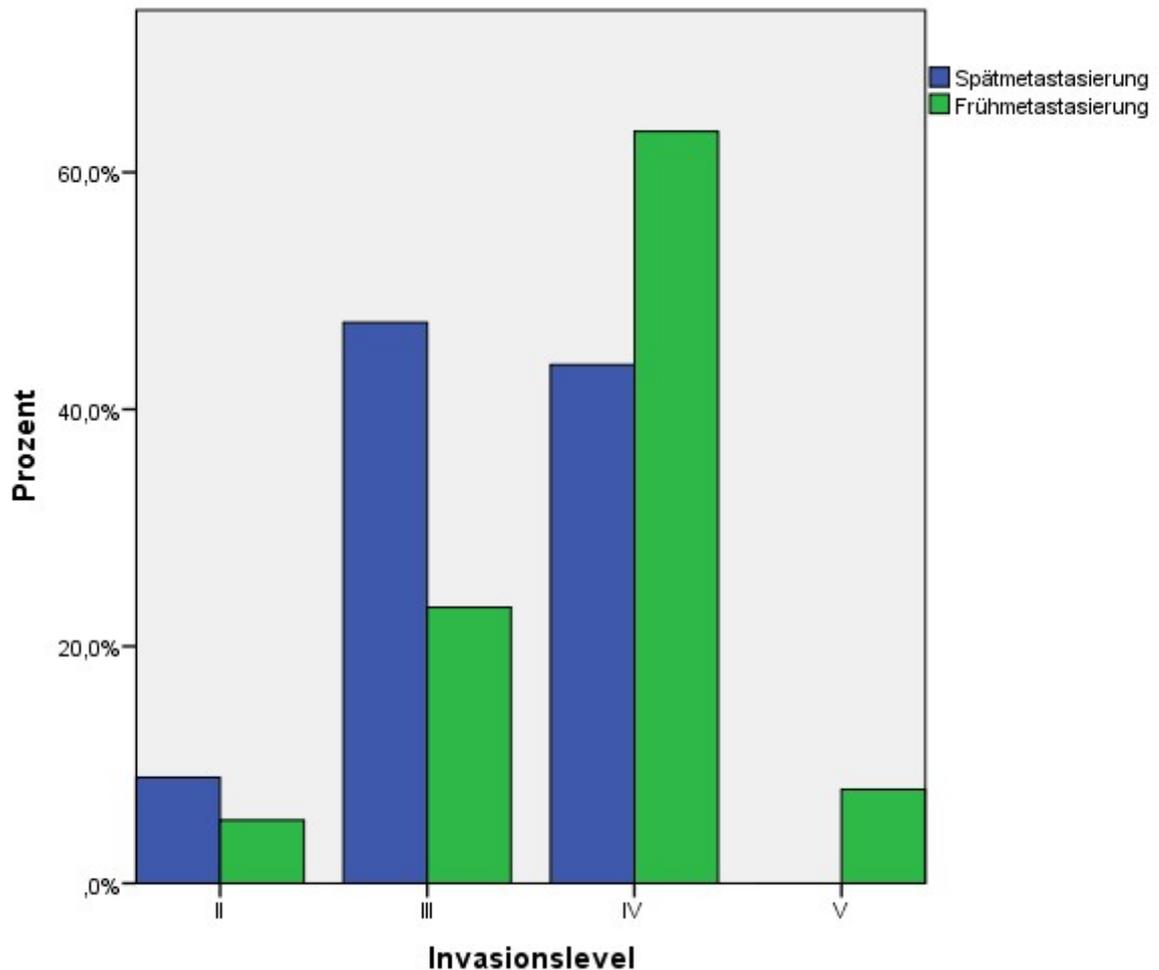
### 3.3.3 Invasionslevel

63,4 % (n=904) aller Patienten mit einer Frühmetastasierung zeigten bei Diagnosestellung bereits ein Invasionslevel IV nach Clark. Bei 23,3 % (n=332) dieser Patientengruppe wurde ein Level von III diagnostiziert und mit deutlich geringerer Häufigkeit Level V mit 7,9 % (n=113) und Level II mit 5,3 % (n=76). Die Invasionslevel der Primärmelanome der Patienten mit einer Spätmetastasierung zeigten eine andere Verteilung. Die größten prozentualen Anteile lagen bei 47,3 % (n=53) mit einem Invasionslevel von III und 43,8 % (n=49) mit einem Invasionslevel von IV. Lediglich 8,9 % (n=10) wiesen ein Invasionslevel von II auf. In diesem Kollektiv zeigte sich kein Patient mit einem Invasionslevel von V. Der p-Wert für diesen Parameter ist mit 0,000000005 hoch signifikant.

## Ergebnisse

*Tabelle 12: Vergleich der Invasionslevel nach Clark des Primärtumors bei Erstdiagnose in den beiden Patientengruppen*

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Invasionslevel</b>					
II	76	5,3	10	8,9	0,000000005
III	332	23,3	53	47,3	
IV	904	63,4	49	43,8	
V	113	7,9	0	0,0	



*Abbildung 8: Invasionslevel nach Clark des Primarius bei den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung*

### 3.3.4 Ulzeration

Bezüglich des Vorhandenseins einer Ulzeration des Primärmelanoms zeigte sich folgende Verteilung:

Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung wurden in 23,0 % (n=328) der Fälle bei Erstdiagnose eine Ulzeration des Melanoms festgestellt, bei 52,1 % (n=742) war keine Ulzeration vorhanden und bei 24,9 % (n=355) ist der Status der Ulzeration unbekannt. Bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung zeigte sich bei nur 8,9 % (n=10) der Patienten eine Ulzeration, bei 53,6 % (n=60) konnte diese nicht nachgewiesen werden und bei 37,5 % (n=42) ist nicht bekannt, ob eine Ulzeration vorhanden war oder nicht. Der p-Wert ist mit 0,0004 signifikant.

Tabelle 13: Vergleich bezüglich der Ulzeration des Primärtumors in den Gruppen der Patienten mit einer Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Ulzeration</b>					0,0004
vorhanden	328	23,0	10	8,9	
nicht vorhanden	742	52,1	60	53,6	
nicht bekannt	355	24,9	42	37,5	

### 3.3.5 Regression

Bezüglich der Ausbildung einer Regression des Primärmelanoms zeigt sich in den Patientenkollektiven mit einer späten Metastasierung im Vergleich zu dem Kollektiv mit einer frühen Metastasierung kein deutlicher Unterschied. In der Gruppe der frühmetastasierten Patienten war bei 60,1 % (n=857) keine Regression des Melanoms feststellbar. Nur bei einem prozentual kleinen Anteil von 6,5 % (n=92) der Patienten konnte eine Regression nachgewiesen werden. Bei 33,4 % (n=476) der Patienten in dem Kollektiv mit einer Frühmetastasierung ist der Parameter bezüglich der Regression unbekannt. In dem Patientenkollektiv der Spätmetastasierung sieht es ähnlich aus. Bei dem größten Anteil der Patienten, mit 58,0 % (n=65), konnte keine Regression des Melanoms diagnostiziert werden. Bei nur 3,6 % (n=4) der Patienten war eine Regression vorhanden. Bei einem nicht unerheblichen Anteil von 38,4 % (n=43) der Patienten ist der Status der Regression unbekannt. Insgesamt erweist sich der Parameter

## Ergebnisse

Regression in diesen Patientenkollektiven als nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,329.

Tabelle 14: Vergleich bezüglich der Regression des Primärmelanoms in den Gruppen der Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Regression</b>					
ja	92	6,5	4	3,6	0,329
nein	857	60,1	65	58,0	
unbekannt	476	33,4	43	38,4	

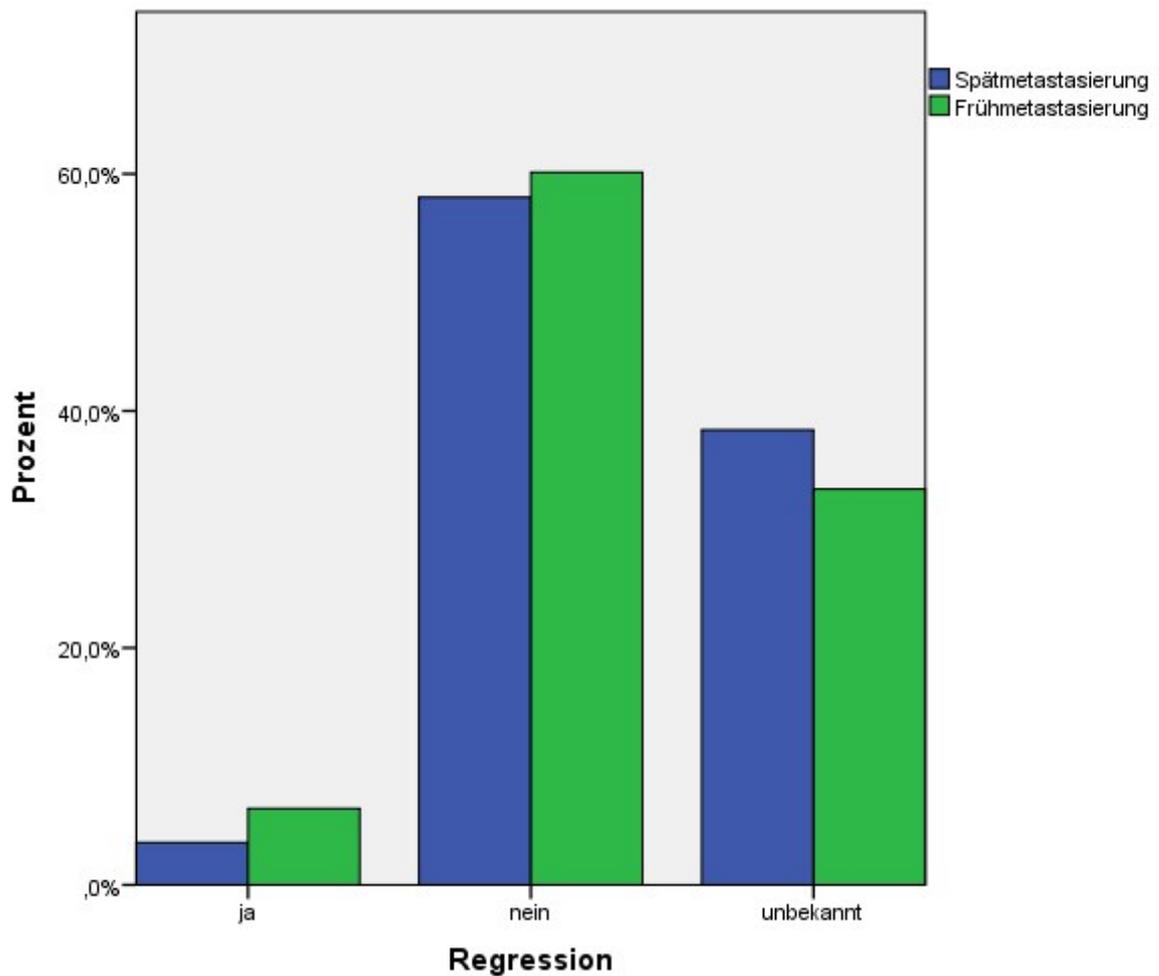


Abbildung 9: Regression des Primarius in den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung

### 3.4 Stadieneinteilung

#### 3.4.1 Stadium bei Erstdiagnose und Stadium bei Erstmetastasierung

Das häufigste Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärmelanoms war bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung > 10 Jahren mit 46,4 % (n=52/112) das Stadium IB, gefolgt von Stadium IA mit 29,5 % (n=33) und an dritter Stelle mit 19,6 % (n=22) Stadium IIA. Deutlich seltener zeigten sich Stadium IIB mit 4,5 % (n=5) und Stadium IIC mit 0 % (n=0). In dem Patientenkollektiv mit einer Frühmetastasierung ≤ 10 Jahren ergab sich eine andere Verteilung. Der größte prozentuale Anteil der Patienten zeigte mit 32,4 % (n=461/1.425) Stadium IB, gefolgt von Stadium IIA mit 25,5 % (n=363), Stadium IIB mit 19,5 % (n=278) und Stadium IA mit 16,4 % (n=234). Bei nur 6,2 % (n=89) lag das Stadium IIC. Die unterschiedliche Verteilung der Stadien bei Erstdiagnose in beiden Patientenkollektiven spiegelt sich auch in dem p-Wert mit 0,0000001 als hoch signifikant wieder.

Tabelle 15: Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Stadium bei Erstdiagnose</b>					
IA	234	16,4	33	29,5	0,0000001
IB	461	32,4	52	46,4	
IIA	363	25,5	22	19,6	
IIB	278	19,5	5	4,5	
IIC	89	6,2	0	0	

Im weiteren Krankheitsverlauf trat in beiden Patientenkollektiven am Häufigsten zunächst eine lokal begrenzte Metastasierung im Stadium III auf. Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung mit einer Häufigkeit von 68,3 % (n=973) und bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung bei 56,2 % (n=63). Bei 31,7 % (n=452) der Patienten mit einer Frühmetastasierung erfolgte die Einteilung der Metastasierung direkt in Stadium IV. Bei den spätmetastasierten Patienten erfolgte bei 43,8 % (n=49) die Einteilung der Erstmetastasierung in

das Stadium IV. Insgesamt zeigen sich die Parameter für die Erstmetastasierung mit einem p-Wert von 0,009 signifikant.

Tabelle 16: Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung

	Frühmetastasierung		Spätmetastasierung		p-Wert
	n	Anzahl (%)	n	Anzahl (%)	
<b>Stadium zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung</b>					
Stadium III	973	68,3	63	56,2	0,009
Stadium IV	452	31,7	49	43,8	

### 3.4.2 Veränderung des klinischen Tumorstadiums während des weiteren Krankheitsverlaufes

Bei den insgesamt 112 Patienten mit einer Spätmetastasierung > 10 Jahren metastasierten 63 (56,2 %) Patienten zunächst lymphogen. Von diesen metastasierten im weiteren Krankheitsverlauf mit 36 (57,1 %) Patienten über die Hälfte hämatogen und wurden somit in Stadium IV klassifiziert. Von diesen 36 Patienten erfolgte bei je 3 Patienten die Einteilung in das Tumorstadium M1a bei Fernmetastasen der Haut, der Subcutis oder der Lymphknoten sowie in das Stadium M1b bei einer pulmonalen Metastasierung. Mit 30 Patienten wurde der größte Anteil der Patienten mit einer hämatogenen Metastasierung in das Stadium M1c eingeteilt. Von den insgesamt 36 Patienten mit einer hämatogenen Metastasierung, die zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung im Stadium III klassifiziert wurden, starben 24 (66,7 %) Patienten aufgrund des fortschreitenden Melanoms. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs dieser Gruppe (n=112) entspricht dies 21,4 %. Mit 49 (43,8 %) Patienten metastasierten weniger als die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung direkt in das Stadium IV. Hiervon wurden 3 Patienten mit Fernmetastasen der Haut, der Subcutis oder der Lymphknoten in das Stadium M1a eingeteilt, 2 Patienten mit pulmonalen Metastasen in das Stadium M1b und der größte Anteil mit 44 Patienten mit einer Metastasierung in alle anderen Organe in Stadium M1c eingeteilt. Von diesen Patienten mit einer direkten Metastasierung in das Stadium

IV starben 39 Patienten an der progredienten, metastasierten Melanomerkrankung. Dies sind in Bezug auf die 49 Patienten, die direkt in das Stadium IV metastasiert sind 79,6 % und in Bezug auf das gesamte Kollektiv (n=112) 34,8 %.

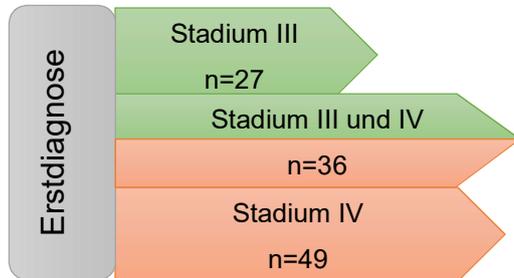


Abbildung 10: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes bei dem Kollektiv mit einer Spätmetastasierung

Erstdiagnose	Krankheitsverlauf		
<b>I/II 112</b> Ia: 33 Ib: 52 IIa: 27 IIb: 22 IIc: 5	→ <b>III 63</b> (56,2 %)	→ <b>IV 36</b> M1a: 3 M1b: 3 M1c: 30 (57,1 %)	→ <b>verstorben 24</b> (66,7 %)
	→ <b>IV 49</b> M1a: 3 M1b: 2 M1c: 44 (43,8 %)	→ <b>verstorben 39</b> (79,6 %)	

Abbildung 11: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes in dem Patientenkollektiv mit einer Spätmetastasierung

Die Patienten mit einer Frühmetastasierung haben mit 68,3 % (n=973) zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung lokoregionäre Metastasen ausgebildet. Von diesen Patienten haben mit 502 (51,6 %) etwas über die Hälfte nach der zunächst lymphogenen Metastasierung hämatogen metastasiert. Der geringste Anteil der Patienten (n=37) wurde mit Fernmetastasen der Haut, der Subcutis oder der Lymphknoten in das Stadium M1a eingeteilt. Mit 64 Fällen hatten knapp doppelt so viele Patienten eine pulmonale Metastasierung und somit das Stadium M1b. Der größte Anteil der Patienten hatte eine Fernmetas-

tasierung aller anderen Organe und somit wurden diese 401 Patienten in das Stadium M1c eingeteilt. Von den 1.425 Patienten des Unterkollektives metastasierten 452 (31,7 %) Patienten direkt hämatogen und somit in das Stadium IV. In das Stadium M1a wurden 20 Patienten eingeteilt. Mit 47 Patienten hatten etwas mehr als doppelt so viele Patienten eine pulmonale Metastasierung und damit Stadium M1b. Auch in diesem Patientenkollektiv zeigte sich der größte Patientenanteil mit einer Metastasierung in allen anderen Organen und somit erfolgte die Einteilung in das Stadium M1c. Von den insgesamt 954 Patienten im Stadium IV des gesamten Patientenkollektives mit einer Frühmetastasierung (n=1.425) starben insgesamt 799 (56,1 %) an dem Fortschreiten der metastasierten Melanomerkrankung. Bei den Patienten, die zunächst lymphogen in das Stadium III metastasiert sind und anschließend eine hämatogene Fernmetastasierung in das Stadium IV entwickelt haben starben 416 (82,9 %) Patienten. Auf das gesamte Patientenkollektiv (n=1.425) gesehen sind dies 29,2 %. Von den Patienten (n=452), die bei der Erstdiagnose der Metastasierung direkt in Stadium IV klassifiziert wurden, sind insgesamt 383 (84,7 %) an ihrer Melanomerkrankung gestorben. Auf das gesamte Kollektiv (n=1.425) gesehen sind dies 26,9 %.

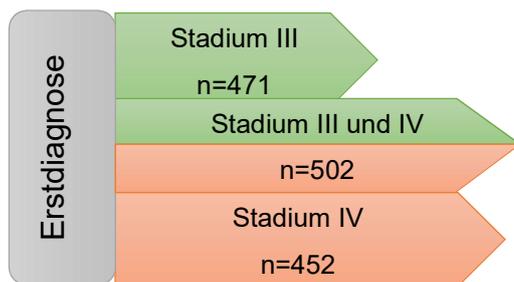


Abbildung 12: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes bei dem Kollektiv mit einer Frühmetastasierung

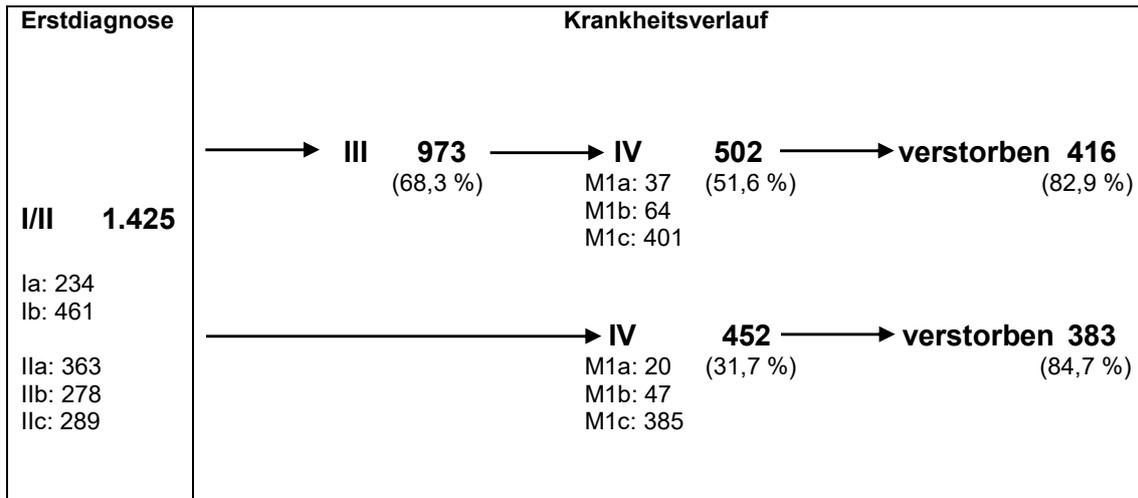


Abbildung 13: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes in dem Patientenkollektiv mit einer Frühmetastasierung

### 3.5 Überlebensanalysen

Mit Hilfe der Methode nach Kaplan und Meier soll im Folgenden die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Patientenkollektive mit einer Spätmetastasierung > 10 Jahren und einer Frühmetastasierung ≤ 10 Jahren nach Erstdiagnose des Primärmelanoms unter verschiedenen Gesichtspunkten dargestellt werden. Diese Schätzung schließt das Gesamtkollektiv von 1.537 Patienten ein, wobei für insgesamt 931 Patienten ein Todesdatum vorliegt. Bei insgesamt 862 Patienten war die fortschreitende Melanomerkrankung die Todesursache. Dem Patientenkollektiv mit einer Spätmetastasierung (n=112) gehörten 63 der verstorbenen Patienten an, dies sind 56,3 % dieser Patientengruppe. Ähnlich verhält es sich in dem Patientenkollektiv der Patienten mit einer Frühmetastasierung (n=1.425), hier sind 799 Patienten an einem Melanom verstorben, dies sind 56,1 %.

### **3.5.1 Überlebensanalysen des Patientenkollektives mit einer Spätmetastasierung gegenüber dem mit einer Frühmetastasierung ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms**

Bei dieser Berechnung wurden insgesamt 1.537 Patienten berücksichtigt. Bei den Patienten mit einer Spätmetastasierung (n=112) sind 63 Patienten in dem Beobachtungszeitraum an einem Melanom gestorben. Patienten, die aufgrund einer anderen Grunderkrankung verstorben sind oder nicht verstorben sind gingen zensiert in diese Berechnung nach Kaplan-Meier ein. Das mediane Überleben seit Erstdiagnose des Primärmelanoms der Patienten mit einer Spätmetastasierung liegt bei 235,0 Monaten mit einem Standardfehler von 15,1 Monaten (IQA=174-424). Das 15-Jahres Überleben beträgt 66,7 % (95 %-KI [66,6; 66,8] und das 20-Jahres Überleben 44,7 % (95 %-KI [44,6; 44,8]).

Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung (n=1.425) sind 799 Patienten in dem Beobachtungszeitraum an einem Melanom gestorben. Der Median beträgt 81,0 Monaten mit einem Standardfehler von 3,3 Monaten (IQA=40-245). Das 15-Jahres Überleben beträgt 28,9 % (95 %-KI [28,9; 28,9] und das 20-Jahres Überleben 26,7 % (95 %-KI [26,7; 26,7]).

Der p-Wert ist mit  $0,05 \times 10^{13}$  hoch signifikant.

## Ergebnisse

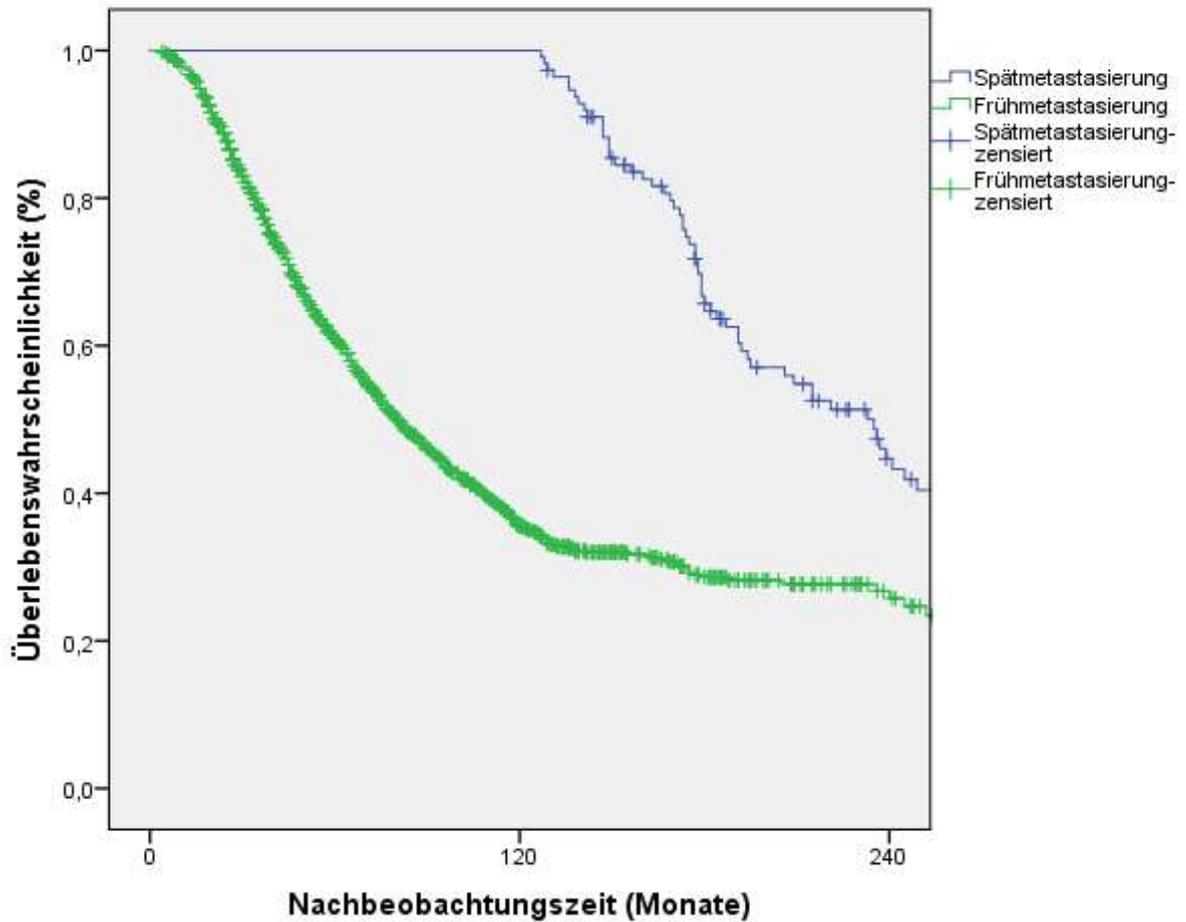


Abbildung 14: Überlebenschance ab der Erstdiagnose des Primärmelanoms unabhängig davon, ob sie in das Stadium III oder IV metastasieren

Tabelle 17: Ergebnisse der Überlebensanalyse des Gesamtkollektives (n=1.537) ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms

	Frühmetastasierung	Spätmetastasierung	p-Wert
	n=1.425	n=112	
Mittelwert	147,6 Monate	270,1 Monate	0,05×10 <sup>13</sup>
Standardfehler	6,2 Monate	14,0 Monate	
Median	81,0 Monate	235,0 Monate	
Standardfehler	3,3 Monate	15,1 Monate	
15-Jahres Überleben	28,9 %	66,7 %	
20-Jahres Überleben	26,7 %	44,7 %	

### **3.5.2 Überlebensanalysen ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei spätmetastasierten Patienten und frühmetastasierten Patienten**

In der folgenden Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier wird die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Spätmetastasierung bzw. einer Frühmetastasierung ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung untersucht. Auch bei dieser Berechnung wurden insgesamt 1.537 Patienten berücksichtigt. In dem Kollektiv der spätmetastasierten Patienten (n=112) sind 63 Patienten an einem Melanom gestorben. In der Gruppe der frühmetastasierten Patienten (n=1.425) sind insgesamt 799 Patienten an ihrer fortschreitenden Melanomerkkrankung verstorben.

Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung beträgt der Median 32,0 Monate mit einem Standardfehler von 2,0 Monaten (IQA=11-243). Das 1 Jahres-Überleben beträgt 73,2 % (95 %-KI [73,2; 73,2]), das 3-Jahres Überleben liegt bei 47,8 % (95 %-KI [47,8; 47,8]) und das 5-Jahres Überleben beträgt 39,4 % (95 %-KI [39,4; 39,4]). Das mediane Überleben der Patienten mit einer Spätmetastasierung liegt bei 28,0 Monaten mit einem Standardfehler von 4,2 Monaten. Hier kann keine Aussage über das IQA gemacht werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 25 % liegt. In diesem Patientenkollektiv liegt das 1 Jahres-Überleben bei 71,3 % (95 %-KI [71,2; 71,4]), das 3-Jahres Überleben liegt bei 42,3 (95 %-KI [42,2; 42,4]) und das 5-Jahres Überleben beträgt 34,5 % (95 %-KI [34,4; 34,6]).

Der p-Wert ist mit 0,726 nicht signifikant.

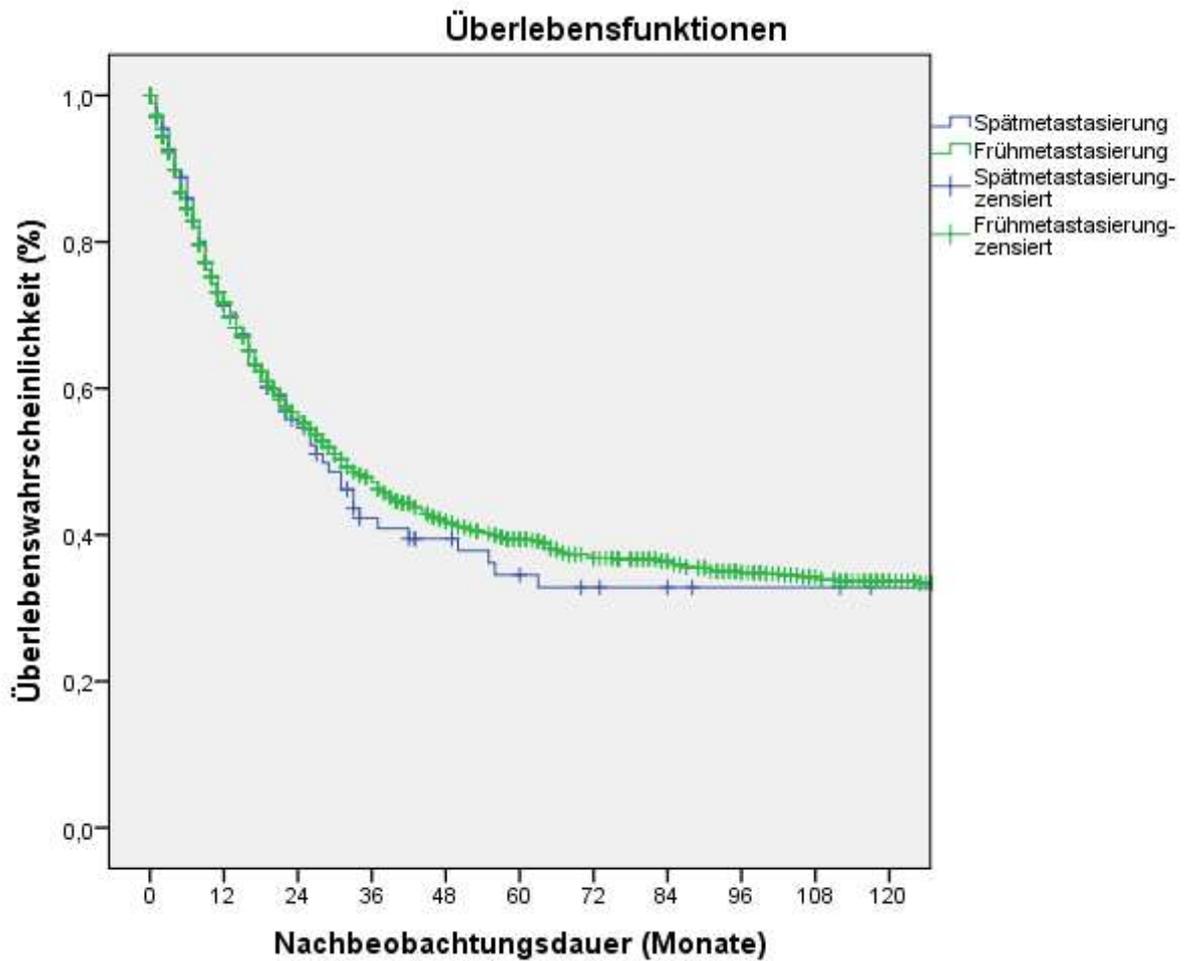


Abbildung 15: Überlebensanalyse ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung (Stadium III und IV zusammengefasst)

Tabelle 18: Ergebnisse der Überlebensanalyse des Gesamtkollektives (n=1.537) ab dem Zeitpunkt der Erstmetastasierung

	Frühmetastasierung	Spätmetastasierung	p-Wert
	n=1.425	n=112	
Mittelwert	108,9 Monate	80,4 Monate	0,726
Standardfehler	5,3 Monate	9,8 Monate	
Median	32,0 Monate	28,0 Monate	
Standardfehler	2,0 Monate	4,2 Monate	
1-Jahres Überleben	73,2 %	71,3 %	
3-Jahres Überleben	47,8 %	42,3 %	
5-Jahres Überleben	39,4 %	34,5 %	

Anhand der nächsten zwei Überlebensanalysen soll betrachtet werden, ob es einen Unterschied bezüglich des Überlebens von Patienten gibt, die zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung in das Stadium III oder direkt in das Stadium IV metastasiert sind. Insgesamt metastasierten 1.036 Patienten mit einer Früh- oder Spätmetastasierung zunächst in das Stadium III.

Von den Patienten mit einer Spätmetastasierung > 10 Jahren (n=63), die zunächst in das Stadium III metastasierten, starben 24 Patienten an einem Melanom. Der Median des Beobachtungszeitraumes seit der Erstmetastasierung in diesem Patientenkollektiv liegt bei 139,0 Monaten und auch hier kann der IQA nicht berechnet werden, da bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit für weniger als 3/4 der Patienten ein Ereignis eingetreten ist. Das 1-Jahres Überleben liegt bei 91,3 % (95 %-KI [91,2; 91,4]), das 3-Jahres Überleben bei 67,8 % (95 %-KI [67,7; 67,9]) und das 5-Jahres Überleben bei 55,4 % (95 %-KI [55,3; 55,5]).

In dem Patientenkollektiv mit einer Frühmetastasierung  $\leq$  10 Jahren und dem Stadium III zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung (n=973) versterben 416 Patienten an einem Melanom. Das mediane Überleben beträgt 72,0 Monaten mit einem Standardfehler von 14,8 Monaten. Über den IQA kann keine Aussage gemacht werden, da auch in diesem Fall bei weniger als 3/4 der Patienten ein Ereignis eingetreten ist. In diesem Kollektiv zeigt sich ein 1-Jahres Überleben von 89,3 % (95 %-KI [89,3; 89,3]), ein 3-Jahres Überleben von 63,2 % (95 %-KI [63,2; 63,2]) und ein 5-Jahres Überleben von 53,0 % (95 %-KI [53,0; 53,0]).

Der p-Wert beträgt 0,334 und ist nicht signifikant.

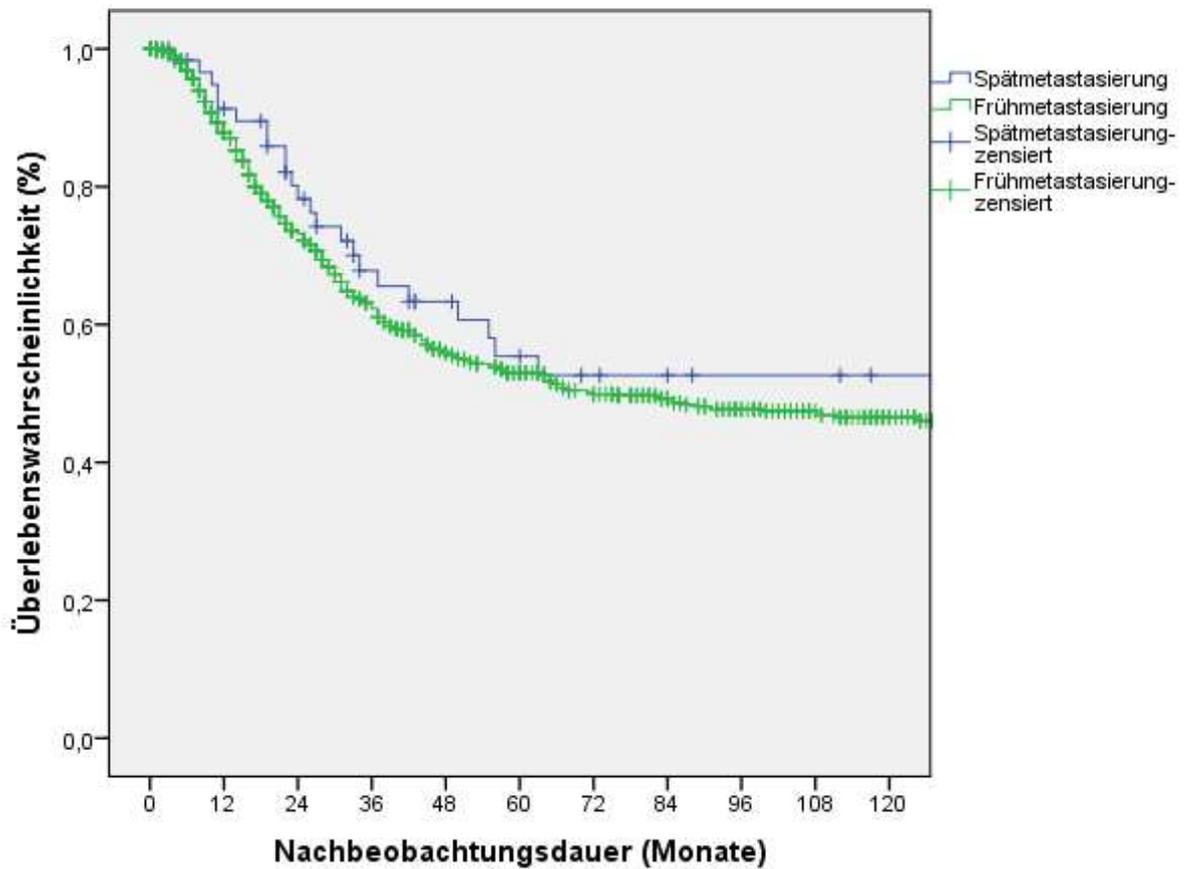


Abbildung 16: Überlebendwahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei Patienten mit einer Metastasierung in das Stadium III

Tabelle 19: Ergebnisse der Überlebendanalyse der Patienten, die bei der Erstmetastasierung in das Stadium III metastasieren (n=1.036)

	Frühmetastasierung	Spätmetastasierung	p-Wert
	n=973	n=63	
Mittelwert	145,1 Monate	122,0 Monate	0,334
Standardfehler	7,1 Monate	13,3 Monate	
Median	72,0 Monate	139,0 Monate	
Standardfehler	14,8 Monate	*	
1-Jahres Überleben	89,3 %	91,3 %	
3-Jahres Überleben	63,2 %	67,8 %	
5-Jahres Überleben	53,0 %	55,4 %	

Insgesamt metastasierten in den Patientenkollektiven mit einer Spät- und Frühmetastasierung 501 Patienten bei der ersten Metastasierung direkt in das Stadium IV. In dem Kollektiv der Patienten mit einer Erstmetastasierung in das Stadium IV und einer Spätmetastasierung (n=49) sterben insgesamt 39 Patienten an ihrem Melanom. Der Median liegt bei 10,0 Monaten mit einem Standardfehler von 2,4 Monaten (IQA=6-20). Das 1-Jahres Überleben beträgt 45,8 % (95 %-KI [45,7; 45,9]) und das 3-Jahres Überleben liegt bei 5,2 % (95 %-KI [5,1; 5,3]). Da alle an ihrem Melanom verstorbenen Patienten dieser Kohorte innerhalb von 33 Monaten verstarben und die übrigen 10 Patienten zensiert wurden, kann man über das 5-Jahres Überleben keine Aussage machen.

Der Median der Überlebenschance bei Patienten mit einer Frühmetastasierung und der Erstmetastasierung in das Stadium IV (n=452) liegt bei 8,0 Monaten mit einem Standardfehler von 0,5 Monaten (IQA=4-20). In diesem Patientenkollektiv versterben 383 Patienten an dem Fortschreiten der Melanomerkrankung. Das 1-Jahres Überleben beträgt 39,3 % (95 %-KI [39,3; 39,3]), das 3-Jahres Überleben liegt bei 15,5 % (95 %-KI [15,5; 15,5]) und das 5-Jahres Überleben bei 10,6 % (95 %-KI [10,6; 10,6]).

Es zeigt sich ein p-Wert von 0,779 und ist somit nicht signifikant.

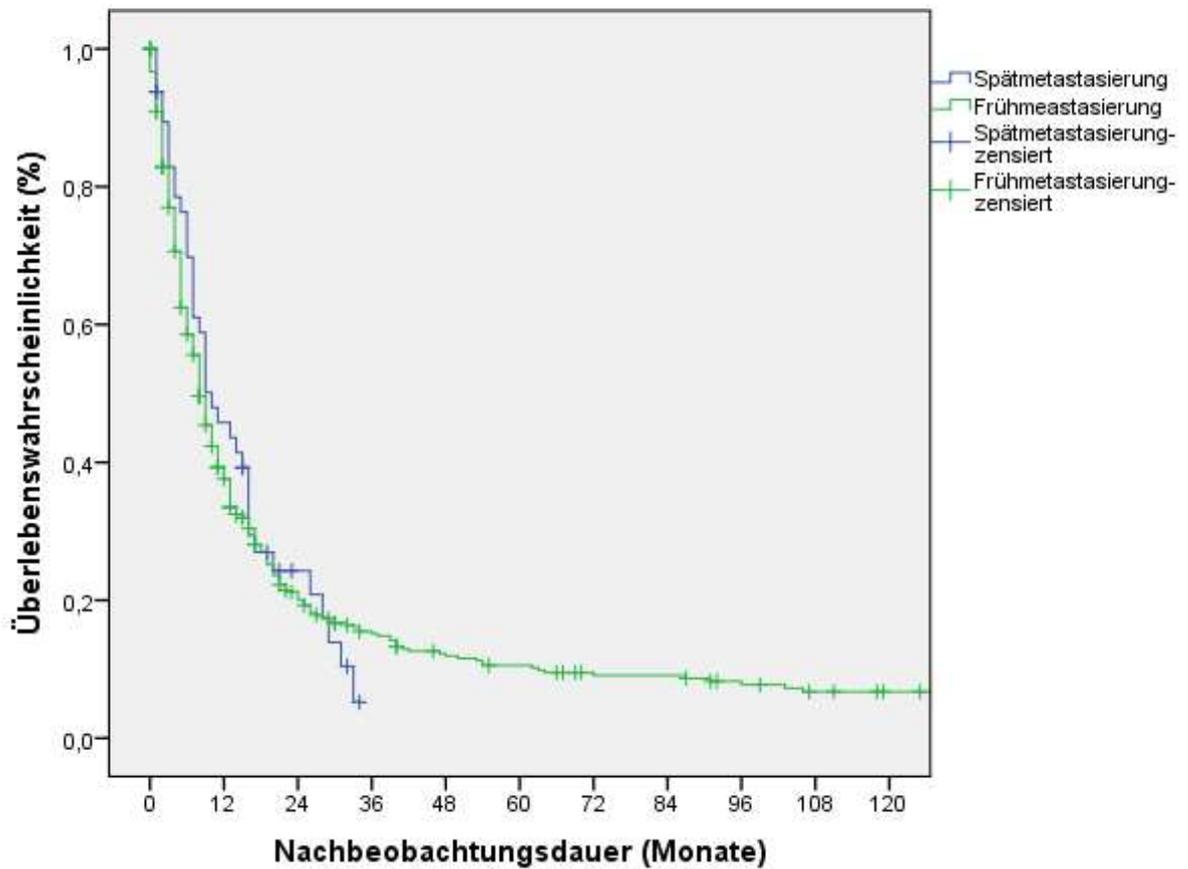


Abbildung 17: Überlebenschance ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei Patienten mit einer Metastasierung in das Stadium IV

Tabelle 20: Ergebnisse der Überlebensanalyse der Patienten, die bei der Erstmetastasierung in das Stadium IV metastasieren (n=501)

	Frühmetastasierung	Spätmetastasierung	p-Wert
	n=452	n=49	
Mittelwert	28,7 Monate	13,9 Monate	0,779
Standardfehler	3,3 Monate	1,6 Monate	
Median	8,0 Monate	10,0 Monate	
Standardfehler	0,5 Monate	2,4 Monate	
1-Jahres Überleben	39,3 %	45,8 %	
3-Jahres Überleben	15,5 %	5,2 %	
5-Jahres Überleben	10,6 %		

## 4 Diskussion

Das Gesamtkollektiv dieser Arbeit umfasst 1.537 Patienten mit einem metastasierten Melanom, hiervon entwickelten 112 (7,3 %) Patienten nach > 10 Jahren und 1.425 (92,7 %) Patienten nach  $\leq$  10 Jahren eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung. In der aktuellen Literatur, die sich mit der Spätmetastasierung beim Melanom beschäftigt, werden in der Mehrzahl metastasierte im Vergleich zu nicht-metastasierten Patienten betrachtet und nur selten zwischen spät- und frühmetastasierten Patienten verglichen. In der Untersuchung von Brauer et al. aus dem Jahr 2010 mit insgesamt 549 Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom entwickelten 87,3 % (n=479/549) der Patienten ihre Metastasierung innerhalb der ersten 8 Jahre nach Erstdiagnose des Melanoms und 12,8 % (n=70/549) nach mehr als 8 Jahren. Somit zeigt sich ein sehr ähnliches Verteilungsverhältnis zwischen früh- und spätmetastasierten Patienten zu der vorliegenden Arbeit (Brauer, Wriston et al. 2010).

Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives (n=1.537) der vorliegenden Arbeit stellt sich mit 48,1 % (n=739) Frauen und 51,9 % (n=798) Männern sehr gleichmäßig dar. Dies spiegelt sich auch in den Unterkollektiven wieder. Bei den frühmetastasierten Patienten sind 51,9 % (n=739/1.425) männlich und 48,1 % (n=686/1.425) weiblich. Auch bei den spätmetastasierten Patienten zeigt sich eine ähnliche Verteilung mit 52,7 % (n=59/112) Männern und 47,3 % (n=53/112) Frauen. In vergleichbaren Datenanalysen mit großen Kollektiven von 77 und mehr spätmetastasierten Melanompatienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen und dem Risiko eine Spätmetastasierung zu entwickeln. Es werden Verhältnisse zwischen 40,3 % bis 57,0 % bei den Männern und 43,0 % bis 59,7 % bei den Frauen angegeben, diese waren jeweils nicht signifikant (Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Shen, Guenther et al. 2000, Faries, Steen et al. 2013, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). Auch in den Untersuchungen mit kleineren Patientenkollektiven (n=20-36) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung (Shaw, Beattie et al. 1985, Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et

al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Leman and Mac Kie 2003, Hansel, Schonlebe et al. 2010).

Im Hinblick auf das Patientenalter bei Erstdiagnose konnte ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von  $0,01 \times 10^{11}$  in den beiden Unterkollektiven dieser Arbeit gezeigt werden. Die Patienten, die eine Spätmetastasierung (n=112) entwickelten, waren mit 46,5 Jahren ( $\pm 14,15$ ) im Mittel deutlich jünger zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als die frühmetastasierten Patienten (n=1.425) mit 58,0 Jahren ( $\pm 15,27$ ). Der deutlichste Unterschied zwischen den früh- und spätmetastasierten Patienten zeigt sich in den Gruppen der  $\leq 45$ -Jährigen und den  $> 60$ -Jährigen. Insgesamt sind 50,9 % (n=57/112) der spätmetastasierten Patienten  $\leq 45$  Jahre und nur 22,1 % (n=315/1.425) der Frühmetastasierten. In der Altersgruppe  $> 60$  Jahre hingegen sind nur 15,2 % (n=17/112) der spätmetastasierten Patienten und 47,2 % (n=672/1.425) der frühmetastasierten Patienten. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Melanom lag in Deutschland im Jahr 2013 bei 61,9 Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) 2016). Dass Patienten, die eine Spätmetastasierung entwickeln im Durchschnitt jünger zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind, konnte in unterschiedlichen Analysen bereits gezeigt werden und kann nicht ausschließlich mit der verminderten Lebenserwartung von älteren Patienten erklärt werden. Es werden Mittelwerte zwischen 37,5 Jahren und 48 Jahren beschrieben (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Shen, Guenther et al. 2000, Brauer, Wriston et al. 2010, Hansel, Schonlebe et al. 2010, Faries, Steen et al. 2013, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). In den Untersuchungen von Callaway et al. und Leman et al. liegt das mittlere Alter mit 51,4 bzw. 54 Jahren etwas höher, jedoch ist zu bedenken, dass die Fallzahlen mit 25 bzw. 5 Fällen in beiden Untersuchungen relativ gering sind und sich die Unterschiede nicht signifikant zeigen (Callaway and Briggs 1989, Leman and Mac Kie 2003). In den relativ aktuellen Datenanalysen von Faries et al. und Brauer et al. wurden jeweils Patienten mit Spätmetastasierung und Frühmetastasierung miteinander verglichen. In beiden Untersuchungen wurde die Frühmetastasierung als Entwicklung einer Metastasierung innerhalb der ersten 3 Jahre nach Erstdi-

agnose definiert. Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Primärmelanoms lag in der Untersuchung von Faries et al. bei 51,0 Jahren und bei Brauer et al. bei 54,1 Jahren. In Bezug auf das Erkrankungsalter der spätmetastasierten Patienten zeigten sich hier, wie auch in dieser Arbeit, ein klinisch signifikanter Unterschied (Brauer, Wriston et al. 2010, Faries, Steen et al. 2013).

Hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors nach Kopf/Hals, Rumpf, Obere und Untere Extremität bzw. nach TANS- und Non-TANS-Regionen zeigten sich in unseren Kollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung keine signifikanten Unterschiede ( $p$ -Wert 0,06 bzw. 0,057). In der Literatur wird der Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf eine Spätmetastasierung kontrovers diskutiert und es konnten in mehreren repräsentativen Studien keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich gezeigt werden (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Leman and Mac Kie 2003, Faries, Steen et al. 2013). Shaw et al. beschrieben, dass bei Männern mit einer Spätmetastasierung die Primärlokalisierung bevorzugt im Bereich des Rumpfes lag und bei Frauen an den Extremitäten. Beides zeigte sich jedoch nicht signifikant (Shaw, Beattie et al. 1985). Diese Unterschiede mögen unter anderem an den grundsätzlichen geschlechterspezifischen Unterschieden in der Lokalisation der Primärmelanome aller Melanompatienten liegen. Bei Frauen befindet sich das Primärmelanom häufiger an der unteren Extremität, bei Männern hingegen am Rumpf (Thorn, Adami et al. 1989, Drzewiecki, Frydman et al. 1990, Meier, Will et al. 2002). In einigen Untersuchungen trat bei Frauen mit einem Primärmelanom an den Extremitäten eine Spätmetastasierung häufiger auf als bei Männern, jedoch sind die Fallzahlen der Analysen mit 5 und 7 Patienten sehr gering und daher nicht klinisch signifikant (Briele, Beattie et al. 1983, Callaway and Briggs 1989).

Der histologische Subtyp scheint kein entscheidender prognostischer Faktor für die Entwicklung einer Spätmetastasierung zu sein und zeigte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung. In beiden Kol-

lektiven war das SSM (48,8 % (n=695/1.425) bzw. 61,6 % (n=69/112)) der häufigste histologische Subtyp, gefolgt vom NM (24,8 % (n=354/1.425) bzw. 20,5 % (23/112)) und LMM (10,0 % (142/1.425) bzw. 5,4 % (6/112)). In der Literatur werden ähnliche Verteilungen des histologischen Subtyps bei spätmetastasierten Patienten gezeigt (Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Leman and Mac Kie 2003, Hansel, Schonlebe et al. 2010, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). Diese Verteilung des histologischen Subtyps entspricht der grundsätzlichen Verteilung beim Melanom (Clark, From et al. 1969, Garbe, Buttner et al. 1995a, Garbe and Leiter 2009). Auch in der multivariaten Analyse von Brauer et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Metastasierung gezeigt werden. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied für Patienten mit SSM und NM. In dem Kollektiv, die keine Metastasen entwickelten, gab es signifikant mehr SSM und in dem Kollektiv, die eine Metastasierung entwickelten, signifikant mehr NM (Brauer, Wriston et al. 2010). Grundsätzlich ist seit langem bekannt, dass das NM mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Clark, From et al. 1969, Balch 1992). Auch hätte man eine Dominanz des NM bei frühmetastasierten Patienten erwarten können, da sie häufiger mit einer höheren Tumordicke einhergehen.

Dass die Tumordicke des Primärmelanoms grundsätzlich eine entscheidende Rolle spielt konnte in der Vergangenheit ausreichend gezeigt werden. Sie gilt als stärkster prognostischer Faktor für das Überleben beim Melanom (Balch, Gershenwald et al. 2009). In dieser Datenanalyse zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Tumordicke bei Patienten mit einer Früh- und einer Spätmetastasierung. Für Frühmetastasierte lag der Mittelwert bei 2,38 mm und bei den Spätmetastasierten bei 1,84 mm. Es scheint, dass spätmetastasierte Patienten eine mittlere Tumordicke aufweisen. Auch in der Literatur kann diese weitere gemeinsame Besonderheit der geringeren Tumordicke mit Mittelwerten zwischen 1,23 mm und 2,26 mm bei spätmetastasierten Patienten gezeigt werden (Shaw, Beattie et al. 1985, Callaway and Briggs 1989, Crowley and Seigler 1990, Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Brauer, Wriston et al. 2010, Hansel, Schonlebe et al. 2010, Faries, Steen et al. 2013, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). Somit

scheint die Tumordicke kein absoluter prädiktiver Faktor für ein lange rezidivfreie Zeit zu sein. Slingluff et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass bei Patienten mit einer großen Tumordicke die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in den ersten Jahren nach der Erstdiagnose am größten ist. Bei Patienten mit einer geringen Tumordicke bleibt das Risiko über 15 Jahre hingegen gleich und wird nicht nach einer gewissen Zeit geringer (Slingluff, Dodge et al. 1992). Somit gleicht sich das Risiko für eine Metastasierung für Patienten mit dicken und dünnen Melanomen nach Jahren an. In unserer Analyse lag der Mittelwert der Tumordicke bei frühmetastasierten Patienten bei 2,34 mm was insgesamt etwas geringer ist als in vergleichbaren Untersuchungen. Peters et al. zum Beispiel beschreiben eine mittlere Tumordicke von 4,12 mm bei Patienten mit einer Metastasierung innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose (Peters, Lippold et al. 1997). Brauer et al. beschreiben bei frühmetastasierten Patienten, in diesem Fall definiert als Metastasierung innerhalb von 3 Jahren nach Erstdiagnose, eine mittlere Tumordicke von 3,2 mm im Vergleich zu einer mittleren Tumordicke von 1,48 mm bei Patienten mit einer Spätmetastasierung, hier nach > 8 Jahren. Unter anderem wurden zwei Kollektive mit je 549 Patienten mit einander verglichen. Hier wird eine mittlere Tumordicke von 2,65 mm bei metastasierten Patienten beschrieben im Vergleich zu einer mittleren Tumordicke von 1,13 mm bei Patienten, die keine Metastasierung entwickelt haben (Brauer, Wriston et al. 2010). Osella-Abate et al. konnten zeigen, dass eine Tumordicke > 2 mm einen negativen prognostischen Faktor für eine Spätmetastasierung gegenüber nicht metastasierten Patienten (10 Jahre rezidivfrei) darstellt (Osella-Abate, Ribero et al. 2015). Im Gegensatz hierzu unterscheidet sich die mittlere Tumordicke von spätmetastasierten Patienten mit 1,8 mm Tumordicke in der Arbeit von Peters et al. nicht von den Patienten mit einem mehr als 10 Jahre erscheinungsfreiem Intervall (Peters, Lippold et al. 1997).

Der Parameter Invasionslevel zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung. Die Patienten mit einer Spätmetastasierung haben mit 47 % (n=53/112) das Invasionslevel von III und zu 43,8 % (n=49/112) Level IV. Anders sieht es bei Patienten mit einer Frühmetastasierung aus. Hier betrug das Invasionslevel bei

63,4 % (n=904/1.425) bereits Level IV. Im Gegensatz zu den Spätmetastasierten lag bei nur 23,3 % (n=332/1.425) das Invasionslevel III vor. Das Invasionslevel V lag bei 7,9 % (n=113/1.425) der frühmetastasierten Patienten vor, bei den spätmetastasierten hatte in unserem Kollektiv kein Patient das Invasionslevel V. In der Datenanalyse von Brauer et al. zeigte sich eine ähnliche Verteilung zugunsten der geringeren Invasionslevel bei den Spätmetastasierten und der höheren Invasionslevel bei den Frühmetastasierten (Brauer, Wriston et al. 2010). In der Literatur zeigten die meisten Primärmelanome bei spätmetastasierten Patienten das Invasionslevel III und IV, teilweise mit etwas unterschiedlichen prozentualen Anteilen (Crowley and Seigler 1990). In der Arbeit von Faries et al. zeigten entsprechend der vorliegenden Arbeit mehr Primärmelanome von frühmetastasierten Patienten das Invasionslevel IV und V. Die Invasionslevel I bis III wurden in der Datenanalyse zusammengefasst und daher kann kein direkter Vergleich mit dieser Untersuchung gezogen werden. Jedoch hatten in der Arbeit von Faries et al. 45 % der Spätmetastasierten ein Invasionslevel von I-III, von den Frühmetastasierten nur 27 % (Faries, Steen et al. 2013). Diese Verteilung zu den geringeren Invasionsleveln von den spätmetastasierenden Patienten passt zu den mittleren Tumordicken der Primärmelanome.

Bezüglich des Parameters der Ulzeration des Primärmelanoms herrscht Uneinigkeit in der Literatur. In dieser Arbeit war der prozentuale Anteil der Primärmelanome, die keine Ulzeration aufwiesen, in beiden Kollektiven mit 52,1 % (n=742/1.425) bei Frühmetastasierung und mit 53,6 % (n=60/112) bei Spätmetastasierung ähnlich. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten mit Früh- und Spätmetastasierung zeigte sich im Hinblick auf eine vorhandene Ulzeration des Primärmelanoms. Mit 23,0 % (n=328/1.425) wiesen deutlich mehr Primärmelanome von frühmetastasierten Patienten eine Ulzeration auf als bei den spätmetastasierten Patienten, hier waren es nur 8,9 % (n=10/112). Insgesamt zeigt ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0004 des Parameters Ulzeration. Jedoch sollte kritisch betrachtet werden, dass bei dieser Datenanalyse das Merkmal der Ulzeration bei einem nicht unerheblichen prozentualen Anteil der Primärmelanome nicht bekannt war. Und zwar bei 24,9 % (n=355/1.425) im Kollektiv der Frühmetastasierung und bei 37,5 % (n=42/112)

mit einer Spätmetastasierung. Vergleichbare Daten wurden in der Arbeit von Faries et al. gezeigt. 24,0 % der frühmetastasierten Patienten, hier innerhalb der ersten 3 Jahre, hatten ein ulzeriertes Melanom und 5,4 % der spätmetastasierten Patienten (Faries, Steen et al. 2013). Auch in der Arbeit von Brauer et al. konnte gezeigt werden, dass Frühmetastasierte signifikant häufiger ein ulzeriertes Melanom aufweisen, als spätmetastasierte Patienten (Brauer, Wriston et al. 2010). In der Literatur ist hinlänglich bekannt, dass die Ulzeration in engem Zusammenhang mit der Tumordicke steht und das Vorhandensein einer Ulzeration mit einer schlechteren Überlebenschance einhergeht (Balch, Wilkerson et al. 1980). Zudem zählt sie, laut der aktuellen AJCC-Klassifikation von 2009, neben der Tumordicke und der Mitoserate zu den prognostisch wichtigsten Faktoren (Balch, Gershenwald et al. 2009). In einer Auswertung des Deutschen Zentralregisters Malignes Melanom konnte gezeigt werden, dass es in zwei Subgruppen (Tumordicke  $\leq 1$  mm und  $> 4,00$  mm) keinen signifikanten Unterschied zwischen ulzerierten und nicht ulzerierten kutanen Primärmelanomen gibt (Eigentler, Buettner et al. 2004). Crowley et al., Shaw et al. und Hansel et al. beschreiben mit 17 %, 23 % bzw. 20 % ein deutlich höheres Vorhandensein einer Ulzeration des Primärtumors bei spätmetastasierten Patienten als in dieser Arbeit (Crowley and Seigler 1990). Osella-Abate et al. konnten keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Vorhandenseins einer Ulzeration zeigen. In ihrer Arbeit wurden spätmetastasierte Patienten mit Patienten, die 10 Jahre nach Erstdiagnose erscheinungsfrei geblieben sind, verglichen (Osella-Abate, Ribero et al. 2015).

Die histopathologische Tumoreigenschaft Regression zeigt keinen signifikanten Unterschied in den zwei Patientenkollektiven dieser Arbeit. Bei den frühmetastasierten Patienten liegt sie bei 6,5 % und bei denen mit einer Spätmetastasierung bei 3,6 %. Der Anteil der Patienten, bei denen keine Regression vorliegt, ist in beiden Kollektiven ähnlich mit 60,1 % bei Frühmetastasierung und mit 58,0 % bei Spätmetastasierung. Bei 33,4 % der frühmetastasierten und bei 38,4 % der spätmetastasierten Patienten ist der Parameter Regression unbekannt. Histologische Regression bei kutanen Melanomen wird in der Literatur mit 10-35 % der Fälle angegeben und wird bezüglich der prognostischen Aus-

sagekraft kontrovers diskutiert. Ribero et al. folgerten aus ihrer im Jahr 2016 durchgeführten Literaturrecherche, dass eine vorhandene Regression als prognostisch positiver Faktor angesehen werden sollte (Ribero, Moscarella et al. 2016). Hieraus könnte man vermuten, dass bei mehr spätmetastasierten Patienten eine Regression vorhanden war. In Bezug auf die Regression des Primärmelanoms bei spätmetastasierten Patienten gibt es nur eine geringe Datenlage. Hansel et al. beschreiben bei 2 von 20 spätmetastasierten Patienten Zeichen einer spontanen Regression und Briele et al. bei 1 von 7 in ihren Untersuchungen. Dieser Parameter der Regression wurde nicht weiter untersucht (Briele, Beattie et al. 1983, Hansel, Schonlebe et al. 2010). Brauer et al. verglichen metastasierte Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt der Metastasierung, mit nicht metastasierten Patienten. In beiden Kollektiven wurden jeweils 549 Patienten eingeschlossen. Bei 31,9 % der Patienten, die eine Metastasierung entwickelt haben, zeigte der Primärtumor eine Regression und bei 23,3 % der Patienten ohne Metastasierung. In der univariaten Analyse zeigte sich dieser Parameter signifikant, in der multivariaten Analyse nicht (Brauer, Wriston et al. 2010).

Das Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte einen hoch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0000001 in den beiden Patientenkollektiven dieser Arbeit. In der Gruppe der Spätmetastasierten zeigten sich erwartungsgemäß niedrigere Stadien bei Erstdiagnose als bei denen mit einer Frühmetastasierung. Der größte prozentuale Anteil mit 75,9 % (n=85/112) der Patienten mit Spätmetastasierung wurde bei der Erstdiagnose in das Stadium I eingeteilt, hiervon die meisten in das Stadium IB mit 46,4 % (n=52) und 29,5 % (n=33) in das Stadium IA. Bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung hingegen sind 48,8 % (n=695/1.425) zunächst im Stadium I eingeteilt, hiervon 32,4 % (n=461) im Stadium IB und 16,4 % (n=234) in Stadium IA. Im Stadium II sieht die Verteilung etwas anders aus, hier sind 51,2 % (n=730/1.425) der frühmetastasierten Patienten und 24,1 % (n=27/112) der Spätmetastasierten. In der Literatur zeigt sich insgesamt ein relativ ähnliches Bild mit der Tendenz zu den geringeren Stadien bei Erstdiagnose bei spätmetastasierten Patienten. In der Datenanalysen von Crowley et al. und Shen et al., mit jeweils relativ großen

Kohorten, hatten 92,9 % (n=156/168) bzw. 71 % (n=102/143) das Stadium I und 6,5 % (n=11/168) bzw. 18 % (n=39/143) Stadium II und 0,6 % (n=1/168) bzw. 1 % (n=2/143) Stadium III der Patienten mit Spätmetastasierung (Crowley and Seigler 1990, Shen, Guenther et al. 2000). In der Arbeit von Peters et al. waren 88 % (n=32) in Stadium I und 12 % (n=4) in Stadium II. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit Patienten, die über 10 und mehr Jahre rezidivfrei waren (Peters, Lippold et al. 1997). In der Auswertung von Hansel et al. zeigte sich die Verteilung etwas ausgeglichener. Es wurden 58,8 % (n=10) mit Stadium I und 41,2 % (n=7) mit Stadium II dokumentiert (Hansel, Schonlebe et al. 2010). Shaw et al. untersuchten ausschließlich Patienten mit einem Stadium I bei Erstdiagnose und einem erscheinungsfreien Nachbeobachtungszeit von 10 oder mehr Jahren hinsichtlich der Entwicklung einer Spätmetastasierung. 2,7 % (n=34/1.283) der Stadium I Patienten entwickelten eine Spätmetastasierung (Shaw, Beattie et al. 1985).

Im weiteren Krankheitsverlauf erfolgte bei den frühmetastasierten Patienten bei 68,3 % (n=973/1.425) eine loko-regionäre Metastasierung in das Stadium III und bei 31,7 % (n=452/1.425) eine Fernmetastasierung in das Stadium IV. Diese Verteilung zeigt einen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit einer Spätmetastasierung, auch wenn hier ebenfalls über die Hälfte der Patienten zunächst in das Stadium III eingeteilt werden. Mit 56,2 % (n=63/112) metastasierten über die Hälfte der Patienten mit einer Spätmetastasierung zunächst loko-regionär in Form von Satelliten-, In-transit- oder regionären Lymphknotenmetastasen. Die übrigen Patienten entwickelten mit 43,8 % (n=49/112) eine Fernmetastasierung. Insgesamt findet sich in der Literatur ein ganz ähnliches Bild, jedoch überwiegt in einigen Datenanalysen das Stadium IV zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung. Osella-Abate et al. und Shen et al. beschreiben für ihre Kollektive von 77 bzw. 217 Patienten, dass 67,5 % bzw. 58,5 % in das Stadium III, 32,5 % bzw. 41,5 % in das Stadium IV metastasieren. Auch Hansel et al., Schmidt-Wendtner und Shaw et al. zeigen vergleichbare Daten (Shaw, Beattie et al. 1985, Pearlman, Takach et al. 1992, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Shen, Guenther et al. 2000, Hansel, Schonlebe et al. 2010, Osella-Abate, Ribero et al. 2015). Das weitere Überleben variierte in Abhängigkeit mit

der Manifestation der Erstmetastasierung. So zeigte sich zum Beispiel ein kürzeres Überleben der Patienten mit viszeralen oder cerebralen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit einer loko-regionären Metastasierung (Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000). Bereits 1983 beschrieben Karakousis et al., dass der Manifestationsort der ersten Metastasierung und das damit einhergehende Stadium als wichtige Parameter für das weitere Überleben anzusehen sind (Karakousis, Temple et al. 1983). In den Untersuchungen von Briele et al. und Callaway et al. metastasierten alle Patienten loko-regionär, jedoch lagen hier kleine Kollektivgrößen von sieben und fünf Patienten vor (Briele, Beattie et al. 1983, Callaway and Briggs 1989). Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit zeigten einige Untersuchungen ein etwas häufigeres Auftreten einer Fernmetastasierung mit einer Spannweite von 54 % bis 64 % zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung im Vergleich zu einer loko-regionären Metastasierung mit 36 % bis 46 % (Peters, Lippold et al. 1997, Tsao, Cosimi et al. 1997, Brauer, Wriston et al. 2010, Faries, Steen et al. 2013). In den Arbeiten von Faries et al. und Brauer et al. werden, wie in der vorliegenden Arbeit, Patienten mit einer Spätmetastasierung und mit einer Frühmetastasierung miteinander verglichen. In dieser Untersuchung haben in beiden Kollektiven mehr als die Hälfte der Patienten zunächst eine loko-regionäre Metastasierung entwickelt. Faries et al. und Brauer et al. beschreiben in ihren Analysen übereinstimmend, dass im Kollektiv der Spätmetastasierten mehr Patienten eine Fernmetastasierung mit 54 % (n=222/408) bzw. 65,6 % (n=42/64) entwickeln als mit 46 % (n=186/408) bzw. 34,4 % (n=22/64) eine loko-regionäre Metastasierung. Bei den Frühmetastasierten entwickeln nur 38 % (n=1.185/3.127) bzw. 33,1 % (n=98/296) Fernmetastasen und 62 % (n=1.942/3.127) bzw. 66,9 % (n=198/296) eine loko-regionäre Metastasierung (Brauer, Wriston et al. 2010, Faries, Steen et al. 2013).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose zeigt wie erwartet einen hoch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von  $0,05 \times 10^{13}$  zwischen den Kollektiven Früh- und Spätmetastasierung. Bei den frühmetastasierten Patienten zeigt sich ein 15-Jahres Überleben von 28,9 % und ein 20-Jahres Über-

leben von 26,7 % und bei den spätmetastasierten Patienten ein 15-Jahres Überleben von 66,7 % und ein 20-Jahres Überleben von 44,7 %.

In den Überlebensanalysen des Gesamtkollektives ab dem Zeitpunkt der Erstmetastasierung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung. Der p-Wert lag bei 0,726. Die Zahlen zum 1-Jahres, 3-Jahres und 5-Jahres Überleben lagen bei den Frühmetastasierten bei 73,2 %, 47,8 % und 39,4 % und bei den Spätmetastasierten bei 71,3 %, 42,3 % und 34,5 %. Entsprechend unseren Daten beschreiben Pearlman et al., dass es keinen signifikanten Unterschied im 5-Jahres Überleben bei früh- und spätmetastasierten Patienten gibt (Pearlman, Takach et al. 1992). Hierzu zeigten Faries et al. in ihrer Analyse einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zu Gunsten der spätmetastasierten Patienten (Faries, Steen et al. 2013).

Wie erwartet zeigt sich ein deutlicher Unterschied im 1-, 3- und 5-Jahres Überleben bei den Patienten mit einem Stadium III bei der Erstmetastasierung im Vergleich zu den Patienten mit einem Stadium IV, unabhängig ob eine Früh- oder Spätmetastasierung vorlag. Patienten mit einem Stadium III zum Zeitpunkt der Erstmetastasierung schneiden deutlich besser ab, als Patienten die direkt ins Stadium IV eingeteilt werden. Dies wird auch in unterschiedlicher Literatur bestätigt. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen der Art der ersten Metastasierung, wie z.B. loko-regionäre Metastasierung und unterschiedlichen viszeralen Metastasen, und dem weiteren Überleben gesehen (Shaw, Beattie et al. 1985, Crowley and Seigler 1990, Tsao, Cosimi et al. 1997, Schmid-Wendtner, Baumert et al. 2000, Shen, Guenther et al. 2000, Leman and Mac Kie 2003).

Zwischen den Kollektiven Früh- und Spätmetastasierung zeigt sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben unter den Patienten mit einem Stadium III bei Erstmetastasierung. Das 1-, 3- und 5-Jahres Überleben bei den Frühmetastasierten mit Stadium III war 89,3 %, 63,2 % und 53,0 % und bei den Spätmetastasierten 91,3 %, 67,8 % und 55,4 %. Die frühmetastasierten Patienten mit einem Stadium IV bei Erstmetastasierung zeigten

ein 1-, 3- und 5-Jahres Überleben von 39,3 %, 15,5 % und 10,6 % und bei den Spätmetastasierten ein 1-Jahres Überleben von 45,8 % und ein 3-Jahres Überleben von 5,2 %. Ein 5-Jahres Überleben konnte nicht errechnet werden, da alle spätmetastasierten Patienten unseres Kollektives, die als erste Metastasierung eine Fernmetastasierung entwickelt haben, bereits nach 5 Jahren verstorben waren. Tsao et al. beschreiben in ihrer Analyse von 20 Patienten mit einer Spätmetastasierung, definiert als  $\geq 15$  Jahren, ein 5-Jahres Überleben von 80 % bei einer loko-regionären Metastasierung und von 20 % bei Patienten mit einer Fernmetastasierung (Tsao, Cosimi et al. 1997).

Allgemein wird das Phänomen der Spätmetastasierung mit dem Konzept der Tumor-Dormanz erklärt. Anscheinend spielen hierfür sowohl persönliche Merkmale des Wirtsträgers wie das Alter als auch histopathologische Merkmale des Tumors wie die Tumordicke eine Rolle. Ulmer et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass einzelne Melanomzellen in Lymphknoten von Patienten mit einer geringen Tumordicke des Primärmelanoms nachweisbar sind. Diese ruhenden Tumorzellen haben eine prognostische Relevanz in Bezug auf die mögliche Entwicklung einer Spätmetastasierung (Ulmer, Fischer et al. 2005). Man geht davon aus, dass verschiedene Mechanismen, wie die Tumor-Dormanz, die Immunevasion und bestimmte Tumoreigenschaften Einfluss auf das Auftreten einer Metastasierung haben. Unter Tumor-Dormanz versteht man auf der einen Seite Tumorzellen die in einen Wachstumsstillstand übergehen können und auf der anderen Seite Mechanismen der körpereigenen Immunüberwachung des Menschen den wachsenden Tumorzellverbänden entgegenzuwirken. Die Immunevasion beschreibt, dass sich Tumorzellen mit Hilfe von spezifischen Mechanismen oder Mutationen der Erkennung und Abwehr durch das Immunsystem entziehen können (Aguirre-Ghiso 2007).

## 5 Zusammenfassung

Aufgrund des hohen Metastasierungspotenzials von ungefähr 30 % ist das kutane Melanom eines der aggressivsten Tumore des Menschen. Die aktuelle S3-Leitlinie für das maligne Melanom empfiehlt eine 10-jährige Nachsorge. In der Literatur wird die Spätmetastasierung, definiert als Metastasierung nach mehr als zehn Jahren nach Erstdiagnose, mit 0,65-25 % angegeben. Aufgrund dieser Daten kann eine 10-jährige rezidivfreie Nachsorge nicht mit einer Heilung gleichgesetzt werden. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, Unterschiede zwischen Spät- und Frühmetastasierung hinsichtlich der persönlichen Merkmale des Wirtsträgers und der histopathologischen Merkmale des Tumors zu untersuchen und zu klären, ob spätmetastasierte Patienten möglicherweise eine günstigere Prognose ab dem Zeitpunkt der Metastasierung nach langer Tumordormanz aufweisen. In dieser Studie wurden 1.537 metastasierte Patienten des Zentralregister Malignes Melanom der DDG aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit der Erstdiagnose Melanom in dem Zeitraum von 1971 bis 2014 analysiert. Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit einem okulären Melanom, einem Schleimhautmelanom und ab dem Stadium IIIa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms. Zudem war eine Follow up von mindestens 3 Monaten Voraussetzung. Von diesen 1.537 Patienten wiesen 112 eine Spätmetastasierung und 1.425 eine Frühmetastasierung auf.

Bei dem Vergleich der tumorunabhängigen Eigenschaften, also der persönlichen Merkmale des Wirtsträgers, von früh- und spätmetastasierten Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Parameter Geschlecht und Lokalisation. Hinsichtlich des Parameters Alter zeigt sich übereinstimmend mit der Literatur in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied. In der vorliegenden Arbeit ist dieser hoch signifikant mit einem p-Wert von  $0,01 \times 10^{11}$ . Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei den Patienten mit einer Frühmetastasierung (n=1.425) mit 58,0 Jahren ( $\pm 15,27$ ) deutlich über dem der spätmetastasierten Patienten (n=112) mit 46,5 Jahren ( $\pm 14,15$ ). Hinsichtlich der histopathologischen Merkmale des Primärtumors zeigen sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Kollektive mit einer Spätmetastasierung und einer Frühmetasta-

sierung bezüglich der Tumordicke, des Invasionslevels und der Ulzeration. Die mittlere Tumordicke der frühmetastasierten Patienten zeigt sich mit 2,38 mm ( $\pm 1,00$ ) deutlich dicker als die der spätmetastasierten Patienten mit einer mittleren Tumordicke von 1,84 mm ( $\pm 0,74$ ). Bezüglich des Invasionslevels zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Tendenz der geringeren Invasionslevel bei spätmetastasierten Patienten im Vergleich zu frühmetastasierten Patienten. Bei den Frühmetastasierten zeigten 23,3 % ( $n=332/1.425$ ) Invasionslevel III und 63,4 % ( $n=904/1.425$ ) Level IV, bei den Spätmetastasierten hingegen entsprechen 47,3 % ( $n=53/112$ ) dem Level III und nur 43,8 % ( $n=49/112$ ) dem Level IV. Der tumorabhängige Parameter Ulzeration zeigt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0004. Hier muss jedoch festgehalten werden, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der ausgewerteten Patienten beider Kollektive der Parameter Ulzeration nicht bekannt ist. Und zwar bei 37,5 % ( $n=42/112$ ) der spätmetastasierten Patienten und bei 24,9 % ( $n=355/1.425$ ) der frühmetastasierten Patienten. Bei 8,9 % ( $n=10/112$ ) der spätmetastasierten Patienten lag eine Ulzeration des Primärtumors vor und bei 23,0 % ( $n=328/1.425$ ) der Frühmetastasierten. Kein signifikanter Unterschied konnte für die zwei tumorabhängigen Parameter histologischer Subtyp und Regression gezeigt werden. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse untermauern die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen Früh- und Spätmetastasierung in Bezug auf die histopathologischen Eigenschaften des Primärtumors und den persönlichen Merkmalen des Wirtsträgers. Demzufolge weisen die Primärmelanome von spätmetastasierten Patienten eine geringere Tumordicke, weniger Ulzerationen, ein geringeres Invasionslevel und ebenso ein niedrigeres Stadium bei der Erstdiagnose auf als Frühmetastasierte. Im Hinblick auf das 3- und 5-Jahres Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstmetastasierung zeigt sich nicht, wie angenommen, eine bessere Prognose für das Kollektiv der spätmetastasierten Patienten.

## 6 Literaturverzeichnis

Aguirre-Ghiso, J. A. (2007). "Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy." Nat Rev Cancer **7**(11): 834-846.

Balch, C. M. (1992). "Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide." Semin Surg Oncol **8**(6): 400-414.

Balch, C. M., J. E. Gershenwald, S. J. Soong, J. F. Thompson, M. B. Atkins, D. R. Byrd, A. C. Buzaid, A. J. Cochran, D. G. Coit, S. Ding, A. M. Eggermont, K. T. Flaherty, P. A. Gimotty, J. M. Kirkwood, K. M. McMasters, M. C. Mihm, Jr., D. L. Morton, M. I. Ross, A. J. Sober and V. K. Sondak (2009). "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification." J Clin Oncol **27**(36): 6199-6206.

Balch, C. M., S. J. Soong, T. M. Murad, J. W. Smith, W. A. Maddox and J. R. Durant (1983). "A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III)." J Clin Oncol **1**(2): 126-134.

Balch, C. M., J. A. Wilkerson, T. M. Murad, S. J. Soong, A. L. Ingalls and W. A. Maddox (1980). "The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma." Cancer **45**(12): 3012-3017.

Barth, A. and D. L. Morton (1995). "The role of adjuvant therapy in melanoma management." Cancer **75**(2 Suppl): 726-734.

Brauer, J. A., C. C. Wriston, A. B. Troxel, R. Elenitsas, D. B. Shin, D. Guerry and M. E. Ming (2010). "Characteristics associated with early and late melanoma metastases." Cancer **116**(2): 415-423.

Breitbart, E. W., A. Waldmann, S. Nolte, M. Capellaro, R. Greinert, B. Volkmer and A. Katalinic (2012). "Systematic skin cancer screening in Northern Germany." J Am Acad Dermatol **66**(2): 201-211.

Briele, H. A., C. W. Beattie, S. G. Ronan, P. K. Chaudhuri and T. K. Das Gupta (1983). "Late recurrence of cutaneous melanoma." Arch Surg **118**(7): 800-803.

Buettner, P. G., U. Leiter, T. K. Eigentler and C. Garbe (2005). "Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society." Cancer **103**(3): 616-624.

Callaway, M. P. and J. C. Briggs (1989). "The incidence of late recurrence (greater than 10 years); an analysis of 536 consecutive cases of cutaneous melanoma." Br J Plast Surg **42**(1): 46-49.

Clark, W. H., Jr., L. From, E. A. Bernardino and M. C. Mihm (1969). "The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin." Cancer Res **29**(3): 705-727.

- Crowley, N. J. and H. F. Seigler (1990). "Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients." Ann Surg **212**(2): 173-177.
- Crowley, N. J. and H. F. Seigler (1992). "Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma." Arch Surg **127**(11): 1303-1308.
- Drzewiecki, K. T., H. Frydman, K. Andersen, H. Poulsen, C. Ladefoged and P. Vibe (1990). "Malignant melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982." Cancer **65**(2): 362-366.
- Eigentler, T. K., P. G. Buettner, U. Leiter, C. Garbe and S. Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological (2004). "Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry." J Clin Oncol **22**(21): 4376-4383.
- Eyles, J., A. L. Puaux, X. Wang, B. Toh, C. Prakash, M. Hong, T. G. Tan, L. Zheng, L. C. Ong, Y. Jin, M. Kato, A. Prevost-Blondel, P. Chow, H. Yang and J. P. Abastado (2010). "Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma." J Clin Invest **120**(6): 2030-2039.
- Faries, M. B., S. Steen, X. Ye, M. Sim and D. L. Morton (2013). "Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy." J Am Coll Surg **217**(1): 27-34; discussion 34-26.
- Forsea, A. M., V. Del Marmol, E. de Vries, E. E. Bailey and A. C. Geller (2012). "Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities." Br J Dermatol **167**(5): 1124-1130.
- Garbe, C. and A. Blum (2001). "Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide." Skin Pharmacol Appl Skin Physiol **14**(5): 280-290.
- Garbe, C., P. Buttner, J. Bertz, G. Burg, B. d'Hoedt, H. Drepper, I. Guggenmoos-Holzmann, W. Lechner, A. Lippold, C. E. Orfanos and et al. (1995a). "Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients." Cancer **75**(10): 2484-2491.
- Garbe, C., P. Buttner, J. Bertz, G. Burg, B. d'Hoedt, H. Drepper, I. Guggenmoos-Holzmann, W. Lechner, A. Lippold, C. E. Orfanos and et al. (1995b). "Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location." Cancer **75**(10): 2492-2498.
- Garbe, C., P. Buttner, J. Weiss, H. P. Soyer, U. Stocker, S. Kruger, M. Roser, J. Weckbecker, R. Panizzon, F. Bahmer and et al. (1994). "Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society." J Invest Dermatol **102**(5): 695-699.

- Garbe, C. and U. Leiter (2009). "Melanoma epidemiology and trends." Clin Dermatol **27**(1): 3-9.
- Geller, A. C., D. R. Miller, G. D. Annas, M. F. Demierre, B. A. Gilchrest and H. K. Koh (2002). "Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999." JAMA **288**(14): 1719-1720.
- Han, M. J., H. Wang, L. A. Beer, H. Y. Tang, M. Herlyn and D. W. Speicher (2010). "A systems biology analysis of metastatic melanoma using in-depth three-dimensional protein profiling." Proteomics **10**(24): 4450-4462.
- Hansel, G., J. Schonlebe, G. Haroske and U. Wollina (2010). "Late recurrence (10 years or more) of malignant melanoma in south-east Germany (Saxony). A single-centre analysis of 1881 patients with a follow-up of 10 years or more." J Eur Acad Dermatol Venereol **24**(7): 833-836.
- Jones, W. O., C. R. Harman, A. K. Ng and J. H. Shaw (1999). "Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world." World J Surg **23**(7): 732-735.
- Karakousis, C. P., D. F. Temple, R. Moore and J. L. Ambrus (1983). "Prognostic parameters in recurrent malignant melanoma." Cancer **52**(3): 575-579.
- Leiter, U., F. Meier, B. Schittek and C. Garbe (2004). "The natural course of cutaneous melanoma." J Surg Oncol **86**(4): 172-178.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K. a. A. (2016). "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL." **2.0**.
- Leman, J. A. and R. M. Mac Kie (2003). "Late (> 10 years) recurrence of melanoma: the Scottish experience." Br J Dermatol **148**(2): 372-373.
- MacLennan, R., A. C. Green, G. R. McLeod and N. G. Martin (1992). "Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia." J Natl Cancer Inst **84**(18): 1427-1432.
- Manola, J., M. Atkins, J. Ibrahim and J. Kirkwood (2000). "Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials." J Clin Oncol **18**(22): 3782-3793.
- Marrett, L. D., H. L. Nguyen and B. K. Armstrong (2001). "Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996." Int J Cancer **92**(3): 457-462.
- Meier, F., S. Will, U. Ellwanger, B. Schlagenhaff, B. Schittek, G. Rassner and C. Garbe (2002). "Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma." Br J Dermatol **147**(1): 62-70.

Muller-Hermelink, N., H. Braumuller, B. Pichler, T. Wieder, R. Mailhammer, K. Schaak, K. Ghoreschi, A. Yazdi, R. Haubner, C. A. Sander, R. Mocikat, M. Schwaiger, I. Forster, R. Huss, W. A. Weber, M. Kneilling and M. Rocken (2008). "TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis." Cancer Cell **13**(6): 507-518.

Osella-Abate, S., S. Ribero, M. Sanlorenzo, M. M. Maule, L. Richiardi, F. Merletti, C. Tomasini, E. Marra, G. Macripo, M. T. Fierro and P. Quaglino (2015). "Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years." Int J Cancer **136**(10): 2453-2457.

Pearlman, N. W., T. J. Takach, W. A. Robinson, J. Ferguson and A. L. Cohen (1992). "A case-control study of late recurrence of malignant melanoma." Am J Surg **164**(5): 458-460; discussion 460-451.

Peters, A., A. Lippold and M. Hundeiker (1997). "[First melanoma metastases after 10 years and more of remission]." Hautarzt **48**(5): 311-317.

Reintgen, D. S., C. Cox, C. L. Slingluff, Jr. and H. F. Seigler (1992). "Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival." Ann Plast Surg **28**(1): 45-49.

Ribero, S., E. Moscarella, G. Ferrara, S. Piana, G. Argenziano and C. Longo (2016). "Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis." J Eur Acad Dermatol Venereol **30**(12): 2030-2037.

Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2015). Krebs in Deutschland 2011/2012, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland.

Röcken, M. (2010). "Early tumor dissemination, but late metastasis: insights into tumor dormancy." J Clin Invest **120**(6): 1800-1803.

Schmid-Wendtner, M. H., J. Baumert, M. Schmidt, B. Konz, D. Holzel, G. Plewig and M. Volkenandt (2000). "Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients." J Am Acad Dermatol **43**(4): 605-609.

Shaw, H. M., C. W. Beattie, W. H. McCarthy and G. W. Milton (1985). "Late relapse from cutaneous stage I malignant melanoma." Arch Surg **120**(10): 1155-1159.

Shen, P., J. M. Guenther, L. A. Wanek and D. L. Morton (2000). "Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences?" Ann Surg Oncol **7**(2): 114-119.

Slingluff, C. L., Jr., R. K. Dodge, W. E. Stanley and H. F. Seigler (1992). "The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure." Cancer **70**(7): 1917-1927.

Soong, S. J., R. A. Harrison, W. H. McCarthy, M. M. Urist and C. M. Balch (1998). "Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma." J Surg Oncol **67**(4): 228-233.

Thorn, M., H. O. Adami, U. Ringborg, R. Bergstrom and U. Krusemo (1989). "The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry." Eur J Cancer Clin Oncol **25**(3): 483-491.

Tsao, H., A. B. Cosimi and A. J. Sober (1997). "Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma." Cancer **79**(12): 2361-2370.

Ulmer, A., J. R. Fischer, S. Schanz, K. Sotlar, H. Breuninger, K. Dietz, G. Fierlbeck and C. A. Klein (2005). "Detection of melanoma cells displaying multiple genomic changes in histopathologically negative sentinel lymph nodes." Clin Cancer Res **11**(15): 5425-5432.

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Robert Koch-Institut.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Manifestation der Tumor-Dormanz, übernommen aus: „Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy“, Aguirre-Ghiso, J. A. (2007).....	20
Abbildung 2: Wege des Krankheitsverlaufes der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung des gesamten Patientenkollektives .....	28
Abbildung 3: Altersgruppen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	30
Abbildung 4: Lokalisation des Primarius der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	32
Abbildung 5: Lokalisation des Primarius der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung nach den TANS-Regionen .....	33
Abbildung 6: Histologische Subtypen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	35
Abbildung 7: Tumordicke des Primarius in den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung.....	37
Abbildung 8: Invasionslevel nach Clark des Primarius bei den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung.....	38
Abbildung 9: Regression des Primarius in den Unterkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung.....	40
Abbildung 10: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes bei dem Kollektiv mit einer Spätmetastasierung .....	43
Abbildung 11: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes in dem Patientenkollektiv mit einer Spätmetastasierung.....	43
Abbildung 12: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes bei dem Kollektiv mit einer Frühmetastasierung .....	44
Abbildung 13: Stadieneinteilung während des Krankheitsverlaufes in dem Patientenkollektiv mit einer Frühmetastasierung.....	45
Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose des Primärmelanoms unabhängig davon, ob sie in das Stadium III oder IV metastasieren.....	47

Abbildung 15: Überlebensanalyse ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung (Stadium III und IV zusammengefasst) ..... 49

Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei Patienten mit einer Metastasierung in das Stadium III ..... 51

Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung bei Patienten mit einer Metastasierung in das Stadium IV ..... 53

## 8 Tabellarisches Verzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....	9
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....	10
Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....	10
Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms 2009, übernommen aus: Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, Kapitel Diagnostik und Therapie in der Primärversorgung .....	11
Tabelle 5: Übersicht über die Literatur zur Häufigkeit der Spätmetastasierung	17
Tabelle 6: Vergleich des Parameters Geschlecht der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	29
Tabelle 7: Vergleich des Parameters Altersgruppen der Unterkollektive Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	30
Tabelle 8: Vergleich der Lokalisation des Primärtumors bei Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung .....	31
Tabelle 9: Vergleich der Lokalisation des Primärtumors nach den TANS-Regionen bei Patienten mit einer Früh- bzw. Spätmetastasierung .....	33
Tabelle 10: Vergleich der histologischen Subtypen in den Patientenkollektiven Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	35
Tabelle 11: Vergleich der Tumordicke des Primärmelanoms der Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung .....	36

Tabelle 12: Vergleich der Invasionslevel nach Clark des Primärtumors bei Erstdiagnose in den beiden Patientengruppen.....	38
Tabelle 13: Vergleich bezüglich der Ulzeration des Primärtumors in den Gruppen der Patienten mit einer Frühmetastasierung und Spätmetastasierung .....	39
Tabelle 14: Vergleich bezüglich der Regression des Primärmelanoms in den Gruppen der Patienten mit einer Frühmetastasierung und einer Spätmetastasierung .....	40
Tabelle 15: Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms .....	41
Tabelle 16: Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung .....	42
Tabelle 17: Ergebnisse der Überlebensanalyse des Gesamtkollektives (n=1.537) ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärmelanoms .....	47
Tabelle 18: Ergebnisse der Überlebensanalyse des Gesamtkollektives (n=1.537) ab dem Zeitpunkt der Erstmetastasierung .....	49
Tabelle 19: Ergebnisse der Überlebensanalyse der Patienten, die bei der Erstmetastasierung in das Stadium III metastasieren (n=1.036) .....	51
Tabelle 20: Ergebnisse der Überlebensanalyse der Patienten, die bei der Erstmetastasierung in das Stadium IV metastasieren (n=501).....	53

## **9 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Konzeption dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. C. Garbe, Sektionsleiter der Dermatologischen Onkologie, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch Frau Ulrike Keim, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Dermatologische Onkologie, und mich. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, bei auftretenden Problemen war mir Frau Ulrike Keim behilflich.

Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 11.07.2017

## **10 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. C. Garbe danke ich für die Möglichkeit der Promotion in der Sektion Dermatologische Onkologie, die Überlassung des interessanten Themas und die stetige Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau Ulrike Keim für ihre Hilfe bei der Datenerhebung und der statistischen Auswertung.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und meinem Freund.