

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Sektion Dermatologische Onkologie

**Prognostische Faktoren bei malignem Melanom im  
Stadium III und IV**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Schmieder, Katharina

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatterin: Professor Dr. U. Leiter-Stöppke  
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle  
  
Tag der Disputation: 22.05.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Inzidenz und Mortalität	1
1.2	Einteilung der verschiedenen Tumorstadien	3
1.2.1	TNM-Klassifikation	4
1.2.2	Stadium III	10
1.3	Prognostische Faktoren	10
1.3.1	Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und Lokalisation	10
1.3.2	Tumordicke	11
1.3.3	Histologischer Subtyp	11
1.3.4	Invasionslevel	12
1.3.5	Ulzeration	13
1.4	Therapie	13
1.4.1	Therapie primärer maligner Melanome	14
1.4.2	Therapie im Stadium der lokoregionären Metastasierung	14
1.4.3	Adjuvante Therapie	14
1.4.4	Therapie im Stadium der Fernmetastasierung	15
1.4.5	Neue Therapiemöglichkeiten	15
1.5	Zielsetzung und Fragestellung	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1	Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs	18
2.1.1	Umstellung des Datensatzes	19
2.1.2	Kollektiv < 36 Monate / ≥ 36 Monate ab Eintritt in Stad. III / IV	19
2.2	Dokumentation der Patientendaten	20

2.3	Auswertung .....	20
2.3.1	Beschreibung der Parameter.....	20
2.3.2	Statistische Auswertung .....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1	Übersicht der ausgewerteten Patientenkollektive.....	25
3.2	Beschreibung Krankheitsverläufe.....	25
3.3	Kollektivcharakterisierung für Stadium III und IV .....	28
3.3.1	Geschlecht .....	28
3.3.2	Alter bei Erstdiagnose .....	28
3.3.3	Lokalisation .....	29
3.3.4	Tumordicke.....	30
3.3.5	Histologischer Subtyp.....	31
3.3.6	Invasionslevel.....	32
3.3.7	Ulzeration .....	33
3.3.8	Todesursache bzw. lebende Patienten .....	34
3.3.9	Diagnosezeitraum .....	35
3.3.10	Art der Fernmetastasen.....	36
3.4	Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stadium III / IV .....	37
3.4.1	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stad. III .....	37
3.4.1.1	Geschlecht .....	37
3.4.1.2	Alter bei Erstdiagnose .....	38
3.4.1.3	Lokalisation .....	39
3.4.1.4	Tumordicke .....	40
3.4.1.5	histologischer Subtyp .....	41

3.4.1.6	Invasionslevel.....	42
3.4.1.7	Ulzeration .....	43
3.4.1.8	Diagnosezeitraum .....	44
3.4.2	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stad. IV.....	45
3.4.2.1	Geschlecht .....	46
3.4.2.2	Alter bei Erstdiagnose .....	46
3.4.2.3	Lokalisation .....	47
3.4.2.4	Tumordicke .....	48
3.4.2.5	Histologischer Subtyp .....	49
3.4.2.6	Invasionslevel.....	50
3.4.2.7	Ulzeration .....	51
3.4.2.8	Diagnosezeitraum .....	52
3.4.2.9	Art der Fernmetastasen .....	53
3.5	Cox-Regressionsanalyse .....	54
3.5.1	Cox-Regressionsanalyse im Stadium III.....	54
3.5.2	Cox-Regressionsanalyse im Stadium IV .....	57
3.6	Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium III / IV.....	59
3.6.1	Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium III .....	59
3.6.1.1	Geschlecht .....	60
3.6.1.2	Alter bei Erstdiagnose .....	60
3.6.1.3	Lokalisation .....	62
3.6.1.4	Tumordicke .....	63
3.6.1.5	histologischer Subtyp .....	64
3.6.1.6	Invasionslevel.....	65
3.6.1.7	Ulzeration .....	66

3.6.1.8	Diagnosezeitraum .....	67
3.6.2	Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium IV.....	68
3.6.2.1	Geschlecht .....	68
3.6.2.2	Alter bei Erstdiagnose .....	69
3.6.2.3	Lokalisation .....	70
3.6.2.4	Tumordicke .....	71
3.6.2.5	Histologischer Subtyp .....	73
3.6.2.6	Invasionslevel.....	74
3.6.2.7	Ulzeration .....	74
3.6.2.8	Diagnosezeitraum .....	75
3.6.2.9	Art der Fernmetastasen .....	76
3.7	Entscheidungsbaum.....	77
3.7.1	Entscheidungsbaum für Stadium III.....	77
3.7.2	Entscheidungsbaum für Stadium IV .....	79
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
4.1	Kollektivcharakterisierung im Stadium III und IV .....	80
4.1.1	Geschlecht- und Altersverteilung.....	80
4.1.2	Krankheitsverlauf.....	80
4.2	Überlebensanalysen und prognostische Faktoren nach Eintritt in Stadium III / IV .....	82
4.2.1	Geschlecht- und Altersverteilung.....	82
4.2.2	Lokalisation .....	83
4.2.3	Tumordicke.....	84
4.2.4	Histologischer Subtyp.....	85
4.2.5	Invasionslevel.....	86

4.2.6	Ulzeration .....	86
4.2.7	Mitoserate.....	88
4.2.8	Diagnosezeiträume .....	89
4.2.9	Neue Therapieoptionen.....	89
4.2.10	Art der Fernmetastasen.....	91
4.3	Entscheidungsbaum.....	91
4.4	Neue AJCC .....	92
4.5	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Lymphknotendissektion .....	93
4.6	Stadium III.....	94
4.7	Stadium IV.....	95
4.8	Nachsorge.....	96
4.9	Schlussfolgerungen aus der Arbeit.....	97
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>113</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CLND	vollständige Lymphknotendisektion
d.h.	das heißt
ED	Erstdiagnose
ELND	elektive Lymphknotendisektion
ENS	extranodale Ausbreitung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Fernmet.	Fernmetastase
histolog.	histologisch
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
insg.	insgesamt
IQR	Interquartilsabstand
k.	keine
LDH	Serum-Laktat-Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
Lokoreg. Met.	Lokoregionäre Metastasen
Lungenmet.	Lungenmetastase
M	Fernmetastase



MM	malignes Melanom
Mo	Monate
N	Lymphknotenmetastase
NM	Noduläres Melanom
n.s.	nicht signifikant
Organmet.	Organmetastase
Pat.	Patienten
patholog.	pathologisch
pT	Primärtumor
reg. LK-Met.	Regionäre Lymphknotenmetastasen
SD	Standardabweichung
SLNB	Sentinel-Node-Biopsie
SN	Sentinel Node
sonst.	sonstige
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Stad.	Stadium
TANS	Thorax, Arm, Nacken, Kopfhaut
TMR	Tumor-Mitoserate
V <sub>1</sub>	Verlauf 1
V <sub>2</sub>	Verlauf 2
V <sub>3</sub>	Verlauf 3
vs.	versus

# **1 Einleitung**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von Melanozyten ausgeht und heutzutage zu den am häufigsten auftretenden Malignitäten zählt. Da die Melanozyten als pigmentbildende Zellen vorwiegend im Stratum basale der Epidermis zu finden sind, wird mit einem Vorkommen von über 90 % das kutane maligne Melanom am meisten beschrieben (Garbe et al., 2008). Als weitere Lokalisationen sind der Bereich des Auges, die Meningen und die Schleimhäute zu nennen. Aufgrund der Tendenz zur frühen Metastasierung hat das maligne Melanom allgemein eine schlechte Prognose. Mit einem Anteil von ca. 90 % stellt das maligne Melanom die höchste Sterblichkeitsrate aller kutanen Tumore dar (Garbe et al., 2003). Da mit steigendem Tumorstadium die Überlebensraten dramatisch sinken, werden in der zugrundeliegenden Arbeit prognostische Faktoren hinsichtlich dem melanomspezifischen Überleben im Stadium III und IV beschrieben (Rager et al., 2005).

## **1.1 Inzidenz und Mortalität**

Die steigende Inzidenz des malignen Melanoms gewinnt zunehmend an Aufmerksamkeit (Garbe et al., 2008). In Deutschland haben sich zwischen 1976 und 2003 die Inzidenzraten verdreifacht und erreichten somit Werte von 10,3 bei Männern und 13,3 bei Frauen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Leiter und Garbe, 2008). Studien prophezeien, dass dieser Aufwärtstrend für mindestens zwei weitere Jahrzehnte fortgeführt wird (Garbe und Leiter, 2009). In Europa sind die skandinavischen Länder mit 15 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr Spitzenreiter und die Südländer mit 5 bis 7 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr das Schlusslicht (Garbe und Blum, 2001). Begründet wird dieser Nord-Süd-Gradient in der dunkleren Pigmentation der südländischen Bevölkerung (Moehrle und Garbe, 1999). Auch innerhalb Deutschlands ist dieses Gefälle zu beobachten. So ist das Melanomvorkommen in Norddeutschland größer als in anderen Landesteilen (Katalinic et al., 2003). In den Vereinigten Staaten sind

die Inzidenzraten mit 10 bis 20 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr höher als in Deutschland (Garbe und Blum, 2001). Bei etwa einem von 74 Amerikanern wird das maligne Melanom diagnostiziert (Rager et al., 2005). Weltweit sind die höchsten Inzidenzraten mit 40 bis 60 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr in Australien zu finden. Somit reiht sich Deutschland im internationalen Vergleich im mittleren Bereich ein (Garbe und Blum, 2001).

Die Zunahme der Inzidenz wird auf Verhaltensveränderungen im Lebensstil wie vermehrte Freizeitaktivitäten im Freien, dem Wunsch nach gebräunter Haut sowie Ferien in (sub)tropischen Klimazonen und die damit verbundene UV-Belastung zurückgeführt (de Vries et al., 2003). Belegt wird diese Hypothese durch die in der Schweiz und im österreichischen Tirol weitaus höheren vermerkten Inzidenzraten als in anderen zentraleuropäischen Krebsregistern, die ebenfalls durch den höhenbedingten Anstieg der UV-Strahlung begründet werden. Auch mit der geographisch engen Lage zum Äquator, wie es in einigen Teilen Australiens und den Vereinigten Staaten der Fall ist und der damit assoziierten erhöhten UV-Belastung, nimmt die Inzidenz zu (Moehrle und Garbe, 1999). Vor allem die intensive intermittierende Sonneneinstrahlung wird für die Entwicklung eines kutanen Melanoms verantwortlich gemacht (Wiecker et al., 2003). Obwohl die Sonnenexposition ein wesentlicher Risikofaktor für die Melanomentstehung ist, tritt das kutane maligne Melanom auch an Körperstellen auf, die nicht der Sonne ausgesetzt sind (Rager et al., 2005). Außerdem stellte sich heraus, dass sowohl Sonnenbrände als auch die intensive Sonnenaussetzung eine wichtige Rolle bei der Entwicklung melanozytärer Nävi spielen und deshalb auch indirekt für die Entstehung eines kutanen Melanoms ursächlich sind (Breitbart et al., 1997). Das Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, steigt mit der Präsenz von melanozytären Nävi (Garbe et al., 1994). Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass es sich bei den melanozytären Nävi nicht nur um einen bloßen Risikofaktor handelt, sondern um potenzielle Vorläufergebilde des malignen Melanoms (Clark et al., 1984, Kruger et al., 1992). Die histologische Evidenz von Residuen melanozytärer Nävi in 20 bis 60 % aller malignen Melanome unterlegt dies (Skender-Kalnenas et al., 1995). Als weitere Risikofaktoren sind blondes Haar,

helle Augen, die Neigung zu Sommersprossen und die Immunsuppression zu nennen (Rigel und Carucci, 2000). Neben den Umweltfaktoren beeinflussen auch genetische Faktoren die Melanomentwicklung. Tritt das Melanom im Verwandtschaftskreis ersten Grades auf, so besteht ein acht- bis zwölffach erhöhtes Melanomrisiko (Rager et al., 2005). Dass die UV-Belastung der Hauptrisikofaktor für die Bildung eines Melanoms ist, lässt sich aus einigen Empfehlungen, die Sonnenexposition zu meiden, schließen (Hall et al., 1999, Kaskel et al., 2001, Moehrle und Garbe, 1999).

In Deutschland nahm von 1975 bis 1995 die Mortalitätsrate sowohl bei Männern von 1,7 zu 3,2 Fällen als auch bei Frauen von 1,6 auf 2,0 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr zu (Garbe und Blum, 2001). In den Vereinigten Staaten war zwischen 1970 und 1980 eine ähnliche Entwicklung bezüglich der steigenden Mortalitätsraten zu sehen (Garbe und Leiter, 2009). Jedoch konnte in den 90ern ein Stagnieren der Sterblichkeitsrate in Deutschland, in den Vereinigten Staaten sowie in anderen Ländern festgestellt werden (Garbe und Blum, 2001, Garbe und Leiter, 2009). Die Mortalität ging für beide Geschlechter auf 0,8 pro 100.000 Einwohner und Jahr zurück. Frauen zeigten hierbei eine geringere Mortalität als Männer. (Lasithiotakis et al., 2006). Während in Ost- und Südeuropa die Sterblichkeitsrate weiterhin hoch war, ist die Mortalität in Nord- sowie Westeuropa konstant geblieben, wenn nicht sogar zurückgegangen. Gründe für diese positive Entwicklung sind die verbesserte Früherkennung des malignen Melanoms, die häufiger durchgeführte Exzision von pigmentierenden Läsionen und das zunehmende Bewusstsein der Menschen für die Gefahren der intensiven Sonnenexposition (de Vries et al., 2003).

## **1.2 Einteilung der verschiedenen Tumorstadien**

Da in der vorliegenden Arbeit der Schwerpunkt auf dem malignem Melanom im Stadium III und IV liegt, wird in diesem Abschnitt auf die Einteilung der verschiedenen Tumorstadien eingegangen.

### **1.2.1 TNM-Klassifikation**

Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein entscheidender Faktor, um Aussagen über eine geeignete Behandlung und deren Erfolgchancen treffen zu können. Mediziner können mit Hilfe von Staging-Systemen, wofür die Tumorausbreitung als Grundlage dient, Patienten eine zutreffende Prognose geben. Ein weit verbreitetes Staging-System ist die TNM-Klassifikation, gestützt vom „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) und der „International Union for Cancer Control“ (UICC) (Edge und Compton, 2010). Bei diesem System handelt es sich um eine Art „Kurzschrift“, die die Ausbreitung eines malignen Tumors erläutert (Wittekind, 2017).

Die TNM-Klassifikation für das maligne Melanom ist nach Wittekind wie folgt verschlüsselt:

## **pT: Primärtumor**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms, übernommen aus: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, Kapitel Hauttumoren

---

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke (mm) und Ulzeration</b>
<b>pTx</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>pT0</b>	Kein Primärtumor
<b>pTis</b>	Melanoma in situ (Clark-Level I): atypische Melanozytenhyperplasie, schwere Melanozytenhyperplasie, keine invasive maligne Läsion
<b>pT1</b>	Tumor 1 mm oder weniger dick
<b>pT1a</b>	Tumor weniger als 0,8 mm dick ohne Ulzeration
<b>pT1b</b>	Tumor weniger als 0,8 mm dick mit Ulzeration oder 0,8 bis 1,0 mm dick mit / ohne Ulzeration
<b>pT2</b>	Tumor mehr als 1 mm, aber nicht mehr als 2 mm dick
<b>pT2a</b>	Ohne Ulzeration
<b>pT2b</b>	Mit Ulzeration
<b>pT3</b>	Tumor mehr als 2mm, aber nicht mehr als 4 mm dick
<b>pT3a</b>	Ohne Ulzeration
<b>pT3b</b>	Mit Ulzeration
<b>pT4</b>	Tumor mehr als 4 mm dick
<b>pT4a</b>	Ohne Ulzeration
<b>pT4b</b>	Mit Ulzeration

---

## **N: regionäre Lymphknoten**

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms, übernommen aus: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, Kapitel Hauttumoren

---

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Anzahl maligner befallener Lymphknoten und Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung</b>
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in einem solitären regionären Lymphknoten oder
<b>N1a</b>	intralymphatische regionäre Metastasen ohne regionäre LK
<b>N1b</b>	Nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult)
<b>N1c</b>	Makroskopische Lymphknotenmetastase(n) (klinisch nachweisbar) Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N2</b>	Metastasen in 2 oder 3 regionären LK oder intralymphatische regionäre Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N2a</b>	Nur mikroskopische Metastasen
<b>N2b</b>	Makroskopische Lymphknotenmetastasen
<b>N2c</b>	Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) mit regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N3</b>	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten oder verbackene regionäre Lymphknotenmetastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) mit regionären Lymphknoten- metastasen in 2 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>N3a</b>	Nur mikroskopische Metastasen
<b>N3b</b>	Makroskopische Lymphknotenmetastasen
<b>N3c</b>	Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) mit 2 oder mehr regionäre Lymphknotenmetastasen

---

## M: Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms, übernommen aus: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, Kapitel Hauttumoren

---

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Art der Fernmetastasierung</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Metastase(n) in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
<b>M1b</b>	Lungenmetastase(n)
<b>M1c</b>	Metastasen anderer Lokalisation außer ZNS
<b>M1d</b>	Fernmetastase(n) im ZNS

---

Aus den oben tabellarisch dargestellten Klassifikationen lassen sich die unterschiedlichen Tumorstadien zusammenfügen, die in den folgenden Tabellen beschrieben werden.

In der ersten Tabelle werden die klinischen Stadien dargestellt. Die klinische Klassifikation, genannt TNM oder cTNM, dient zur prätherapeutischen Bestimmung und Beurteilung der Therapie basierend auf den Befunden der klinischen Untersuchungen.

Im Gegensatz dazu beschreibt die zweite Tabelle pathologische Stadien. Postoperativ und nach erfolgter pathologischer Untersuchung werden die oben genannten prätherapeutischen Befunde ergänzt oder sogar geändert. Somit können mit Hilfe der postoperativen histopathologischen Klassifikation, kurz pTNM, Aussagen über die Prognose und über ein mögliches Behandlungsergebnis gestellt werden (Wittekind, 2017).



Tabelle 4: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms, übernommen aus: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, Kapitel Hauttumoren

<b>Klinische Stadien</b>	<b>Primärtumor (pT)</b>	<b>Reg. LK-Met. (N)</b>	<b>Fernmet. (M)</b>
Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium IA	pT1a	N0	M0
Stadium IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Stadium IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stadium IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stadium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2, N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: TNM-Klassifikation des malignen Melanoms, übernommen aus: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Achte Auflage, Kapitel Hauttumoren

<b>Patholog. Stadien</b>	<b>Primärtumor (pT)</b>	<b>Reg. LK-Met. (N)</b>	<b>Fernmet. (M)</b>
Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium IA	pT1a	N0	M0
Stadium IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Stadium IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stadium IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stadium IIC	pT4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2, N3	M0
Stadium IIIA	pT1a, pT1b, pT2a	N1a, N2a	M0
Stadium IIIB	pT1a, pT1b, pT2a	N1b, N1c, N2a, N2b, N2c	M0
	pT1b-pT4b	N1a, N1b, N2a, N2b, N2c	M0
Stadium IIIC	pT1b-pT4b	N1b, N2b	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

### **1.2.2 Stadium III**

Das Stadium III des malignen Melanoms ist durch das Auftreten von intralymphatischen Metastasen in Form von In-transit- oder Satellitenmetastasen sowie den regionären Lymphknotenmetastasen gekennzeichnet (Dickson und Gershenwald, 2011). Die Satellitenmetastasen werden mit einem Abstand von bis zu 2 cm um den Primärtumor evinziert. Dagegen manifestieren sich die In-transit-Metastasen mit einer Entfernung von mehr als 2 cm zum Primärtumor, jedoch nicht entfernter als die regionären Lymphknoten. Bei den In-transit-Metastasen liegt eine Metastasierung der Haut oder der Subkutis vor (Wittekind, 2017). Es ist bekannt, dass mit einer Häufigkeit von 50 % die ersten Metastasen des malignen Melanoms in den lokoregionären Lymphknoten auftreten. Weitere 20 % der Primärmetastasierung erfolgt als Satelliten- bzw. In-transit-Metastasen (Leiter et al., 2004b).

## **1.3 Prognostische Faktoren**

Diese Arbeit hat zum Ziel, die Frage nach den prognostischen Faktoren des malignen Melanoms im Stadium III und IV zu beantworten. Deshalb werden nachfolgend die wichtigsten Parameter erläutert.

### **1.3.1 Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und Lokalisation**

Das Geschlecht, das Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie die Lokalisation des Tumors haben einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf des Melanoms (Garbe et al., 1995a). So scheinen männliche Patienten, die älter als 50 Jahre sind, dicke Melanome vom nodulären Typ im Kopf- und Halsbereich und / oder am Rumpf aufweisen, eine schlechtere Prognose zu haben (Karakousis und Driscoll, 1995, Loree und Spiro, 1989). Dagegen gehören die Frauen zu den Langzeitüberlebenden (Brand et al.,

1997). In einer Studie wurde für die Perioden 1960 bis 1964 und 2000 bis 2004 eine schnelle Zunahme des Melanomvorkommens an den oberen und unteren Extremitäten sowie am Rumpf für beide Geschlechter nachgewiesen. Im Gegensatz dazu stieg die Inzidenz für die Melanome im Kopfbereich langsamer an. Die Verschiebung des Melanomauftretens von der Kopfregion zum Rumpf wird durch den gesellschaftlichen Lebenswandel hinsichtlich vermehrter Sonnenaussetzung erklärt. Damit wird der Zusammenhang zwischen ultravioletter Strahlung und dem malignen Melanom bekräftigt (Dal et al., 2007). Aus diesem Grunde werden routinemäßige Hautscreenings empfohlen (Lachiewicz et al., 2008).

### **1.3.2 Tumordicke**

Die Tumordicke ist nach Breslow als das größte vertikale Ausmaß zwischen dem Stratum granulosum der Epidermis und der tiefsten gelegenen tumorinfiltrierten Schicht definiert. Dadurch werden auch exophytische Tumoranteile berücksichtigt. Bei ulzerierenden Melanomen hingegen wird die Tumordicke an der Basis des Tumors gemessen (Balch et al., 1980, Breslow, 1970). Die Tumordicke gilt als wichtigster prognostischer Faktor für den Primärtumor (Leiter und Garbe, 2008). Zudem ist die Tumordicke ein bedeutender Parameter für die Einteilung der Tumorstadien (Balch et al., 2009). In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigte sich eine Abnahme der Durchschnittstumordicke von ca. 2 mm auf 1,5 mm (Buettner et al., 2005).

### **1.3.3 Histologischer Subtyp**

Klinisch als auch histologisch wird das maligne Melanom in die nachfolgend beschriebenen vier Untergruppen eingeteilt:

Superfiziell spreitendes Melanom (SSM): Das SSM ist zu Beginn durch ein intraepidermales und horizontales Wachstum, das sich als Fleck äußert,

gekennzeichnet. Es folgt eine invasive flache Ausbreitungsphase mit gehäuften Auftreten von farblichen Variationen. Später treten auch noduläre Anteile auf.

Noduläres Melanom (NM): Das NM zeigt sich nodulär, exophytisch und vorwiegend durch eine schwarz-braune Farbe. Auftreten von Erosionen und die Neigung zur Blutung sind weitere Charakteristika. Da das NM nicht horizontal wächst, besteht häufig keine Möglichkeit zur Früherkennung.

Lentigo-maligna-Melanom (LMM): Es entsteht in der Regel erst nach einigen Jahren aus einem in-situ-Melanom, der Lentigo maligna, und tritt fast ausschließlich im Bereich des Gesichtes älterer Patienten auf.

Akrolentiginöses Melanom (ALM): Als typische Lokalisationen werden die Handflächen und Fußsohlen genannt, sowie sub- und periungual gelegene Stellen. In der initialen Wachstumsphase ist das ALM durch das Auftreten von unscharf begrenzten, inhomogenen Pigmentierungen charakterisiert. Mit dem Erscheinen von nodulären Anteilen wird die invasive Ausbreitungsphase eingeleitet.

Neben diesen vier genannten Subtypen gibt es noch Sonderformen wie das amelanotische Melanom, die Schleimhaut- oder auch extrakutanen Melanome. Sie machen insgesamt 5 % aller Melanome aus (Garbe et al., 2008).

#### **1.3.4 Invasionslevel**

Laut früheren Studien steht die Prognose des malignen Melanoms im Zusammenhang zum Invasionslevel nach Clark. Je nach Eindringtiefe werden nach Clark fünf verschiedene Levels unterschieden. Beim Invasionslevel I befinden sich alle Tumorzellen innerhalb der Epidermis. Somit ist die Basalmembran intakt, weshalb es sich um ein in-situ-Melanom handelt. Haben die Tumorzellen die Basalmembran durchbrochen und sich demzufolge im Stratum papillare angesiedelt, liegt der Invasionslevel II vor. Im Level III häufen sich die Tumorzellen vermehrt an der Schnittstelle zwischen dem Stratum

papillare und Stratum reticulare an. Ist das Stratum reticulare betroffen, liegt der Invasionslevel IV vor. Mit Eindringen der Tumorzellen in die Subkutis tritt der Invasionslevel V auf (Clark et al., 1969).

### **1.3.5 Ulzeration**

Ulzerationen sind bis in die Dermis oder sogar Subkutis reichende Gewebedefekte, die stets unter Narbenbildung ausheilen (Moll et al., 2016). Nach den von Balch et al. durchgeführten Untersuchungen ist ein ulzerierendes Melanom im Gegensatz zu einem nicht-ulzerierenden Tumor dicker, invasiv tiefer, nodulär, kaum zu inflammatorischen Reaktionen neigend und häufig mit metastasierenden Tumoren assoziiert. Die Anwesenheit einer Ulzeration spiegelt einen aggressiv wachsenden Tumor wider (Balch et al., 1980). Dies sind unter anderem Gründe, weshalb die Ulzeration einer der wichtigsten, aber auch einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Sowohl die Präsenz als auch die Extension der Ulzeration sind unabhängig voneinander beeinflussende Werte auf das Überleben. Allerdings spielt die Breite und nicht die Tiefe der Ulzeration eine Rolle (Balch et al., 1980, In 't Hout et al., 2012). Das Ausmaß der Ulzeration liefert genauere prognostische Information als nur die bloße Präsenz der Ulzeration. Deshalb sollte die Ausdehnung der Ulzeration bei allen ulzerierenden primären kutanen Melanomen vermerkt werden, was derzeit aber nicht erfolgt (In 't Hout et al., 2012). Seit 2001 wird das Auftreten einer Ulzeration in den Tumorklassifikationen erfasst (Eigentler et al., 2004).

## **1.4 Therapie**

Je nach Tumorstadium gibt es unterschiedliche Therapieansätze, die nachfolgend erläutert werden.

#### **1.4.1 Therapie primärer maligner Melanome**

Im Stadium I und II ist die operative Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand zwischen 0,5 und 2 cm die Therapie der Wahl (Sebastian, 2006). Ab einer vertikalen Tumordicke von 1,0 mm wird eine Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen. Dabei handelt es sich lediglich um eine pathologische Staging-Untersuchung und nicht um eine Therapiemaßnahme (Garbe). Die Sentinel-Node-Biopsie (SNB) basiert auf der Annahme, dass der Primärtumor zuerst in das Lymphsystem der Wächterlymphknoten metastasiert. In nur unter 5 % der Fälle werden die Wächterlymphknoten übergangen (Morton et al., 1992). Die erste Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) wurde 1992 durchgeführt (Sondak et al., 2013).

#### **1.4.2 Therapie im Stadium der lokoregionären Metastasierung**

Bei Patienten mit positiven Wächterlymphknoten wird eine radikale Lymphadenektomie durchgeführt und unter Umständen eine adjuvante Therapie angeschlossen (Gershenwald et al., 1999). Im Stadium III sind kurative Therapien möglich (Hauschild et al., 2000).

#### **1.4.3 Adjuvante Therapie**

Patienten, deren primäres Melanom eine Tumordicke von  $\geq 1,5$  mm und / oder regionäre Lymphknotenmetastasen aufweisen haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Tochtergeschwülsten. Deshalb ist für diese Patientengruppe eine adjuvante Therapie indiziert, wobei sich die Behandlung mit Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) als einzige wirksame Möglichkeit gezeigt hat (Garbe et al., 2011, Hauschild et al., 2000).

#### **1.4.4 Therapie im Stadium der Fernmetastasierung**

Im Stadium IV besteht keine Chance auf Heilung. Die Therapieziele beschränken sich nur auf palliative lebensverlängernde Maßnahmen (Hauschild et al., 2000).

#### **1.4.5 Neue Therapiemöglichkeiten**

In jüngster Zeit konnten neue Therapieansätze für metastasierte Melanome angewandt werden. Durch die Anwendung von selektiven Inhibitoren des mitogen-aktivierten Protein (MAP)–Kinase-Pfades sowie Blockern von Immun-Checkpoint-Molekülen konnten längere Überlebenszeiten von Patienten im fortgeschrittenen Melanomstadium beobachtet werden (Ugurel et al., 2017).

Bei nicht behandelten metastasierten Melanomen, die die Mutationen BRAF V600E oder V600K in sich tragen, hat sich die Anwendung von BRAF-Inhibitoren etabliert. Zu den BRAF-Inhibitoren gehören das Vemurafenib und das Dabrafenib. Besonders die Kombination von BRAF-Inhibitoren mit MEK-Inhibitoren, wie dem Trametinib oder Binimetinib, zeigte günstigere Ergebnisse bezüglich der Antitumoraktivität als die Monotherapie von BRAF-Inhibitoren (Long et al., 2014, Robert et al., 2015a, Ugurel et al., 2017).

Auch Immuntherapien mittels Immun-Checkpoint-Molekülen wie Ipilimumab, Tremelimumab, Nivolumab und Pembrolizumab wurden eingeführt. Ipilimumab und Tremelimumab sind beides CTLA-4-(zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen 4) Inhibitoren, wodurch die T-Zell-Aktivierung nicht mehr blockiert wird. Bei Ipilimumab handelt es sich um einen Antikörper (IgG1), der die CTLA-4 hemmt und somit die Antitumorimmunität fördert (Hodi et al., 2010, Ugurel et al., 2017). Dagegen sind Nivolumab und Pembrolizumab PD1-Antikörper, die den programmierten Zelltod blockieren (Larkin et al., 2015, Robert et al., 2015b).

Zuvor wurde die Chemotherapie mit Dacarbazin als Standardtherapie bei inoperablen metastasierten Melanomen angesehen (Ugurel et al., 2017). Eine



Strahlentherapie ist lediglich bei Knochenmetastasen indiziert, da das Melanom allgemein auf eine Radiatio schlecht anspricht (Rate et al., 1988).

## 1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, prognostische Faktoren bei malignem Melanom im Stadium III und IV herauszufinden.

Dazu sollten im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

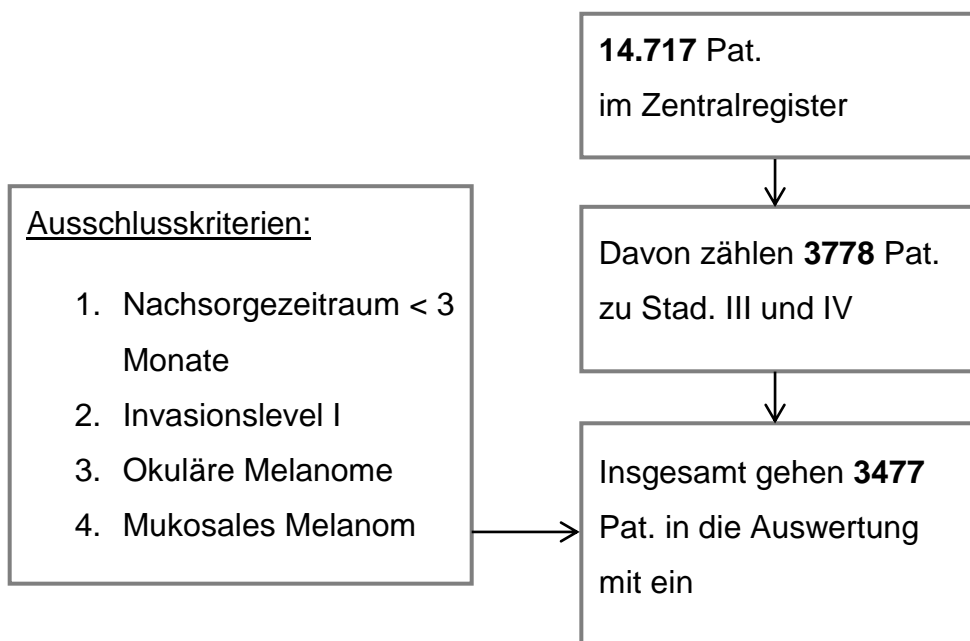
1. Welche Tumor- und demographischen Merkmale weisen die Patienten im Stadium III und IV auf? Unterscheiden sich diese innerhalb des Stadiums III und IV?
2. Wie ist das krankheitsspezifische Überleben im Stadium III und IV?
3. Welches sind die prognostischen Faktoren in der univariat-Analyse nach Kaplan-Meier und in der Cox-Regressionsanalyse für das melanomspezifische Überleben?
4. Wie unterscheiden sich die Patienten, die länger im Stadium III und IV überleben ( $\geq 36$  Monate nach Eintritt ins Stadium III / IV) von denen, die weniger als 36 Monate überleben bezüglich der prognostischen Faktoren?
5. Wie schaut das Kurz- und Langzeitüberleben in der Regression Tree Analysis aus?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs

Im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft befinden sich insgesamt 14.717 Patientendaten aus der Universitäts-Hautklinik in Tübingen. Für die Auswertungen musste ein Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten oder länger ab dem Erstdiagnosedatum bis zum letzten Beobachtungsdatum sichergestellt sein. Des Weiteren wurden der Invasionslevel I und die okulären sowie die mukosalen Melanome von der Auswertung ausgeschlossen. Das bedeutet, dass die Ergebnisse nur auf den Auswertungen des kutanen malignen Melanoms im Stadium III und IV, die zwischen 1968 und 2016 diagnostiziert wurden, basieren. Nachdem die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet wurden, ergab sich ein Kollektiv von insgesamt 3477 Patienten für die weitere Auswertung.

Die Selektion des Patientenkollektivs stellt sich wie folgt dar:



### **2.1.1 Umstellung des Datensatzes**

Zur Auswertung musste der Datensatz umgearbeitet werden. Falls zwischen dem Diagnosedatum und dem Eintrittsdatum in Stadium III bzw. IV der Abstand drei Monate und weniger beträgt, gehört dieser Patienten schon bei Erstdiagnose dem Stadium III bzw. IV an. Auch wenn der Abstand zwischen dem Eintrittsdatum in Stadium III und dem Eintrittsdatum in Stadium IV drei Monate und weniger beträgt, zählen diese Patienten gleich als Stadium-IV-Patienten. Der Status des Datensatzes ist von März 2017.

### **2.1.2 Kollektiv < 36 Monate / ≥ 36 Monate ab Eintritt in Stad. III / IV**

Für die Analyse < 36 Monate / ≥ 36 Monate ab Eintritt in Stadium III bzw. Stadium IV wurde ein Cut Off gewählt. Hierbei sind nur die lebenden Patienten, die vor dem 01.01.2014 in Stadium III oder IV eingetreten sind, in die Auswertung miteinbezogen. Die Patienten, die ab 2014 in das Stadium III oder IV eingetreten sind, wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da für diese Patienten keine therapeutischen Langzeitaussagen gestellt werden können. Bei Patienten, die am Melanom verstorben sind, musste das Eintrittsdatum in Stadium III bzw. IV diesbezüglich nicht berücksichtigt werden. Das heißt, dass für den kompletten Zeitraum von 1968 bis 2016 auch die am Melanom verstorbenen Patienten mit in die Analyse eingehen.

Zusammenfassend sind Patienten mit folgenden Status in die Auswertung miteinbezogen:

1. Tod durch Melanom
2. Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. III / IV vor 2014

Ausgeschlossen von der Auswertung sind Patienten mit dem Status:

1. Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. III / IV nach 2014
2. Alle anderen Todesursachen

## **2.2 Dokumentation der Patientendaten**

Die Patientendaten, die die Grundlage für diese Arbeit stellen, wurden mit Hilfe des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft erhoben. Dazu wurden in speziellen Ersterhebungsbögen Patienten- und Tumordaten sowie Angaben zur Histologie und Therapie erfasst. Im Rahmen weiterer Vorstellungen des Patienten wurden in dafür vorgesehenen Folgeerhebungsbögen die Angaben zur Tumorprogression und dessen Therapie sowie die Entstehung von Zweitmalignomen / Melanomen und gegebenenfalls das Versterben des Patienten mitsamt der Todesursache ergänzt. Mittels des Erhebungsprogramms MM-DOC wurden diese einzelnen Daten elektronisch erfasst und verarbeitet. Die Patienten unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Erfassung ihrer Daten.

Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde im Jahr 1983 gegründet. Die Daten basieren auf insgesamt 84 Kliniken und Praxen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz und ist somit das derzeit weltweit größte Melanom-Dokumentationssystem. Es wird geschätzt, dass ca. 35 bis 50 % aller deutschen Melanompatienten von dieser Datenbank erfasst werden. Obwohl das Zentralregister Malignes Melanom nicht die Daten der gesamten Population beinhaltet, kann von einer hohen Aussagekraft der vorliegenden Daten gesprochen werden (Buettner et al., 2005).

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Beschreibung der Parameter**

Für das Gesamtkollektiv sind für die Variablen Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Diagnosejahr, letztes Beobachtungsdatum und Zugehörigkeit zu Stadium III oder IV alle Angaben vorhanden. Besonders die Vollständigkeit der Stadien-Zuteilung ist wichtig, da im Rahmen dieser Arbeit die Auswertungen hinsichtlich dieser beider Stadien erfolgen. Fälle, bei denen die

Variablenangaben fehlen, werden unter „Fehlend und Okkulte“ vermerkt. Die fehlenden Angaben kommen unter anderem dadurch zustande, dass auch die unbekanntes Primärtumore (okkulte Melanome) mit in die Auswertungen einbezogen wurden.

Die Geschlechterverteilung wurde für alle Patientenkollektive charakterisiert.

Das Alter bei Erstdiagnose wurde bei den Auswertungen aller Kollektive in folgende Gruppen unterteilt:

- (1)  $\leq 50$  Jahre
- (2) 51–65 Jahre
- (3)  $> 65$  Jahre

Bei der Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium III bzw. Stadium IV sowie auch bei der Kollektivcharakterisierung wurde das Durchschnittsalter mit Standardabweichung sowie die Maximal- und Minimalwerte angegeben.

Die Lokalisationen der malignen Melanome wurden wie folgt aufgeschlüsselt:

- (1) Kopf und Hals
- (2) Rumpf
- (3) Obere Extremität
- (4) Untere Extremität
- (5) Sonstige Lokalisationen

Unter sonstige Lokalisationen werden die okkulten Melanome zusammengefasst. Patienten, bei denen die Angaben zur Lokalisation fehlen, werden unter „Fehlend und okkulte Melanome“ in den Tabellen aufgeführt.

Bei der Tumordicke werden unter anderem die Interquartilabstände und der mediane Wert angegeben. Es erfolgt auch eine Unterteilung nach der AJCC-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer).

pT1: Tumordicke bis 1,0 mm

pT2: Tumordicke 1,01–2,0 mm

pT3: Tumordicke 2,01–4 mm

pT4: Tumordicke > 4 mm

Auch bei der Tumordicke werden die fehlenden Angaben unter „Fehlend und okkulte Melanome“ vermerkt.

Der histologische Subtyp wurde auch in Gruppen unterteilt.

- (1) Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- (2) Noduläres Melanom (NM)
- (3) Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- (4) Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- (5) MM auf Nävus, sonst.
- (6) k. A.

Die Gruppe (6) keine Angaben (k. A.) und die fehlenden Werte werden unter „Fehlend und okkulte Melanome“ in den Tabellen zusammengefasst.

Der Invasionslevel nach Clark wurde in Level II bis V gruppiert. Zudem wurden keine Angaben als k. A. vermerkt. Der Invasionslevel I wurde von Beginn an von der Analyse ausgeschlossen. Keine Angaben und fehlende Werte werden ebenfalls unter „Fehlend und okkulte Melanome“ zusammengefasst.

Die Frage nach dem Auftreten einer Ulzeration wird entweder bejaht, verneint oder als unbekannt angegeben. Die unbekannt Ulzerationen und die fehlenden Werte werden unter „Fehlend und okkulte Melanome“ in den Tabellen aufgeführt.

Als Todesursache werden folgende Gründe angegeben:

- (1) Melanom
- (2) Anderes Malignom
- (3) Andere Krankheit, andere Ursache
- (4) Nicht bekannt

Folgende Diagnosezeiträume werden ausgewertet:

- (1) 1968–1990
- (2) 1991–2006
- (3) 2007-2016

Zusätzlich wurde für das Stadium IV die Art der Fernmetastasierung als Variable ausgewertet, die in folgende Gruppen eingeteilt wird:

- |                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| (1) Weichteil- / LK Fernmetastasen | = M1a |
| (2) Lungenmetastasen               | = M1b |
| (3) Organmetastasen                | = M1c |

### **2.3.2 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics Version 24.0 für Windows. Außer bei der Kollektivcharakterisierung wird als zu untersuchender Zeitraum die Nachbeobachtungszeit, wobei es sich um die Zeitspanne zwischen dem Eintrittsdatum in Stadium III bzw. IV und dem letzten Beobachtungsdatum handelt, verwendet. Das letzte Beobachtungsdatum ist in manchen Fällen mit dem Todesdatum gleichzusetzen. Deshalb konnten die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten mit der Methode nach Kaplan-Meier univariat berechnet werden. Hierbei wurde das melanomspezifische Überleben ausgewertet. Alle anderen Ereignisse, wie Tod durch eine andere Krankheit oder nicht verstorbene Patienten, wurden zensiert. Die statistische Signifikanzprüfung erfolgte mittels des Log-Rank-Testes. Als signifikant werden p-Werte  $< 0,05$  angesehen. Auch das 95 %-ige Konfidenzintervall wurde berechnet. Zudem wurde das Risiko, an einem Melanom zu sterben, multivariat mit der Cox-Regressionsanalyse bestimmt. Dazu werden alle prognostischen Faktoren, die im Log-Rank-Test signifikant waren, analysiert. Dabei wird die Untergruppe innerhalb einer Variablen als Referenzwert genommen und somit gleich 1,0 gesetzt, für die das geringste Risiko besteht. Diese Untergruppe wird



mit den anderen Untergruppen eines Faktors verglichen. Die Cox-Regressionsanalyse wurde mittels der Forward LR bzw. Backward LR Methode berechnet. Zudem wurde das 95 %-ige Konfidenzintervall angegeben. Aus den Faktoren, die in der Cox-Regressionsanalyse signifikant waren, wurden Untergruppen ausgewählt, um die Regression Tree Analysis durchzuführen. Das Prinzip des Entscheidungsbaumes basiert auf der Ja-/ Nein-Entscheidung. Für die im Entscheidungsbaum dargestellten Pfade wurde mittels Kaplan-Meier die jeweilige 10-Jahres-Überlebensrate berechnet. Fehlende Werte, keine Angaben sowie „unbekannt“ wurden sowohl bei der Methode nach Kaplan-Meier, bei der Cox-Regressionsanalyse als auch bei der Regression Tree Analysis selektiert. Häufigkeitsverteilungen konnten mit Hilfe von „Frequencies“ dargestellt werden. Außerdem wurden mit dem Befehl „Frequencies“ Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum, Maximum, Median und Perzentile ausgerechnet. Mit dem nicht parametrischen Test konnten Mediantests und Mann-Whitney-U-Tests bei jeweils unabhängigen Stichproben durchgeführt werden. Zur Gegenüberstellung zweier Gruppen stellten sich die Kreuztabellen („Cross Tabs“) als vorteilhaft heraus. Zur Signifikanzprüfung von Unterschieden wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen, für den ebenfalls p-Werte, die kleiner als 0,05 sind, als signifikant gelten.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Übersicht der ausgewerteten Patientenkollektive**

Zur Übersicht wird zunächst die Verteilung auf die verschiedenen Stadien bei Erstdiagnose und dann auch im Krankheitsverlauf der insgesamt 3477 Patienten beschrieben. Es folgen die Kollektivcharakterisierung für Stadium III und IV und für jeweils beide Stadien die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier. Auch die Cox-Regressionsanalysen für Stadium III und IV werden beschrieben. Am Schluss erfolgen die Auswertungen für Stadium III und IV hinsichtlich zweier Zeitspannen, die in dem dafür bestimmten Abschnitt beschrieben werden, und die Entscheidungsbäume.

### **3.2 Beschreibung Krankheitsverläufe**

Wie bereits oben beschrieben haben die insgesamt 3477 Patienten hinsichtlich ihrer Krankheit, dem malignen Melanom, einen unterschiedlichen Werdegang, auf den hier nun näher eingegangen wird. So gibt es Patienten, die schon bei Erstdiagnose zum Stadium III oder IV zählen, oder Patienten, die erst während ihres Krankheitsverlaufs in Stadium III oder IV eingetreten sind. Von den insgesamt 3477 Patienten wurde bei 1784 Patienten bei der Erstdiagnose ein Primärtumor festgestellt, die somit zum Stadium I bzw. Stadium II zählen. Der weitere Krankheitsverlauf dieser Patienten stellt sich wie folgt dar. Im Verlauf 1 ( $V_1$ ) sind von den insgesamt 1784 Patienten 1018 Patienten in Stadium III eingetreten und 766 Patienten haben Fernmetastasen entwickelt und gehören somit dem Stadium IV an. Von diesen 1018 Stadium-III-Patienten haben 549 Patienten im Verlauf 2 ( $V_2$ ) fernmetastasiert und zählen deshalb zum Stadium IV. Die anderen 469 Patienten haben keine weiteren Metastasen entwickelt. Bei weiteren 1383 Patienten von den insgesamt 3477 Patienten wurde bei Erstdiagnose lokoregionäre Metastasen diagnostiziert, weshalb diese Patienten zum Stadium III zählen. Von diesen 1383 Patienten haben im Verlauf 3 ( $V_3$ ) 588

Patienten keine weiteren Metastasen gebildet, 174 Patienten haben weitere lokoregionäre Metastasen entwickelt und 621 Patienten haben fernmetastasiert. 310 Patienten gehörten schon seit der Erstdiagnose dem Stadium IV an.

Letztendlich kann folgende Bilanz gezogen werden:

Stadium III:

ED: 1383

V<sub>1</sub>: 1018

---

insg.: 2401 Patienten

Stadium IV:

ED: 310

V<sub>1</sub>: 766

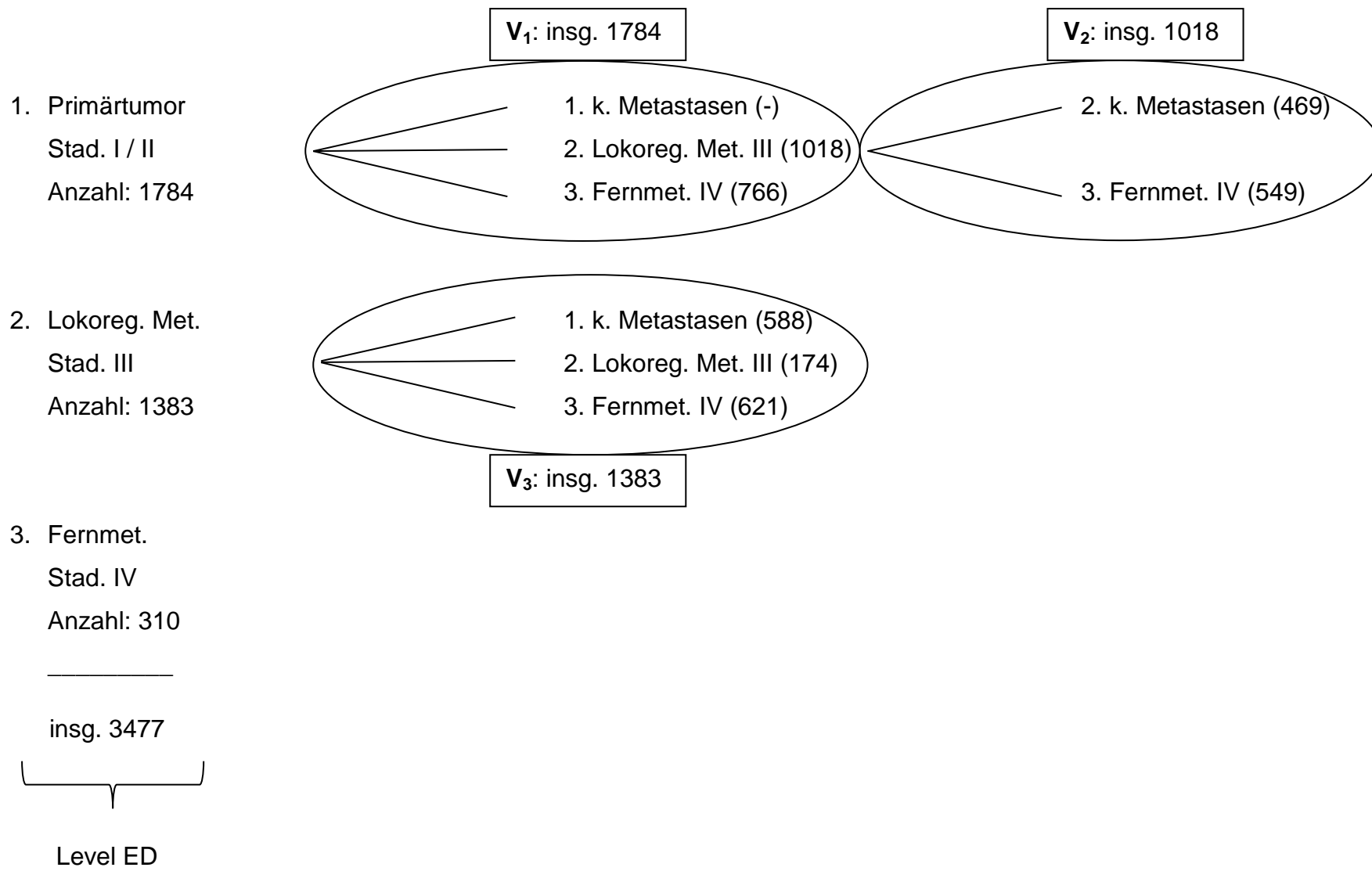
V<sub>2</sub>: 549

V<sub>3</sub>: 621

---

insg.: 2246 Patienten

Die Zahlen lassen darauf schließen, dass einige Patienten als Stadium-III-Patienten geführt werden, die später auch in Stadium IV eingetreten sind. Das sich auf der nächsten Seite befindende Schaubild stellt die einzelnen Zusammenhänge nochmal dar.



### 3.3 Kollektivcharakterisierung für Stadium III und IV

Als Basis dient eine Kollektivcharakterisierung getrennt für Stadium III und IV. Hier stellt sich die Frage, ob sich die prognostischen Faktoren innerhalb des Stadiums III und IV unterscheiden. Auf die einzelnen Parameter wird nun eingegangen.

#### 3.3.1 Geschlecht

Im Stadium III sind 54,2 % Männer (n=1302 / 2401) und 45,8 % Frauen (n=1099 / 2401). Im Stadium IV ist die Verteilung ähnlich. Hier sind 57,2 % Männer (n=1285 / 2246) und 42,8 % Frauen (n=961 / 2246). Zusammenfassend sind sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV mehr Männer als Frauen vertreten.

Tabelle 6: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Geschlecht

Faktor		Stadium III (insg. 2401)	Stadium IV (insg. 2246)
Geschlecht	männlich	1302 (54,2 %)	1285 (57,2 %)
	weiblich	1099 (45,8 %)	961 (42,8 %)

#### 3.3.2 Alter bei Erstdiagnose

Das Durchschnittsalter im Stadium III beträgt 57,5 Jahre ( $\pm 15,66$ ). Der Jüngste ist 11 Jahre und der Ältteste 93 Jahre alt. In der Altersgruppe 50 Jahre und jünger sind es 32,6 % (n=782 / 2401), 51-65 Jahre sind 32,8 % (n=788 / 2401) und älter als 65 Jahre sind 34,6 % (n=831 / 2401). Mit einem Durchschnittsalter

von 56,9 Jahre ( $\pm 15,24$ ) sind die Stadium-IV-Patienten tendenziell jünger als im Stadium III. Der Jüngste ist hier ebenfalls 11 Jahre und der Älteste ist mit 96 Jahren drei Jahre älter als im Stadium III. Auch die Unterteilung in die Altersgruppen zeigt, dass die Patienten im Stadium IV etwas jünger sind als die Patienten im Stadium III. 50 Jahre und jünger sind 33,6 % (n=754 / 2246), 51 bis 65 Jahre sind 34,8 % (n=782 / 2246) und älter als 65 Jahre sind 31,6 % (n=710 / 2246).

Tabelle 7: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Alter bei Erstdiagnose

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<= 50	782 (32,6 %)	754 (33,6 %)
	51-65	788 (32,8 %)	782 (34,8 %)
	> 65	831 (34,6 %)	710 (31,6 %)
<b>Alter Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>		57,5 Jahre ( $\pm$ SD 15,66)	56,9 Jahre ( $\pm$ SD 15,24)
<b>Alter Minimum</b>		11 Jahre	11 Jahre
<b>Alter Maximum</b>		93 Jahre	96 Jahre

### 3.3.3 Lokalisation

Bei der Lokalisation zeigt sich hinsichtlich der Verteilung ein Unterschied im Stadium III und IV. Am häufigsten kommt im Stadium III das maligne Melanom mit 31,6 % (n=759 / 2401) an den unteren Extremitäten vor, dicht gefolgt vom Rumpf mit einer Häufigkeit von 31,1 % (n=746 / 2401). Es folgt mit einer

Wahrscheinlichkeit von 14,8 % (n=355 / 2401) die Kopf- und Halsregion. Seltener kommt das maligne Melanom mit 11,1 % (n=267 / 2401) an den oberen Extremitäten und mit 4,0 % (n=96 / 2401) an sonstigen Lokalisationen vor. Bei 178 Patienten (7,4 %) ist die Lokalisation nicht angegeben. Anders als im Stadium III kommt das maligne Melanom im Stadium IV mit 36,3 % (n=815 / 2246) am Rumpf am meisten vor. Es folgen mit 25,5 % (n=573 / 2246) die unteren Extremitäten und mit 14,8 % (n=333 / 2246) die Kopf- und Halsregion. Am seltensten tritt das maligne Melanom mit 10,0 % (n=224 / 2246) an den oberen Extremitäten und mit 3,7 % (n=82 / 2246) an sonstigen Lokalisationen auf. Bei 219 Patienten (9,8 %) fehlt die Lokalisation.

Tabelle 8: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Lokalisation

<b>Faktor</b>	<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Lokalisation</b> Kopf und Hals	355 (14,8 %)	333 (14,8 %)
Rumpf	746 (31,1 %)	815 (36,3 %)
Obere Extremität	267 (11,1 %)	224 (10,0 %)
Untere Extremität	759 (31,6 %)	573 (25,5 %)
Sonstige Lokalisationen	96 (4,0 %)	82 (3,7 %)
Fehlend und Okkulte	178 (7,4 %)	219 (9,8 %)

### 3.3.4 Tumordicke

Auch bei diesem Parameter ist eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung in Stadium III und IV festzustellen. Im Stadium III haben mit 28,7 % (n=690 / 2401) die meisten malignen Melanome eine Tumordicke zwischen 2,01 und 4 mm. 23,1 % der Melanome (n=554 / 2401) sind 1,01 bis 2,0 mm dick. Eine Tumordicke von über 4 mm weisen 20,2 % (n=486 / 2401) auf. Ein Millimeter

und kleiner sind nur 10,8 % (n=260 / 2401) der malignen Melanome. Der Medianwert beträgt 2,5 mm (1,5; 4,0). Im Stadium IV sind die meisten Tumore, wie auch im Stadium III, mit 25,8 % (n=579 / 2246) 2,01 bis 4 mm dick. Im Unterschied zum Stadium III ist die zweitgrößte Tumordicke im Stadium IV mit 20,7 % (n=465 / 2246) größer als 4 mm. 20,6 % (n=463 / 2246) der Tumore weisen eine Tumordicke zwischen 1,01 und 2,0 mm auf und 13,0 % (n=293 / 2246) eine Tumordicke von bis zu 1,0 mm. Der Medianwert beträgt 2,5 mm (1,3; 4,1). Bei 446 Patienten (19,9 %) im Stadium IV und 411 (17,1 %) Patienten im Stadium III fehlen die Angaben zur Tumordicke.

Tabelle 9: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Tumordicke

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Tumordicke</b>	bis 1,0 mm	260 (10,8 %)	293 (13,0 %)
	1,01–2,0 mm	554 (23,1 %)	463 (20,6 %)
	2,01–4 mm	690 (28,7 %)	579 (25,8 %)
	> 4 mm	486 (20,2 %)	465 (20,7 %)
Fehlend und Okkulte		411 (17,1 %)	446 (19,9 %)
<b>Tumordicke Median (IQR)</b>		2,5 mm (1,5; 4,0)	2,5 mm (1,3; 4,1)

### 3.3.5 Histologischer Subtyp

Mit 35,1 % (n=842 / 2401) ist das SSM als histologischer Subtyp im Stadium III am häufigsten angegeben. An zweiter Stelle steht mit 27,4 % (n=659 / 2401) das NM. Es folgt mit 8,6 % (n=207 / 2401) das ALM. 5,8 % (n=139 / 2401) der Melanome treten auf Basis eines Nävus auf oder werden als sonstigen



histologischen Subtyp angegeben. Am wenigsten sind mit 4,6 % (n=110 / 2401) LMM zu finden. Bei 18,5 % (n=444 / 2401) der Stadium-III-Patienten ist der histologische Subtyp nicht vermerkt. Wie im Stadium III kommt das SSM mit 35,1 % (n=788 / 2246) und das NM mit 27,1 % (n=609 / 2246) auch am häufigsten im Stadium IV vor. Es folgen mit 7,6 % (n=170 / 2246) das ALM und mit 4,2 % (n=95 / 2246) das LMM. Am seltensten tritt mit 3,9 % (n=88 / 2246) das maligne Melanom auf Basis eines Nävus oder sonstige Subtypen auf. Bei 496 (22,0 %) Patienten ist der histologische Subtyp nicht vermerkt.

Tabelle 10: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter histologischer Subtyp

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Histologischer Subtyp</b>	SSM	842 (35,1 %)	788 (35,1 %)
	NM	659 (27,4 %)	609 (27,1 %)
	LMM	110 (4,6 %)	95 (4,2 %)
	ALM	207 (8,6 %)	170 (7,6 %)
	MM auf Nävus, sonst.	139 (5,8 %)	88 (3,9 %)
Fehlend und Okkulte		444 (18,5 %)	496 (22,0 %)

### 3.3.6 Invasionslevel

Die Verteilung und damit die Reihenfolge der verschiedenen Invasionslevel gestaltet sich für das Stadium III und IV gleich. Der Invasionslevel IV ist in beiden Stadien mit 48,8 % (n=1172 / 2401) im Stadium III und mit 43,5 % (n=978 / 2246) im Stadium IV am meisten vertreten. Es folgt mit 13,0 % (n=311 / 2401) im dritten Stadium und mit 14,5 % (n=325 / 2246) im vierten Stadium der Invasionslevel III. 8,0 % der Patienten (n=191 / 2401) im Stadium III und 7,2 % der Stadium-IV-Patienten (n=162 / 2246) haben den Invasionslevel V. Am

geringsten ist der Invasionslevel II mit 1,9 % (n=45 / 2401) im Stadium III und mit 3,0 % (n= 68 / 2246) im Stadium IV vertreten. Im Stadium III fehlt bei 682 (28,4 %) Patienten und im Stadium IV bei 713 (31,7 %) Patienten der Invasionslevel.

Tabelle 11: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Invasionslevel

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Invasionslevel</b>	II	45 (1,9 %)	68 (3,0 %)
	III	311 (13,0 %)	325 (14,5 %)
	IV	1172 (48,8 %)	978 (43,5 %)
	V	191 (8,0 %)	162 (7,2 %)
	Fehlend und Okkulte	682 (28,4 %)	713 (31,7 %)

### 3.3.7 Ulzeration

40,3 % (n=967 / 2401) der Patienten im Stadium III haben keine Ulzeration. Im Stadium IV sind es 36,1 % (n=810 / 2246). Bei 29,3 % (n=704 / 2401) der Stadium-III-Patienten tritt eine Ulzeration auf. 28,1 % (n=632 / 2246) haben eine Ulzeration im Stadium IV. Die Angabe zur Ulzeration fehlt bei 730 (30,4 %) Patienten im Stadium III und bei 804 (35,7 %) Patienten im Stadium IV.

Tabelle 12: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Ulzeration

Faktor		Stadium III (insg. 2401)	Stadium IV (insg. 2246)
<b>Ulzeration</b>	ja	704 (29,3 %)	632 (28,1 %)
	nein	967 (40,3 %)	810 (36,1 %)
Fehlend und Okkulte		730 (30,4 %)	804 (35,7 %)

### 3.3.8 Todesursache bzw. lebende Patienten

Die Patienten im Stadium III scheinen eine bessere Überlebenschance zu haben als die Patienten im Stadium IV. 52,8 % (n=1267 / 2401) der Patienten im Stadium III sind noch am Leben. Im Gegensatz dazu sind es im Stadium IV nur noch 17,2 % (n=387 / 2246). Im Stadium IV sterben mit 80,3 % (n=1803 / 2246) die meisten Patienten am Melanom. Im Stadium III sind es mit 40,4 % (n=970 / 2401) deutlich weniger, die am Melanom verstorben sind. Bei 4,5 % (n=108 / 2401) der Patienten im Stadium III und bei 1,4 % (n=31 / 2246) der Stadium-IV-Patienten ist die Todesursache nicht bekannt. Andere Krankheiten oder Ursachen spielen mit 1,7 % (n=42 / 2401) und 0,8 % (n=17 / 2246) sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV eine untergeordnete Rolle. An einem anderen Malignom verstarb die Minderheit der Patienten. 0,6 % (n=14 / 2401) sind es im Stadium III und 0,4 % (n=8 / 2246) sind es im Stadium IV.

Tabelle 13: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Todesursache bzw. lebende Patienten

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Todesursache</b>	Melanom	970 (40,4 %)	1803 (80,3 %)
	anderes Malignom	14 (0,6 %)	8 (0,4 %)
	andere Krankheit, andere Ursache	42 (1,7 %)	17 (0,8 %)
	nicht bekannt	108 (4,5 %)	31 (1,4 %)
<b>lebende Patienten</b>		1267 (52,8 %)	387 (17,2 %)

### 3.3.9 Diagnosezeitraum

Im Zeitraum von 1991 bis 2006 wurde sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV bei den meisten Patienten in diesem Datensatz die Erstdiagnose gestellt. So sind es 43,8 % (n=1051 / 2401) der Patienten im Stadium III und 47,3 % (n=1062 / 2246) der Patienten im Stadium IV. Zwischen 2007 und 2016 wurde bei 39,2 % (n=942 / 2401) der Stadium-III-Patienten und bei 33,0 % (n=741 / 2246) der Stadium-IV-Patienten die Diagnose malignes Melanom gestellt. Die Minderheit der Patienten hat im Stadium III mit 17,0 % (n=408 / 2401) als auch im Stadium IV mit 19,7 % (n=443 / 2246) in den Jahren 1968 bis 1990 die Diagnose erhalten.

Tabelle 14: Kollektivcharakterisierung Stad. III und IV für den Parameter Diagnosezeitraum

<b>Faktor</b>		<b>Stadium III (insg. 2401)</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Diagnosezeiträume</b>	1968-1990	408 (17,0 %)	443 (19,7 %)
	1991-2006	1051 (43,8 %)	1062 (47,3 %)
	2007-2016	942 (39,2 %)	741 (33,0 %)

### 3.3.10 Art der Fernmetastasen

Für das Stadium IV wurde zusätzlich noch die Art der Fernmetastasierung berechnet. Am häufigsten treten im Stadium IV Organmetastasen mit 82,4 % (n=1851 / 2246) auf. Es folgen die Lungenmetastasen mit 11,2 % (n=251 / 2246) und die Weichteil- und Lymphknotenfernmetastasen mit 6,4 % (n=144 / 2246).

Tabelle 15: Kollektivcharakterisierung Stad. IV für den Parameter Art der Fernmetastasen

<b>Faktor</b>	<b>Stadium IV (insg. 2246)</b>
<b>Art der Fernmetastasen</b> Weichteil-/ LK Fernmetastasen	144 (6,4 %)
Lungenmetastasen	251 (11,2 %)
Organmetastasen	1851 (82,4%)

### **3.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stadium III / IV**

Mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier wurden die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten nach Eintritt in Stadium III bzw. in Stadium IV berechnet. Von den insgesamt 3477 Patienten, die sich im Datensatz befinden, sind 1843 Patienten an einem Melanom verstorben. Dabei werden 970 Patienten im Stadium III und 1803 Patienten im Stadium IV gezählt, bei denen das Melanom als Todesursache in die Statistik eingeht. Die Zahlen lassen darauf schließen, dass der größte Teil der Stadium-III-Patienten in Stadium IV übergetreten ist und schließlich am Melanom verstarb. Näheres dazu ist aus dem oben beschriebenen Schaubild zu den Krankheitsverläufen ersichtlich. Zunächst wird auf die prognostischen Faktoren im Stadium III eingegangen.

#### **3.4.1 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stad. III**

##### **3.4.1.1 Geschlecht**

Die Überlebenskurve zeigt deutlich, dass die 10-Jahres-Überlebenschance nach Eintritt in Stadium III bei Frauen wesentlich besser ist als bei Männern. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei 51,8 % (48,1 %; 55,5 %). Männer haben mit 44,4 % (40,9 %; 47,9 %) eine geringere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Das Geschlecht zeigt mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  eine Signifikanz.

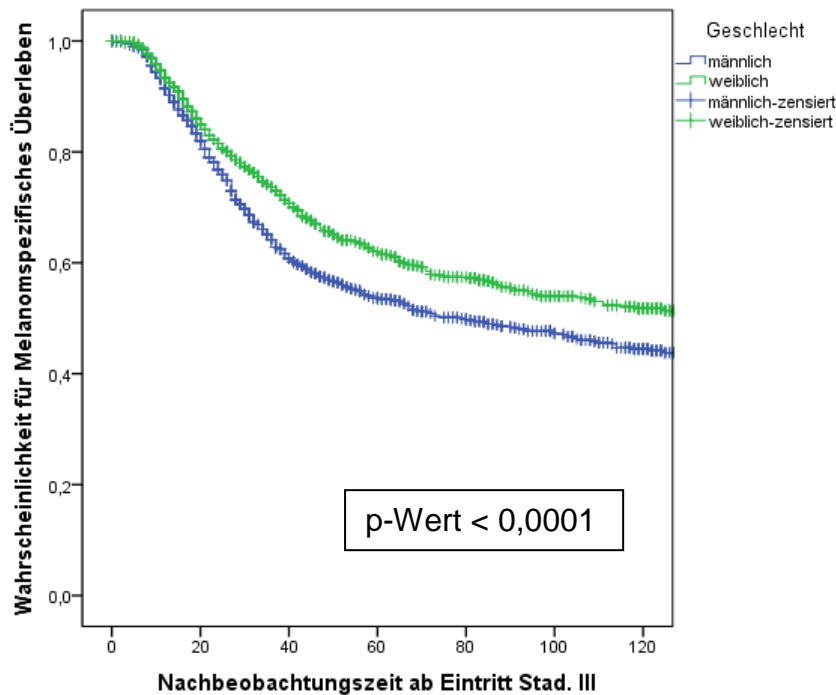


Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Geschlecht

### 3.4.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Aus der Kaplan-Meier-Kurve ist ersichtlich, dass Patienten unter 50 Jahren mit 50,4 % (46,3 %; 54,5 %) die beste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Eintritt in Stadium III haben. Anders als erwartet haben die über 65-Jährigen eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate als die 51- bis 65-Jährigen. Grund hierfür ist, dass in der Nachbeobachtungszeit zwischen dem ca. 90. und 110. Monat nach Eintritt in Stadium III eine Überlappung der beiden Kurven stattfindet. Somit haben die Patienten, die älter als 65 Jahre sind, eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 48,6 % (43,9 %; 53,3 %). Die 51- bis 65-Jährigen haben die schlechteste Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur 45,4 % (41,1 %; 49,7 %). Das Alter zeigt mit einem p-Wert von 0,191 keine Signifikanz.

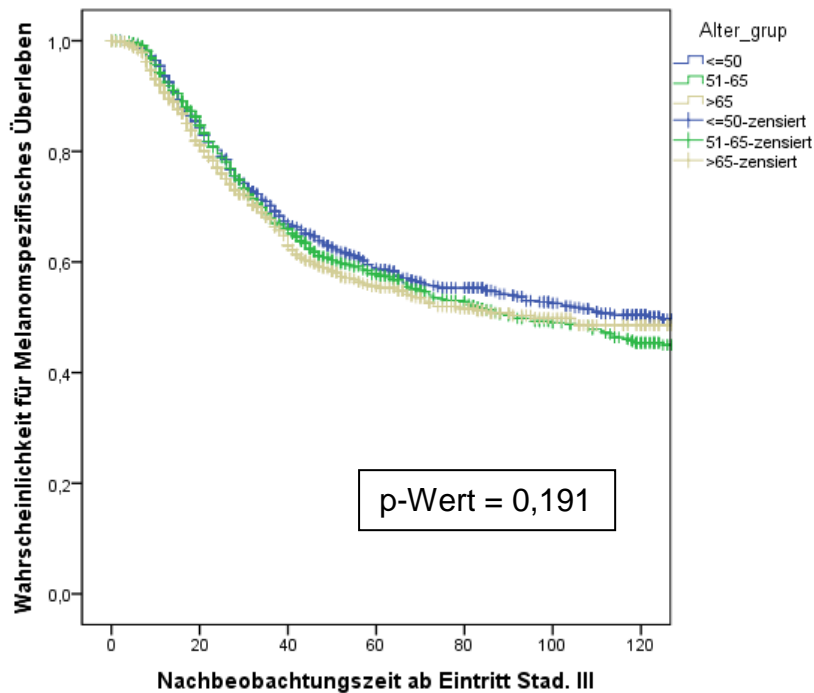


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Alter

### 3.4.1.3 Lokalisation

Die beste Lebenserwartung haben Patienten, bei denen das maligne Melanom an den oberen Extremitäten vorkommt. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für diese Lokalisation 63,0 % (55,6 %; 70,5 %). Maligne Melanome, die im Kopf- und Halsbereich vorkommen, haben eine 10-Jahres-Überlebenschance von 50,6 % (43,9 %; 57,3 %). Bei 46,0 % (41,5 %; 50,5 %) liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für die unteren Extremitäten. Am schlechtesten ist die Prognose für den Rumpf und die sonstigen Lokalisationen. Eine 10-Jahres-Überlebensrate von 41,7 % (37,2 %; 46,2 %) hat der Rumpf und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 42,9 % (32,5 %; 53,3 %) haben die sonstigen Lokalisationen. Die Lokalisation ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant.



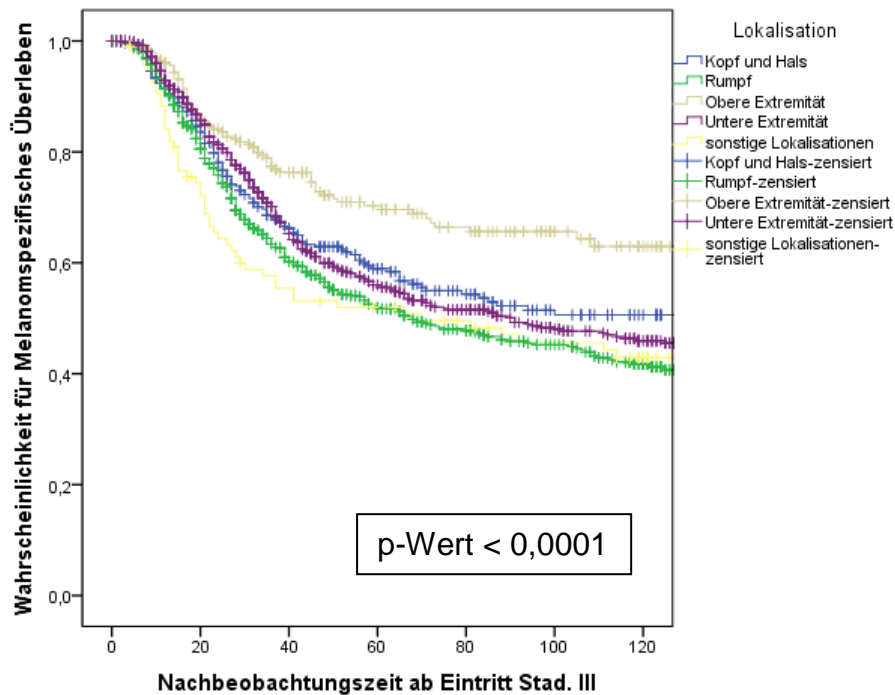


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Lokalisation

### 3.4.1.4 Tumordicke

Aus der Darstellung ist erkennbar: je größer die Eindringtiefe des Tumors, desto geringer die Überlebenschancen. Nur bei den geringeren Tumordicken von bis 1,0 mm und 1,01 bis 2,0 mm ist der Unterschied in der Überlebensrate nahezu identisch, was in der Grafik durch das Überschneiden der beiden Kurven ab dem ca. 90. Monat nach Eintritt in Stadium III sichtbar ist. Für eine Tumordicke bis 1,0 mm besteht eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,0 % (45,4 %; 60,6 %). Mit einer 53,1 %-igen (47,8 %; 58,4 %) 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Lebenserwartung für eine Tumordicke von 1,01 bis 2,0 mm fast gleich. Es folgt mit 46,8 % (41,9 %; 51,7 %) die 10-Jahres-Überlebensrate von der Tumordicke 2,01 bis 4 mm. Nach 10 Jahren überleben nur noch 36,6 % (30,9 %; 42,3 %) der Patienten mit einer Tumordicke, die größer als 4 mm ist, nachdem sie in Stadium III eingetreten sind. Damit haben

diese Patienten mit Abstand die schlechteste Prognose, was auch durch die abfallende Kurve in der Grafik bestätigt wird. Der Faktor Tumordicke ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant.

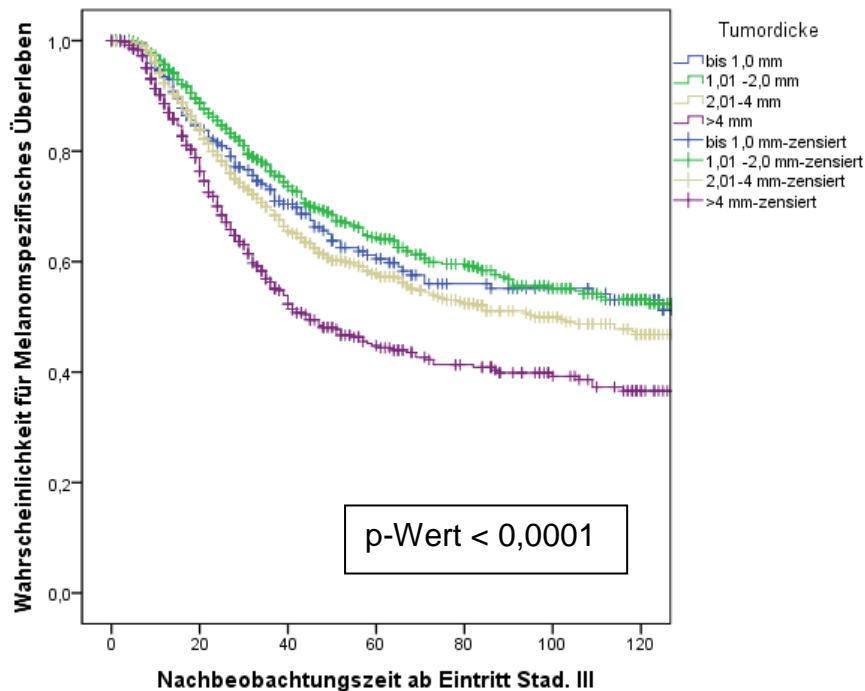


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Tumordicke

### 3.4.1.5 histologischer Subtyp

Melanome, die auf einem Nävus basieren, sowie die sonstigen histologischen Subtypen haben im Stadium III mit 62,3 % (52,1 %; 72,5 %) die höchste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Es schließen sich mit 54,4 % (41,1 %; 67,7 %) das LMM und mit 50,3 % (46,2 %; 54,4 %) das SSM an. Eine 10-Jahres-Überlebenschance von 41,6 % (36,9 %; 46,3 %) hat das NM. Die schlechteste Prognose haben mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 35,2 % (26,4 %; 44,0 %) die Stadium-III-Patienten, die das ALM als histologischen Subtyp aufweisen. Der histologische Subtyp zeigt mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  eine Signifikanz.

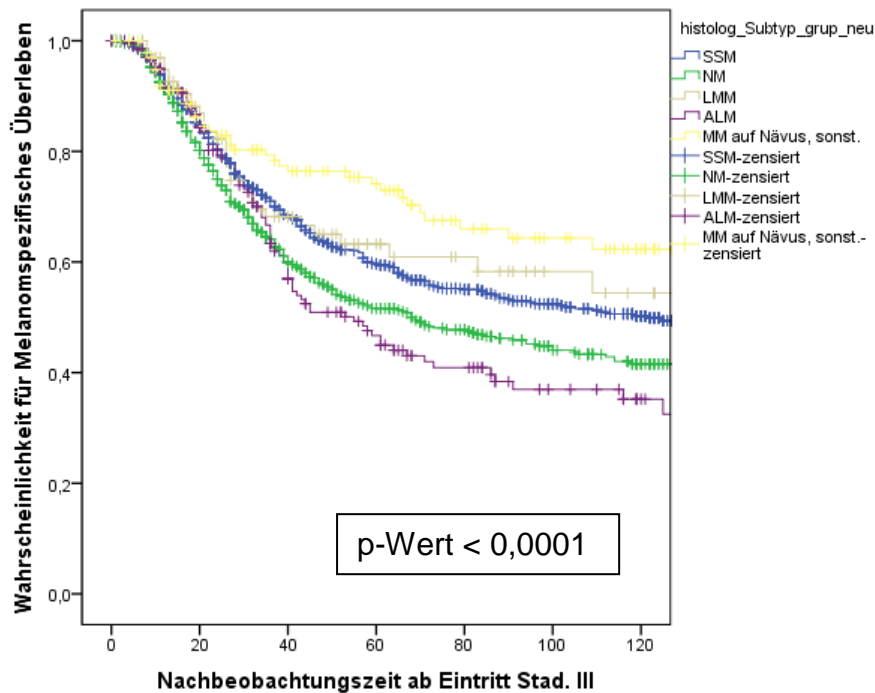


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter histologischer Subtyp

### 3.4.1.6 Invasionslevel

Die höchste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit hat mit 50,3 % (43,8 %; 56,8 %) der Invasionslevel III. Anders als erwartet haben Stadium-III-Patienten mit einem Invasionslevel von II die schlechteste Prognose. Für dieses Invasionslevel liegt eine 10-Jahresrate von 37,9 % (20,5 %; 55,3 %) vor. Der Invasionslevel IV hat mit 48,2 % (44,5 %; 51,9 %) die zweitbeste 10-Jahres-Überlebensrate, gefolgt vom Invasionslevel V mit einer 46,6 %-igen (38,2 %; 55,0 %) Überlebenschance. Mit einem p-Wert von 0,096 ist der Invasionslevel nach Clark nicht signifikant.

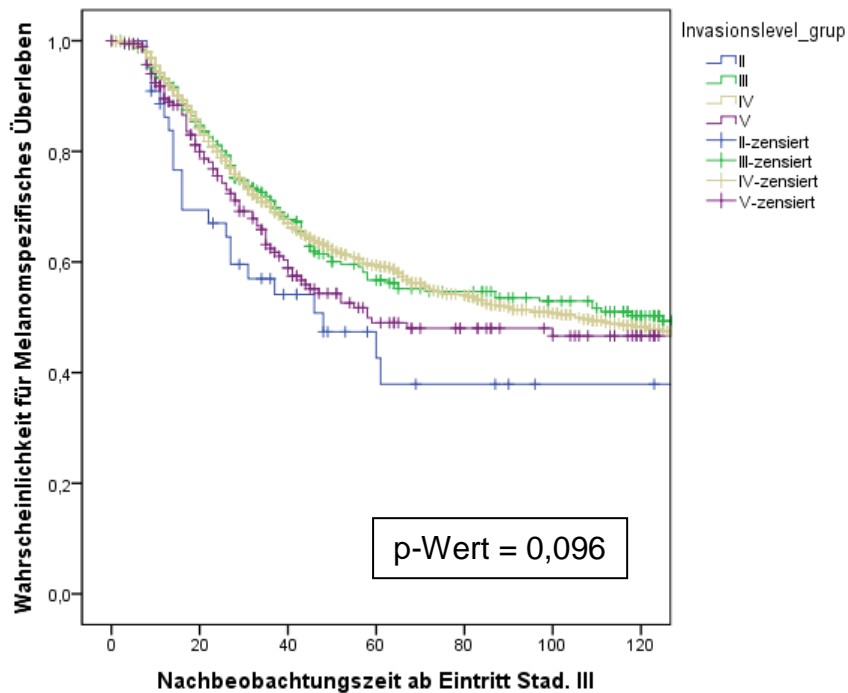


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Invasionslevel

### 3.4.1.7 Ulzeration

Mit einer 10-Jahresüberlebensrate von 52,9 % (49,0 %; 56,8 %) leben noch mehr als die Hälfte der Patienten nach Eintritt in Stadium III, bei denen keine Ulzeration in Erscheinung trat. Tritt jedoch eine Ulzeration auf, so sinkt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 41,9 % (36,8 %; 47,0 %). Dieser Parameter zeigt mit einem p-Wert von < 0,0001 eine Signifikanz.

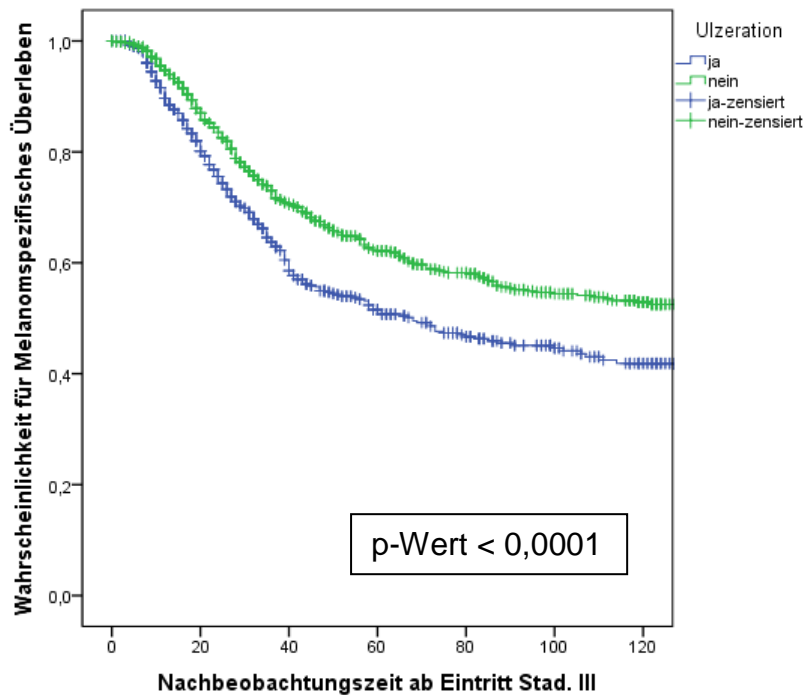


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Ulzeration

### 3.4.1.8 Diagnosezeitraum

Laut den Berechnungen nach Kaplan-Meier haben Patienten, die im Zeitraum zwischen 2007 und 2016 in Stadium III eingetreten sind, die beste Prognose. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt für diesen Diagnosezeitraum bei 56,4 % (49,5 %; 63,3%). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass für den Zeitraum 2007 bis 2016 die Nachbeobachtungszeit am kürzesten ist und somit hinsichtlich therapeutischer Langzeiterfolge keine genauen Aussagen getroffen werden können. Bestätigt wird dies durch die Überlebenskurve, die nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. 115 Monaten nach Eintritt in Stadium III in der Grafik endet. Des Weiteren wurde in die Diagnosezeiträume 1968 bis 1990 und 1991 bis 2006 unterteilt. Die Werte für diese beiden Zeiträume sind nahezu identisch. So konnte für Patienten, die zwischen dem Jahr 1968 und 1990 ihre Erstdiagnose erhielten, eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

von 43,6 % (38,5 %; 48,7%) berechnet werden. Mit 45,1 % (41,8 %; 48,4 %) ist die 10-Jahres-Überlebensrate für den Diagnosezeitraum 1991 bis 2006 nur unwesentlich höher. Der Diagnosezeitraum stellt mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  einen signifikanten Faktor dar.

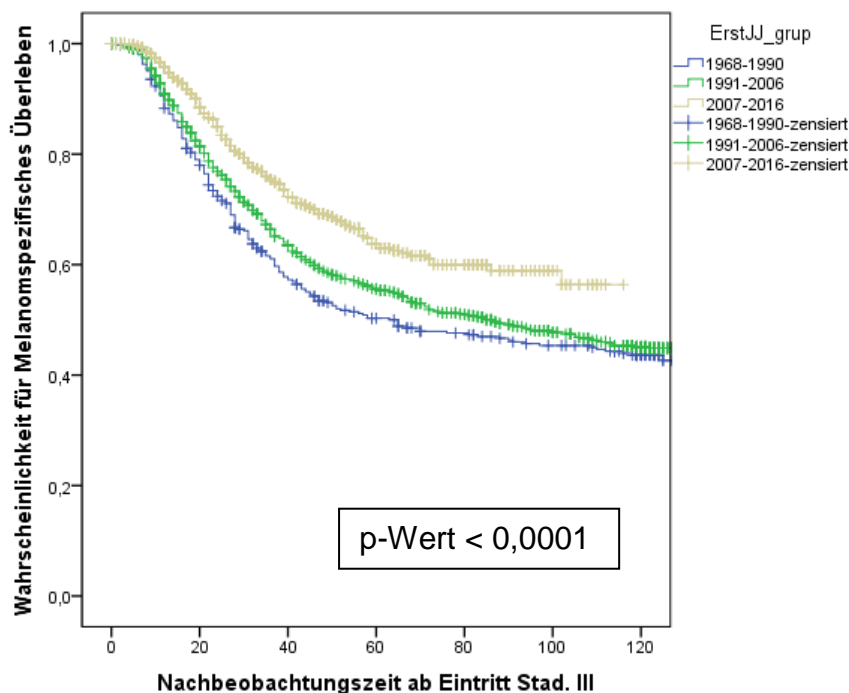


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium III nach Kaplan-Meier für den Parameter Diagnosezeitraum

### 3.4.2 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Eintritt in Stad. IV

Im Stadium IV sind wie im Stadium III das Geschlecht, die Lokalisation und der Diagnosezeitraum wichtige prognostische Faktoren. Zusätzlich zeigt die Variable Art der Fernmetastasen eine Signifikanz. Alle anderen prognostischen Faktoren weisen im Stadium IV keine Signifikanz auf.

### 3.4.2.1 Geschlecht

Frauen haben mit 14,1 % (11,4 %; 16,8 %) gegenüber Männern mit 9,1 % (6,9 %; 11,3 %) zwar immer noch die bessere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, aber im Vergleich zum Stadium III ist die Lebenserwartung deutlich geringer. Die Variable Geschlecht zeigt einen signifikanten p-Wert von 0,005.

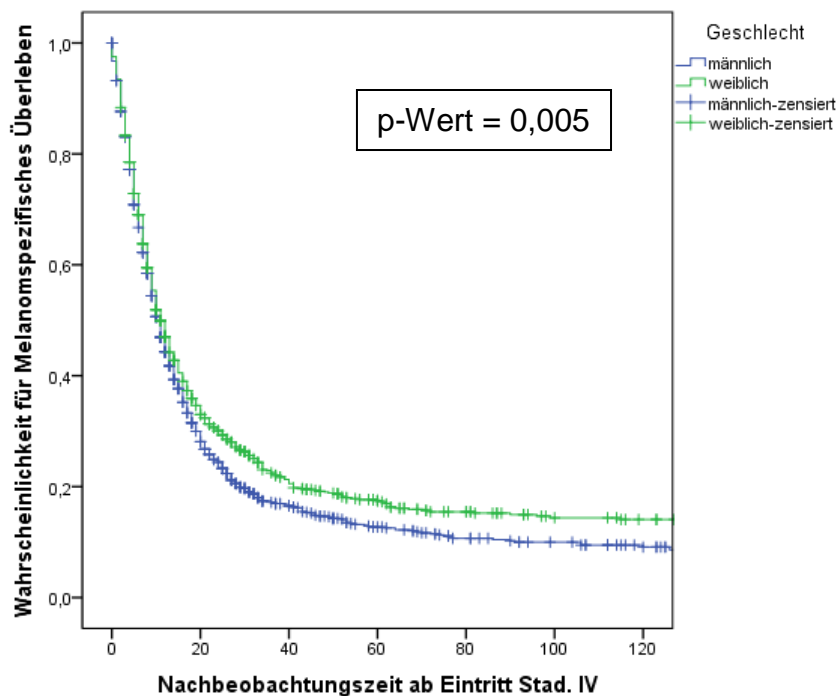


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Geschlecht

### 3.4.2.2 Alter bei Erstdiagnose

Beim Faktor Alter zeigen sich ähnliche Tendenzen wie beim vorhergehenden Parameter Geschlecht: Die Prognose für Stadium-IV-Patienten ist deutlich schlechter, als für Patienten, die sich im Stadium III befinden. Patienten, die 50 Jahre und jünger sind, haben mit 13,9 % (11,0 %; 16,8 %) die beste 10-Jahres-Überlebensrate. In der Altersgruppen 51 bis 65 Jahre wurde eine 10-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit von 9,4 % (6,7 %; 12,1 %) berechnet. Für die Patienten, die älter als 65 Jahre sind, besteht eine geringfügig höhere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 10,3 % (7,2 %; 13,4 %). Dieser Parameter ist mit einem p-Wert von 0,181 nicht signifikant.

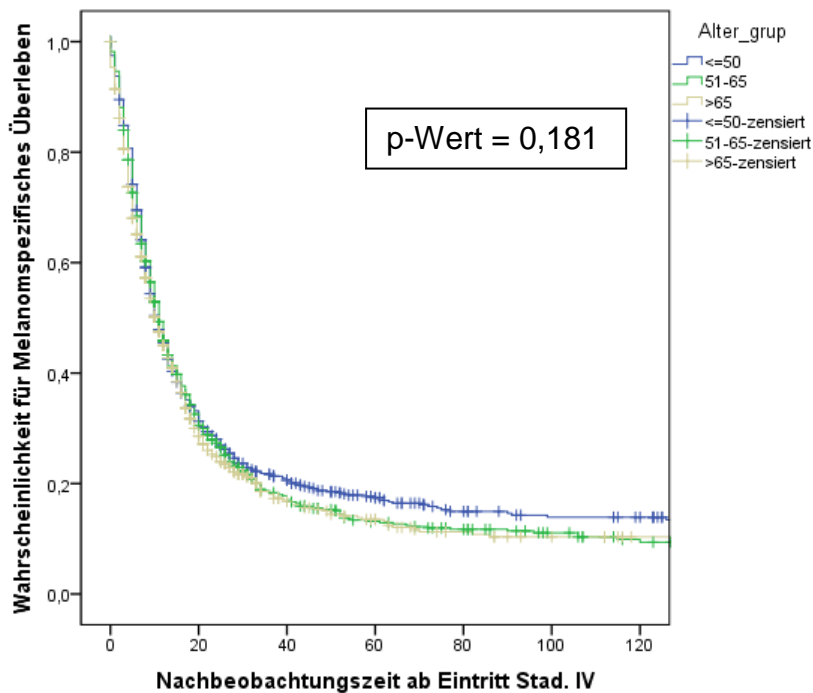


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Alter

### 3.4.2.3 Lokalisation

Mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 7,6 % (5,3 %; 10,0 %) hat der Rumpf als Lokalisation die schlechteste Prognose. Dies kann dadurch begründet werden, dass das maligne Melanom im Stadium IV am häufigsten am Rumpf vorkommt und somit ein Großteil der ausgewerteten Daten den Rumpf als Lokalisation aufweist. Die beste Lebenserwartung haben Patienten, bei denen das maligne Melanom an der unteren Extremität diagnostiziert wurde. Die 10-Jahres-Überlebenschance liegt hier bei 13,6 % (10,3 %; 16,9 %). An zweiter Stelle platziert sich mit 12,9 % (8,2 %; 17,6 %) die Kopf- und



Halsregion, dicht gefolgt von der oberen Extremität, die mit 12,7 % (6,6 %; 18,8 %) fast dieselbe 10-Jahres-Überlebensrate hat. Des Weiteren sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 8,7 % (2,6 %; 14,8 %) die sonstigen Lokalisationen zu nennen. Die Lokalisation weist im Stadium IV einen p-Wert von 0,002 auf und ist somit signifikant.

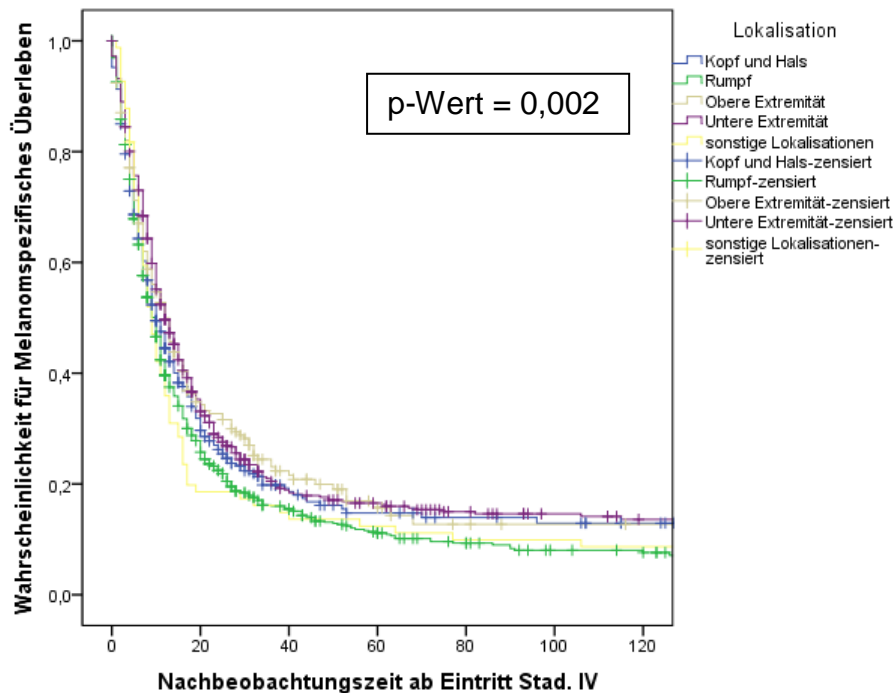


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Lokalisation

### 3.4.2.4 Tumordicke

Tumore, die eine Dicke zwischen 1,01 und 2 mm aufweisen, haben im Stadium IV mit 12,6 % (9,1 %; 16,1 %) die höchste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Es schließen sich die Tumordicken zwischen 2,01 und 4 mm an, die eine 10-Jahresrate von 10,1 % (6,8 %; 13,4 %) zeigen. Eine 9,2 %ige (5,7 %; 12,7 %) 10-Jahres-Überlebenschance haben die Melanome, die dicker als 4 mm sind. Die schlechteste Lebenserwartung liegt für die Tumordicke bis zu 1,0 mm vor. Hierfür besteht eine 10-Jahres-

Überlebenswahrscheinlichkeit von 8,6 % (2,7 %; 14,5 %). Der Faktor Tumordicke weist mit dem p-Wert 0,808 keine Signifikanz auf.

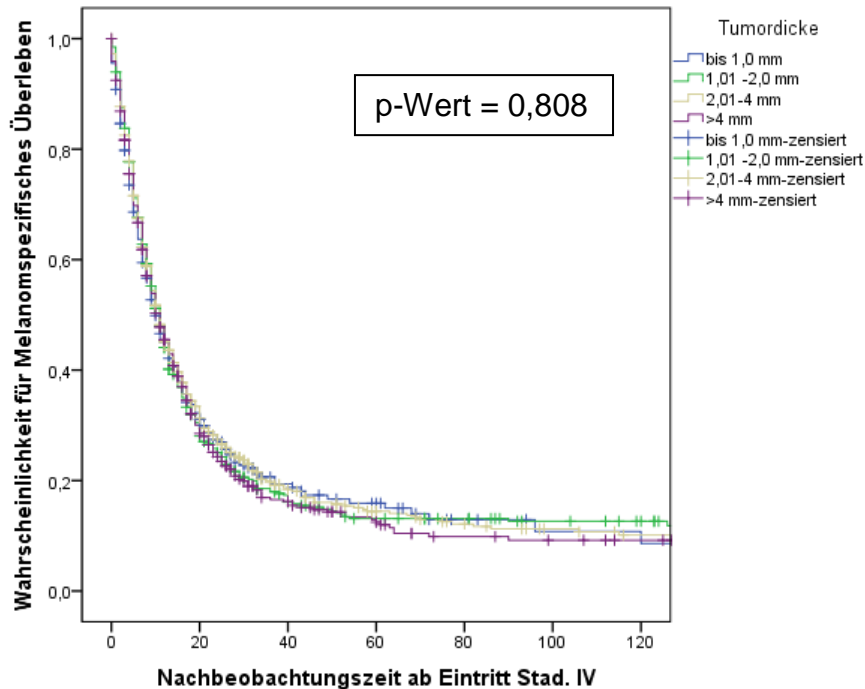


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Tumordicke

### 3.4.2.5 Histologischer Subtyp

Maligne Melanome, die aus einem Nävus entstehen, oder sonstige histologische Subtypen haben mit 15,2 % (5,4 %; 25,0 %) die beste Lebenserwartung. Als nächstes reiht sich das LMM mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 11,2 % (22,8 %; --) ein. Es folgen die histologischen Subtypen NM mit einer 10,3 %-igen (7,2 %; 13,4 %), das SSM mit einer 9,8 %-igen (7,3 %; 12,4 %) und das ALM mit einer 8,2 %-igen (2,7 %; 13,7 %) 10-Jahres-Überlebensrate. Der dazugehörige p-Wert von 0,361 zeigt keine Signifikanz.

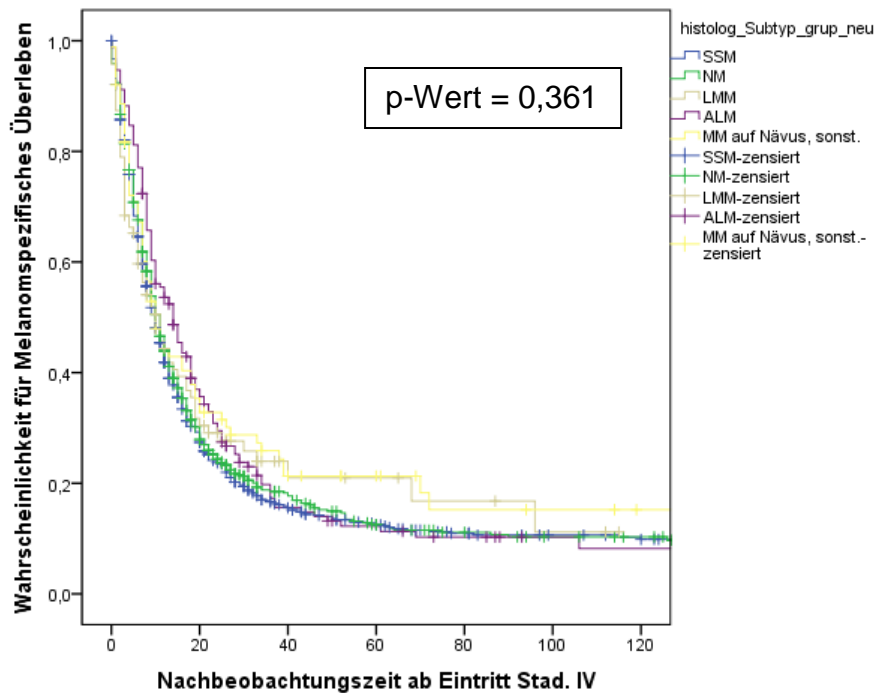


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter histologischer Subtyp

### 3.4.2.6 Invasionslevel

Der Invasionslevel nach Clark ist mit dem p-Wert 0,992 ebenfalls kein signifikanter prognostischer Faktor im Stadium IV. Mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 13,8 % (7,7 %; 19,9 %) hat der Invasionslevel V die höchste Lebenserwartung im Stadium IV. Es folgen mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 11,6 % (7,5 %; 15,7 %) der Invasionslevel III und mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 11,3 % (22,7 %; --) der Invasionslevel II. Mit 9,2 % (6,9 %; 11,6 %) hat der Invasionslevel IV die schlechteste 10-Jahres-Überlebenschance im Stadium IV.

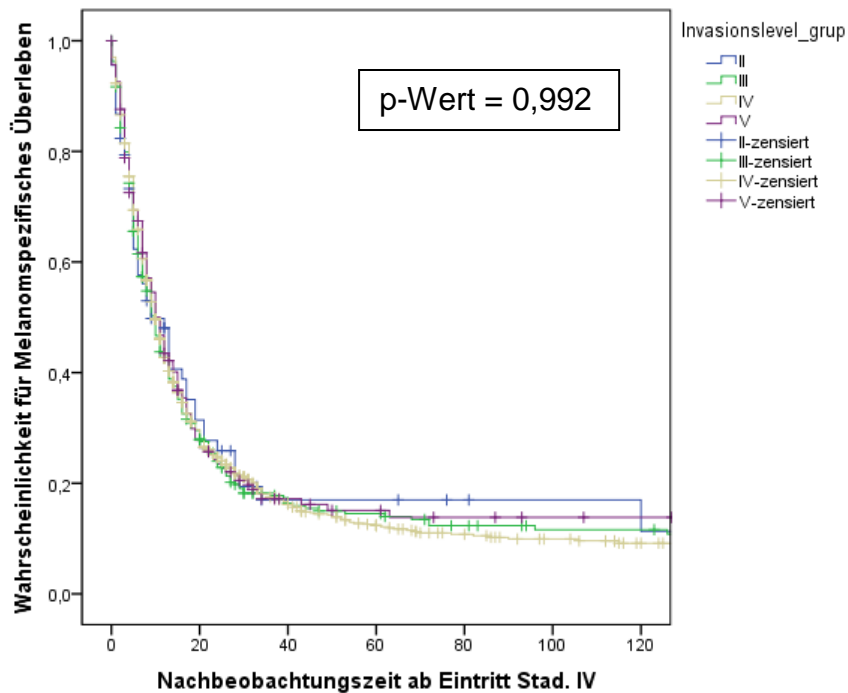


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Invasionslevel

### 3.4.2.7 Ulzeration

Wie im Stadium III haben auch die Patienten im Stadium IV, bei denen keine Ulzerationen auftraten, die bessere Prognose. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt hierfür 12,1 % (9,4 %; 14,8 %). Erscheinen Ulzerationen, so errechnet sich eine geringere 10-Jahres-Überlebensrate von 9,3 % (6,0 %; 12,6 %). Der dazugehörige p-Wert von 0,867 ist nicht signifikant.

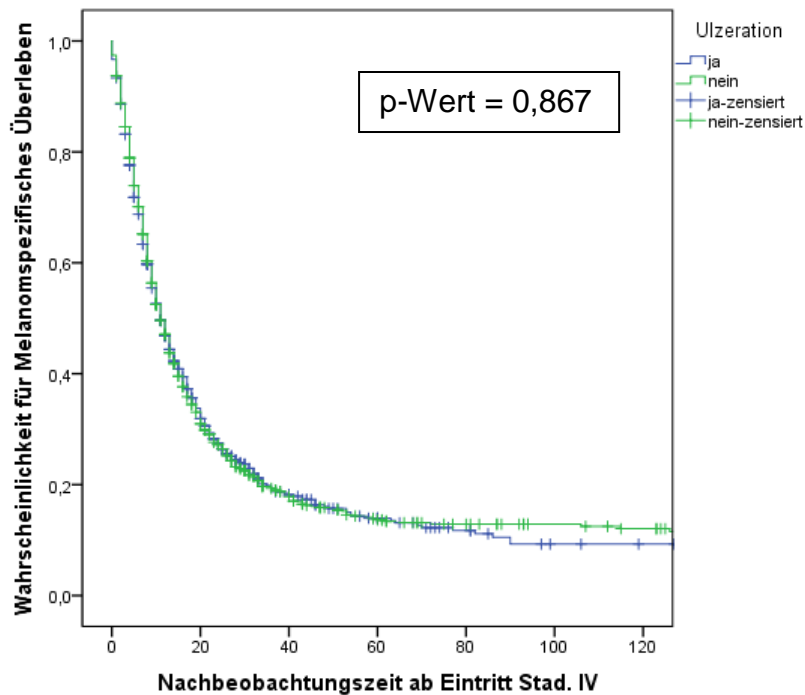


Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Ulzeration

### 3.4.2.8 Diagnosezeitraum

Wie schon bereits im Stadium III festgestellt, haben Stadium-IV-Patienten, bei denen das maligne Melanom in den Jahren 2007 bis 2016 diagnostiziert wurde, die höchste Lebenserwartung. Allerdings muss auch hier die kürzere Nachbeobachtungszeit nach Eintritt in Stadium IV erwähnt werden. So ist für diese Zeitspanne eine 10-Jahres-Überlebensrate von 18,6 % (13,9 %; 23,3 %) zu erwarten. Stadium-IV-Patienten, bei denen der Zeitraum 1991 bis 2006 als Diagnosejahr angegeben ist, haben mit 9,9 % (7,9 %; 11,9 %) eine bessere 10-Jahres-Überlebenschance als die Patienten, bei denen das maligne Melanom zwischen 1968 und 1990 festgestellt wurde. Hier liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 7,0 % (4,5 %; 9,6 %). Dieser Parameter ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant.

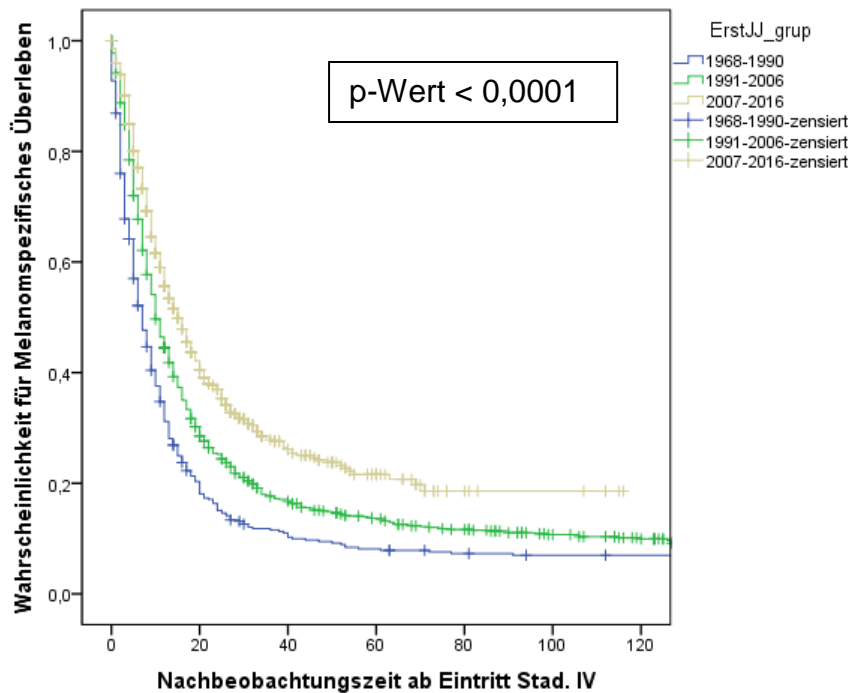


Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Diagnosezeitraum

### 3.4.2.9 Art der Fernmetastasen

Nach 10 Jahren überleben nur noch 7,1 % (4,6 %; 9,7 %) der Stadium-IV-Patienten, die Organmetastasen aufweisen. Eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 22,7 % (10,7 %; 34,7 %) wurde für die Lungenmetastasen berechnet. Die beste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit haben mit 46,4 % (30,7 %; 62,1 %) Patienten, die Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen zeigen. Dieser prognostische Faktor ist mit dem  $p$ -Wert  $< 0,0001$  signifikant.

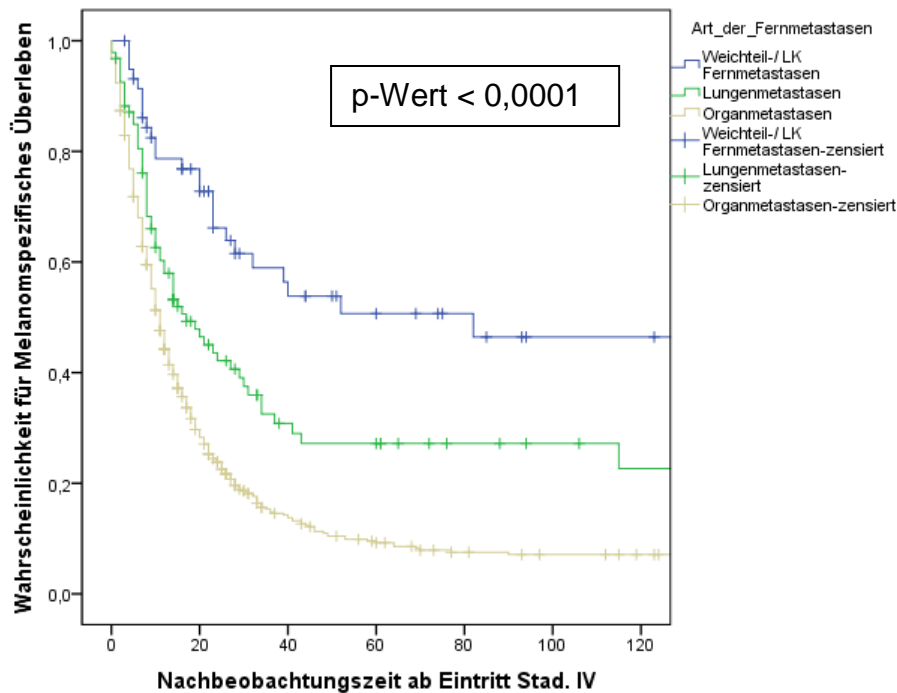


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten nach Eintritt in Stadium IV nach Kaplan-Meier für den Parameter Art der Fernmetastasen

### 3.5 Cox-Regressionsanalyse

Mit der Cox-Regressionsanalyse wurde das Risiko, am Melanom zu versterben, für die Untergruppen der verschiedenen prognostischen Faktoren, die im Log-Rank-Test signifikant waren, für das Stadium III und IV berechnet. Zunächst werden die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse im Stadium III beschrieben.

#### 3.5.1 Cox-Regressionsanalyse im Stadium III

Im Stadium III gingen insgesamt 1531 Patientendaten in die Cox-Regressionsanalyse mit ein. Für das weibliche Geschlecht besteht im Stadium III ein geringeres Risiko als für das männliche Geschlecht, weshalb Frauen als Referenzkategorie genommen werden und somit gleich 1,0 gesetzt werden. Für

das männliche Geschlecht besteht ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,266 (95 % CI: 1,061; 1,510). Mit einem p-Wert von 0,009 ist das Geschlecht signifikant.

Bei der Lokalisation werden die oberen Extremitäten als Referenzkategorie genommen. Vergleicht man den Rumpf mit den oberen Extremitäten, so wird für den Rumpf ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 2,041 (95 % CI: 1,472; 2,829) berechnet. Mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  besteht eine Signifikanz. Für die Kopf-Halsregion und die unteren Extremitäten ist das Risiko geringer. So gilt für den Kopf- und Halsbereich ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,776 (95 % CI: 1,214; 2,598) und für die untere Extremität ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,488 (95 % CI: 1,074; 2,063). Die Kopf- und Halsregion ist mit dem p-Wert 0,003 signifikant. Die untere Extremität zeigt mit dem p-Wert 0,017 ebenfalls eine Signifikanz. Die sonstigen Lokalisationen werden nach Ausschluss aller fehlenden und unbekanntem Angaben in der Cox-Regressionsanalyse nicht berücksichtigt. Insgesamt ist der Faktor Lokalisation mit dem p-Wert  $< 0,0001$  signifikant.

Als Referenz wird bei der Tumordicke bis 1,0 mm gewählt. Ein Konfidenzintervall von 0,786 (95 % CI: 0,582; 1,062) besteht im Vergleich mit der Tumordicke 1,01-2,0 mm. Dieser Vergleich ist mit einem p-Wert von 0,117 nicht signifikant. Bei 2,01-4 mm versus bis 1,0 mm ist das Risiko mit einem Konfidenzintervall von 1,003 (95 % CI: 0,743; 1,354) etwas höher und weist mit einem p-Wert von 0,982 keine Signifikanz auf. Das größte Risiko besteht für eine Tumordicke von  $> 4$  mm. Das Konfidenzintervall lautet hierfür 1,402 (95 % CI: 1,011; 1,944) und ist mit einem p-Wert von 0,043 signifikant. Die Tumordicke ist als Ganzes mit dem p-Wert  $< 0,0001$  signifikant.

Beim histologischen Subtyp wurde in der Analyse die Untergruppe LMM als Referenzkategorie gewählt. Im Vergleich mit dem SSM ergibt sich ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,317 (95 % CI: 0,752; 2,307). Das SSM ist mit dem p-Wert 0,335 nicht signifikant. Beim NM zeigt sich mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall von 1,436 (95 % CI: 0,819; 2,518) ein höheres Risiko zu sterben. Mit dem dazugehörigen p-Wert von 0,206 ist dieser Vergleich jedoch nicht signifikant. Das niedrigste Risiko haben die malignen Melanome, die auf



einen Nävus basieren, und die sonstigen histologischen Subtypen. Als 95 %-iges Konfidenzintervall wurde ein Wert von 1,087 (95 % CI: 0,567; 2,083) errechnet. Dieser Vergleich ist mit dem p-Wert 0,801 nicht signifikant. Das höchste Risiko hat das ALM. Das 95 %-ige Konfidenzintervall dazu lautet 2,090 (95 % CI: 1,127; 3,878). Mit dem p-Wert 0,019 ist dieser Vergleich signifikant. Der histologische Subtyp ist insgesamt mit dem p-Wert 0,018 signifikant.

Bei der Ulzeration wird das Nichterscheinen als Referenz verwendet. Es zeigt sich ein Konfidenzintervall von 1,253 (95 % CI: 1,046; 1,501) und eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,014.

An letzter Stelle steht der Faktor Diagnosezeitraum. Als Referenzkategorie wurde der Zeitraum 2007 bis 2016 gewählt. Im Vergleich mit dem Zeitraum 1968 bis 1990 wurde ein Konfidenzintervall von 1,696 (95 % CI: 1,284; 2,240) berechnet. Dieser Vergleich ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant. Für die Zeitspanne 1991 bis 2006 besteht mit  $< 0,0001$  der gleiche p-Wert und ist deshalb auch signifikant. Allerdings ist mit einem Konfidenzintervall von 1,448 (95 % CI: 1,195; 1,754) das Risiko für diesen Zeitraum geringer.

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse im Stadium III

<b>Faktor</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	1	
männlich vs. weiblich	1,266 (1,061; 1,510)	0,009
<b>Lokalisationen</b>		
Obere Extremität	1	<0,0001
Untere Extremität vs. Obere Extremität	1,488 (1,074; 2,063)	0,017
Kopf und Hals vs. Obere Extremität	1,776 (1,214; 2,598)	0,003
Rumpf vs. Obere Extremität	2,041 (1,472; 2,829)	<0,0001
<b>Tumordicke</b>		
Bis 1,0 mm	1	<0,0001
1,01-2,0 mm vs. bis 1,0 mm	0,786 (0,582; 1,062)	0,117
2,01-4 mm vs. bis 1,0 mm	1,003 (0,743; 1,354)	0,982
>4mm vs. bis 1,0 mm	1,402 (1,011; 1,944)	0,043
<b>Histologischer Subtyp</b>		
LMM	1	0,018
MM auf Nävus, sonst. vs. LMM	1,087 (0,567; 2,083)	0,801
SSM vs. LMM	1,317 (0,752; 2,307)	0,335
NM vs. LMM	1,436 (0,819; 2,518)	0,206
ALM vs. LMM	2,090 (1,127; 3,878)	0,019
<b>Ulzeration</b>		
nein	1	
ja vs. nein	1,253 (1,046; 1,501)	0,014
<b>Diagnosezeitraum</b>		
2007-2016	1	<0,0001
1991-2006 vs. 2007-2016	1,448 (1,195; 1,754)	<0,0001
1968-1990 vs. 2007-2016	1,696 (1,284; 2,240)	<0,0001

### 3.5.2 Cox-Regressionsanalyse im Stadium IV

Im Stadium IV sind das Geschlecht, der Diagnosezeitraum und die Art der Fernmetastasen als Variablen in die Gleichung mit eingegangen. Die Lokalisation, die im Log-Rank-Test signifikant ist, ist in der Cox-Regressionsanalyse aus der Gleichung rausgefallen. Insgesamt 2027 Patientendaten wurden in der Cox-Regressionsanalyse im Stadium IV

ausgewertet. Die Referenzkategorien dieser prognostischen Faktoren sind im Stadium IV dieselben wie im Stadium III.

Für das männliche Geschlecht besteht ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,143 (95 % CI: 1,034; 1,262). Der dazugehörige p-Wert lautet 0,009 und ist signifikant.

Vergleicht man die Zeitspanne 1968 bis 1990 mit der Zeitspanne 2007 bis 2016, errechnet sich ein Konfidenzintervall von 1,878 (95 % CI: 1,629; 2,165). Im Vergleich mit dem Diagnosezeitraum 1991 bis 2006 ist das Risiko mit einem Konfidenzintervall von 1,400 (95 % CI: 1,240; 1,581) geringer. Für beide Vergleiche lautet der p-Wert < 0,0001 und ist somit signifikant. Auch insgesamt ist der Diagnosezeitraum mit dem p-Wert < 0,0001 signifikant.

Im Vergleich Weichteil- und Lymphknotenfernmetastasen mit den Lungenmetastasen wurde ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 1,464 (95 % CI: 1,088; 1,969) errechnet. Dieser Vergleich ist mit dem p-Wert 0,012 signifikant. Auch der Vergleich Organmetastasen versus Weichteil- und Lymphknotenfernmetastasen ist mit dem p-Wert < 0,0001 signifikant. Hierfür besteht ein 95 %-iges Konfidenzintervall von 2,666 (95 % CI: 2,070; 3,433). Insgesamt ist die Variable Art der Fernmetastasen mit dem p-Wert < 0,0001 signifikant.

Tabelle 17: Cox-Regressionsanalyse im Stadium IV

<b>Faktor</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	1	
männlich vs. weiblich	1,143 (1,034; 1,262)	0,009
<b>Diagnosezeitraum</b>		
2007-2016	1	<0,0001
1991-2006 vs. 2007-2016	1,400 (1,240; 1,581)	<0,0001
1968-1990 vs. 2007-2016	1,878 (1,629; 2,165)	<0,0001
<b>Art der Fernmetastasen</b>		
Weichteil- /LK Fernmet.	1	<0,0001
Lungenmetastasen vs. Weichteil- /LK Fernmet.	1,464 (1,088; 1,969)	0,012
Organmetastasen vs. Weichteil- /LK Fernmet.	2,666 (2,070; 3,433)	<0,0001

### 3.6 Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium III / IV

Nun stellt sich die Frage, ob Unterschiede zwischen Patienten, die länger in Stadium III und IV leben, zu denen, die eine kürzere Überlebenszeit haben, bestehen. Dazu wurden die ausgewählten Parameter des Gesamtkollektivs hinsichtlich zweier Zeiträume ausgewertet. Hierbei unterschied man, ob der Zeitraum ab Eintritt in Stadium III bzw. in Stadium IV bis hin zum letztgenannten Beobachtungsdatum kleiner oder größer gleich 36 Monate ist. Bei dem letztgenannten Datum handelt es sich in den meisten Fällen um das Todesdatum, weshalb man Aussagen über die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Stadium-III- bzw. Stadium-IV-Patienten treffen kann.

#### 3.6.1 Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium III

Im Stadium III befinden sich insgesamt 2401 Patienten, die wie folgt nach unterschiedlichem Status aufgeteilt werden können:

Tod durch Melanom:	970	}	1972
Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. III <u>vor</u> 2014:	1002		
Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. III <u>nach</u> 2014:	265		
Alle anderen Todesursachen:	164		

Nachdem die Stadium-III-Patienten nach den im Material- und Methodenteil beschriebenen Ausschlusskriterien selektiert wurden, gingen nur noch insgesamt 1972 Patienten mit in die Auswertung < 36 Monate / ≥ 36 Monate nach Eintritt in Stadium III mit ein. Im Stadium III gehören insgesamt 794 Patienten der Gruppe < 36 Monate und 1178 Patienten der Gruppe ≥ 36 Monate an. Nachfolgend wird auf die prognostischen Parameter eingegangen.

### 3.6.1.1 Geschlecht

Im Stadium III liegt die Geschlechterverteilung zahlenmäßig zugunsten des männlichen Geschlechts. Allerdings haben Frauen eine bessere Prognose als Männer. So sind es mit 48,0 % (n=565 / 1972) mehr Frauen, die 36 Monate und länger ab dem Eintritt in Stadium III überleben, als Frauen (40,7 % (n=323 / 1972)), die weniger als 36 Monate überleben. Bei den Männern überlebt die Mehrheit mit 59,3 % (n=471 / 1972) weniger als drei Jahre ab dem Zeitpunkt in den sie in Stadium III eingetreten sind. 52,0 % (n=613 / 1972) der Männer überleben drei Jahre und länger. Die Geschlechterverteilung hinsichtlich dieser beiden Zeiträume (< 36 Monate und ≥ 36 Monate ab Eintritt in Stadium III) ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

Tabelle 18: Vergleich des Parameters Geschlecht ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

Faktor		< 36 Mo (insg. 794)	≥ 36 Mo (insg. 1178)	p-Wert
Geschlecht	männlich	471 (59,3 %)	613 (52,0 %)	0,001
	weiblich	323 (40,7%)	565 (48,0 %)	

### 3.6.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Die Verteilung hinsichtlich der beiden Gruppen stellt sich jeweils umgekehrt da. So sind die über 65-Jährigen mit 36,3 % (n=288 / 1972) am häufigsten in der Gruppe < 36 Monate vertreten. Mit einer Häufigkeit von 32,4 % (n=257 / 1972) ziehen die 51- bis 65-Jährigen nach. Am wenigsten sind die 50-Jährigen und die jüngeren Patienten mit 31,4 % (n=249 /1972) präsent. Das Mindestalter in der Gruppe < 36 Monate beträgt 11 Jahre. Der Älteste ist 92 Jahre. Im Durchschnitt sind die Patienten in dieser Gruppe 58,6 Jahre alt und somit über

4 Jahre älter als in der Gruppe  $\geq 36$  Monate (54,4 Jahren). Drei Jahre und länger leben 38,5 % (n=454 / 1972) der Patienten, die 50 Jahre und jünger sind. Es schließen sich die 51- bis 65-Jährigen mit einer Häufigkeit von 34,5 % (n=406 / 1972) und die über 65-Jährigen mit 27,0 % (n=318 / 1972) an. Der Jüngste in der Gruppe  $\geq 36$  Monate ist auch 11 Jahre alt und der Älteste ist 87 Jahre alt. Beim Mediantest wurde ein Wert von  $< 0,0001$  errechnet. Der Faktor Alter bei Erstdiagnose ist mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  signifikant.

Tabelle 19: Vergleich des Parameters Alter bei Erstdiagnose ab Eintritt in Stadium III  $< 36 / \geq 36$  Monate

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo (insg. 794)</b>	<b><math>\geq 36</math> Mo (insg. 1178)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	$\leq 50$	249 (31,4 %)	454 (38,5 %)	$< 0,0001$
	51-65	257 (32,4 %)	406 (34,5 %)	
	$> 65$	288 (36,3 %)	318 (27,0 %)	
<b>Alter Mittelwert (<math>\pm</math> SD)</b>		58,6 Jahre ( $\pm$ SD 15,72)	54,4 Jahre ( $\pm$ SD 15,27)	
<b>Alter Minimum</b>		11 Jahre	11 Jahre	
<b>Alter Maximum</b>		92 Jahre	87 Jahre	
<b>Mediantest Alter</b>				$< 0,0001$

### 3.6.1.3 Lokalisation

Die häufigste Lokalisation eines malignen Melanoms in der Gruppe < 36 Monate ist im Stadium III mit 36,2 % (n=267 / 1972) der Rumpf, gefolgt von der unteren Extremität mit 32,9 % (n=243 / 1972) und der Kopf- Halsregion mit 16,4 % (n=121 / 1972). Die oberen Extremitäten kommen mit 9,1 % (n=67 / 1972) und die sonstigen Lokalisationen mit 5,4 % (n=40 / 1972) am seltensten vor. Insgesamt ist bei 56 Patienten die Lokalisation in dieser Gruppe nicht vermerkt. In der Gruppe ≥ 36 Monate tauschen der Rumpf und die unteren Extremitäten die Plätze. So treten mit 35,3 % (n=380 / 1972) die meisten Melanome an den unteren Extremitäten auf. Mit 31,8 % (n=343 / 1972) folgt der Rumpf. Wie in der Gruppe < 36 Monate reihen sich nun in der Gruppe ≥ 36 Monate als nächstes die Kopf- und Halsregion mit einer Häufigkeit von 15,2 % (n=164 / 1972), die oberen Extremitäten mit 13,5 % (n=145 / 1972) und die sonstigen Lokalisationen mit 4,3 % (n=46 / 1972) ein. Bei 100 Patienten fehlen die Angaben zur Lokalisation in dieser Gruppe. Die Lokalisation ist mit einem p-Wert von 0,018 signifikant.

Tabelle 20: Vergleich des Parameters Lokalisation ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo</b> <b>(insg. 794)</b>	<b>≥ 36 Mo</b> <b>(insg. 1178)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Lokalisation</b>	Kopf und Hals	121 (16,4 %)	164 (15,2 %)	0,018
	Rumpf	267 (36,2 %)	343 (31,8 %)	
	Obere Extremität	67 (9,1 %)	145 (13,5 %)	
	Untere Extremität	243 (32,9 %)	380 (35,3 %)	
	Sonstige Lokalisationen	40 (5,4 %)	46 (4,3 %)	
Fehlend und Okkulte		56	100	

#### **3.6.1.4 Tumordicke**

In der Gruppe < 36 Monate haben mit 34,3 % (n=224 / 1972) die meisten Stadium-III-Patienten eine Tumordicke von 2,01 bis 4 mm. Eine Tumordicke, die größer als 4 mm ist, weisen 31,4 % (n=205 / 1972) der Patienten in dieser Gruppe auf. Es schließen sich mit 21,7 % (n=142 / 1972) die Tumordicken zwischen 1,01 und 2,0 mm und mit 12,6 % (n=82 / 1972) die Tumordicken bis zu 1,0 mm an. Der Median beträgt 2,95 mm (1,7; 4,8). Bei insgesamt 141 Patienten fehlen in dieser Gruppe die Angaben zur Tumordicke. Auch in der Gruppe ≥ 36 Monate tritt die Tumordicke 2,01 bis 4 mm mit 35,3 % (n=341 / 1972) am häufigsten auf. Es folgt allerdings die Tumordicke 1,01 bis 2,0 mm mit einer Häufigkeit von 31,4 % (n=303 / 1972). Größer als 4 mm sind 19,0 % (n=184 / 1972) der Tumore. Seltener kommen mit 14,3 % (n=138 / 192) Tumore vor, die bis zu 1,0 mm groß sind. Die mediane Tumordicke beträgt 2,2 mm (1,37; 3,5). Bei 212 Patienten ist die Tumordicke in dieser Gruppe nicht vermerkt. Im Mediantest wurde für die Tumordicke ein Wert von < 0,0001 berechnet. Der Faktor Tumordicke ist mit einem p-Wert von < 0,0001 signifikant.



Tabelle 21: Vergleich des Parameters Tumordicke ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

Faktor		< 36 Mo (insg. 794)	≥ 36 Mo (insg. 1178)	p-Wert
<b>Tumordicke</b>	bis 1,0 mm	82 (12,6 %)	138 (14,3 %)	<0,0001
	1,01-2,0 mm	142 (21,7 %)	303 (31,4 %)	
	2,01-4 mm	224 (34,3 %)	341 (35,3 %)	
	>4 mm	205 (31,4 %)	184 (19,0 %)	
Fehlend und Okkulte		141	212	
<b>Tumordicke Median (IQR)</b>		2,95 mm (1,7; 4,8)	2,2 mm (1,37; 3,5)	
<b>Mediantest Tumordicke</b>				<0,0001

### 3.6.1.5 histologischer Subtyp

Eine Nachbeobachtungszeit von weniger als drei Jahre nach Eintritt in Stadium III zeigen 37,2 % (n=260 / 1972) der Patienten, die als histologischen Subtyp das SSM aufweisen. Das NM ist mit 34,4 % (n=240 / 1972) in der Gruppe < 36 Monate vertreten, gefolgt vom ALM, das zu 10,3 % (n=72 / 1972) erscheint. LMM treten mit einer Häufigkeit von 5,6 % (n=39 / 1972) auf. Am seltensten kommen maligne Melanome, die auf einem Nävus beruhen oder sonstige histologische Subtypen mit nur 4,6 % (n=32 / 1972) vor. Bei 151 Patienten dieser Gruppe ist der histologische Subtyp nicht vermerkt. Auch in der Gruppe ≥ 36 Monate treten das SSM mit 41,7 % (n=434 / 1972) und das NM mit 28,4 % (n=295 / 1972) am häufigsten auf. Melanome, die aus einem Nävus entstehen, sowie auch die sonstigen histologischen Subtypen kommen mit 7,8 % (n=81 / 1972) vor. Das ALM erscheint mit einer Häufigkeit von 8,9 % (n=93 / 1972). Das LMM tritt in der Gruppe ≥ 36 Monate mit 4,1 % (n=43 / 1972) am seltensten auf. Bei insgesamt 232 Patienten fehlen die Angaben zum histologischen Subtyp.

Der Parameter histologischer Subtyp weist mit dem p-Wert 0,005 eine Signifikanz auf.

Tabelle 22: Vergleich des Parameters histologischer Subtyp ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

Faktor		< 36 Mo (insg. 794)	≥ 36 Mo (insg. 1178)	p-Wert
<b>Histolog. Subtyp</b>	SSM	260 (37,2 %)	434 (41,7 %)	0,005
	NM	240 (34,4 %)	295 (28,4 %)	
	LMM	39 (5,6 %)	43 (4,1 %)	
	ALM	72 (10,3 %)	93 (8,9 %)	
	MM auf Nävus, sonst.	32 (4,6 %)	81 (7,8 %)	
Fehlend und Okkulte		151	232	

### 3.6.1.6 Invasionslevel

Im Stadium III erreicht die Gruppe < 36 Monate mit 53,1 % (n=366 / 1972) am häufigsten den Invasionslevel IV. In der Gruppe ≥ 36 Monate tritt ebenfalls der Invasionslevel IV mit 55,3% (n=568 / 1972) am meisten auf. Ein Fortschreiten von Invasionslevel IV in V wird allerdings in beiden Gruppen kaum beobachtet. So tritt der Invasionslevel V in der Gruppe < 36 Monate mit einer Häufigkeit von 10,7 % (n=74 / 1972) und in der Gruppe ≥ 36 Monate mit einer Häufigkeit von 8,3 % (n=85 / 1972) auf. Vor dem Invasionslevel V liegt in der Reihenfolge der Häufigkeit in beiden Gruppen der Invasionslevel III. Mit 14,1 % (n=97 / 1972) ist der Invasionslevel III in der Gruppe < 36 Monate und mit 16,9 % (n=174 / 1972) in der Gruppe ≥ 36 Monate vertreten. Der Invasionslevel II kommt mit 2,9 % (n=20 / 1972) in der Gruppe < 36 Monate und mit 1,9 % (n=20 / 1972) in der

Gruppe  $\geq 36$  Monate jeweils nur geringfügig vor. Dieser Faktor ist mit dem p-Wert 0,118 nicht signifikant.

Tabelle 23: Vergleich des Parameters Invasionslevel ab Eintritt in Stadium III  $< 36 / \geq 36$  Monate

Faktor	$< 36$ Mo (insg. 794)	$\geq 36$ Mo (insg. 1178)	p-Wert
<b>Invasionslevel</b>			0,118
II	20 (2,9 %)	20 (1,9 %)	
III	97 (14,1 %)	174 (16,9 %)	
IV	366 (53,1 %)	568 (55,3 %)	
V	74 (10,7 %)	85 (8,3 %)	
Fehlend und Okkulte	237	331	

### 3.6.1.7 Ulzeration

In beiden Gruppen weisen mehr Patienten keine Ulzerationen auf. Allerdings ist in der Gruppe  $< 36$  Monate der Unterschied gering. 39,5 % (n=274 / 1972) der Patienten zeigen keine Ulzeration. Dagegen weisen 37,5 % (n=260 / 1972) Ulzerationen auf. In der Gruppe  $\geq 36$  Monate sind es mit 49,1 % (n=503 / 1972) deutlich mehr Patienten, bei denen keine Ulzerationen auftreten als mit 28,9 % (n=296 / 1972) diejenigen, die Ulzerationen haben. In der Gruppe  $< 36$  Monate fehlt bei 260 Patienten die Angabe zur Ulzeration, in der Gruppe  $\geq 36$  Monate sind es insgesamt 379 Patienten. Die Ulzeration zeigt als prognostischer Faktor mit dem p-Wert  $< 0,0001$  eine Signifikanz.

Tabelle 24: Vergleich des Parameters Ulzeration ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

Faktor		< 36 Mo (insg. 794)	≥ 36 Mo (insg. 1178)	p-Wert
<b>Ulzeration</b>	ja	260 (37,5 %)	296 (28,9 %)	<0,0001
	nein	274 (39,5 %)	503 (49,1 %)	
Fehlend und Okkulte		260	379	

### 3.6.1.8 Diagnosezeitraum

Der Diagnosezeitraum ist mit dem p-Wert 0,156 nicht signifikant. Melanome, die zwischen 1991 und 2006 diagnostiziert wurden, sind in der Gruppe < 36 Monate mit 45,6 % (n=362 / 1972) am meisten vertreten. Mit einer Häufigkeit von 33,9 % (n=269 / 1972) folgt der Diagnosezeitraum 2007 bis 2016. Anders als bei den anderen Auswertungen muss in diesem Fall nicht die verkürzte Nachbeobachtungszeit berücksichtigt werden, da bei dieser Auswertung nur Daten eingeflossen sind, für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten gewährleistet ist. Am wenigsten wurde in der Gruppe < 36 Monate in den Jahren 1968 bis 1990 das maligne Melanom diagnostiziert (20,5 % (n=163 / 1972)). In der Gruppe ≥ 36 Monate wurde ebenfalls das maligne Melanom mit 49,2 % (n=580 / 1972) am häufigsten in den Jahren 1991 bis 2006 festgestellt. Es schließen sich die Diagnosezeiträume 2007 bis 2016 mit 33,3 % (n=392 / 1972) und 1968 bis 1990 mit 17,5 % (n=206 / 1972) an.

Tabelle 25: Vergleich des Parameters Diagnosezeitraum ab Eintritt in Stadium III < 36 / ≥ 36 Monate

Faktor		< 36 Mo (insg. 794)	≥ 36 Mo (insg. 1178)	p-Wert
<b>Diagnosezeitraum</b>	1968-1990	163 (20,5 %)	206 (17,5 %)	0,156
	1991-2006	362 (45,6 %)	580 (49,2 %)	
	2007-2016	269 (33,9 %)	392 (33,3 %)	

### 3.6.2 Beschreibung des Patientenkollektivs ab Eintritt in Stadium IV

Im Stadium IV sind insgesamt 2246 Patienten, die, wie bereits oben beschrieben, aufgeteilt werden:

Tod durch Melanom:	1803	} 2017
Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. IV <u>vor</u> 2014:	214	
Lebende Patienten, aber Eintritt in Stad. IV <u>nach</u> 2014:	173	
Alle anderen Todesursachen:	56	

Nach der Selektion der oben genannten Ausschlusskriterien gingen insgesamt 2017 Patientendaten in die Analyse mit ein. Im Stadium IV zählen insgesamt 1732 Patienten zur Gruppe < 36 Monate und 285 Patienten zur Gruppe ≥ 36 Monate.

#### 3.6.2.1 Geschlecht

In der Gruppe < 36 Monate gestaltet sich die Geschlechterverteilung im Stadium IV ähnlich wie im Stadium III. Insgesamt 58,6 % (n=1015 / 2017) sind

Männer und 41,4 % (n=717 / 2017) sind Frauen. In der Gruppe  $\geq 36$  Monate sieht es etwas anders aus. Während in den vorherigen Auswertungen immer mehr Männer als Frauen vertreten sind, ist die Verteilung im Stadium IV in der Gruppe  $\geq 36$  Monate zugunsten des weiblichen Geschlechtes. 51,2 % (n=146 / 2017) sind Frauen und 48,8 % (n=139 / 2017) sind Männer in dieser Gruppe. Das Geschlecht ist mit dem p-Wert 0,002 signifikant.

Tabelle 26: Vergleich des Parameters Geschlecht ab Eintritt in Stadium IV  $< 36$  /  $\geq 36$  Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo</b>	<b><math>\geq 36</math> Mo</b>	<b>p-Wert</b>
		<b>(insg. 1732)</b>	<b>(insg. 285)</b>	
<b>Geschlecht</b>	männlich	1015 (58,6 %)	139 (48,8 %)	0,002
	weiblich	717 (41,4 %)	146 (51,2 %)	

### 3.6.2.2 Alter bei Erstdiagnose

Im Schnitt sind die Stadium-IV-Patienten etwas jünger als die Stadium-III-Patienten. In der Gruppe  $< 36$  Monate liegt das Durchschnittsalter bei 56,8 Jahren ( $\pm 15,23$ ) und in der Gruppe  $\geq 36$  Monate bei 53,1 Jahren ( $\pm 14,41$ ). Für die Nachbeobachtungszeit kleiner drei Jahre ab Eintritt in Stadium IV ergibt sich für das Alter bei Erstdiagnose folgende Häufigkeitsverteilungen: 33,7 % (n=584 / 2017) sind 50 Jahre und jünger, 35,3 % (n=612 / 2017) sind zwischen 51 und 65 Jahren und 30,9 % (n=536 / 2017) sind älter als 65 Jahre. Der Jüngste in dieser Gruppe ist 11 Jahre alt und der Älteste ist 96 Jahre alt. Bei Patienten, die drei Jahre und länger nach Eintritt in Stadium IV beobachtet wurden, sind die meisten Patienten mit 43,5 % (n=124 / 2017) 50 Jahre und jünger. Zwischen 51 und 65 sind 33,7 % (n=96 / 2017) und älter als 65 Jahre sind 22,8 % (n=65 / 2017). Der Jüngste ist 19 Jahre und der Älteste 86 Jahre alt. Beim Mediantest

wurde für das Alter bei Erstdiagnose ein Wert von 1,000 berechnet. Dieser prognostische Faktor zeigt mit dem p-Wert 0,002 eine Signifikanz.

Tabelle 27: Vergleich des Parameters Alter bei Erstdiagnose ab Eintritt in Stadium IV < 36 / ≥ 36 Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo (insg. 1732)</b>	<b>≥ 36 Mo (insg. 285)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>	<= 50	584 (33,7 %)	124 (43,5 %)	0,002
	51-65	612 (35,3 %)	96 (33,7%)	
	> 65	536 (30,9 %)	65 (22,8 %)	
<b>Alter Mittelwert (± SD)</b>		56,8 Jahre (±SD 15,23)	53,1 Jahre (±SD 14,41)	
<b>Alter Minimum</b>		11 Jahre	19 Jahre	
<b>Alter Maximum</b>		96 Jahre	86 Jahre	
<b>Mediantest Alter</b>				1,000

### 3.6.2.3 Lokalisation

In der Gruppe < 36 Monate kommen die malignen Melanome mit 41,6 % (n=657 / 2017) am häufigsten am Rumpf vor. Es folgen mit 27,6 % (n=436 / 2017) die unteren Extremitäten, mit 16,0 % (n=253 / 2017) die Kopf- und Halsregion und mit 10,4 % (n=165 / 2017) die oberen Extremitäten. Am seltensten treten die malignen Melanome mit 4,3 % (n=68 / 2017) an den sonstigen Lokalisationen auf. Für 153 Patienten fehlen die Angaben zur

Lokalisation. In der Gruppe  $\geq 36$  Monate ist die Reihenfolge der Lokalisationen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung identisch wie für die Gruppe  $< 36$  Monate. So zeigen sich zu 36,2 % (n=88 / 2017) die meisten malignen Melanome am Rumpf. Es schließen sich ebenfalls die unteren Extremitäten mit einer Häufigkeit von 30,9 % (n=75 / 2017), der Kopf- und Halsbereich mit einer Häufigkeit von 14,4 % (n=35 / 2017) und die oberen Extremitäten mit einer Häufigkeit von 13,2 % (n=32 / 2017) an. Mit nur 5,3 % (n=13 / 2017) kommen die malignen Melanome in dieser Gruppe an sonstigen Lokalisationen vor. Bei 42 Patienten sind die Lokalisationen nicht vermerkt. Mit einem p-Wert von 0,331 ist die Lokalisation nicht signifikant.

Tabelle 28: Vergleich des Parameters Lokalisation ab Eintritt in Stadium IV  $< 36 / \geq 36$  Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo</b>	<b><math>\geq 36</math> Mo</b>	<b>p-Wert</b>
		<b>(insg. 1732)</b>	<b>(insg. 285)</b>	
<b>Lokalisation</b>	Kopf und Hals	253 (16,0 %)	35 (14,4 %)	0,331
	Rumpf	657 (41,6 %)	88 (36,2 %)	
	Obere Extremität	165 (10,4 %)	32 (13,2 %)	
	Untere Extremität	436 (27,6 %)	75 (30,9 %)	
	Sonstige Lokalisationen	68 (4,3 %)	13 (5,3 %)	
Fehlend und Okkulte		153	42	

### 3.6.2.4 Tumordicke

Eine Tumordicke von 2,01 bis 4 mm tritt im Nachbeobachtungszeitraum kleiner drei Jahre ab Eintritt in Stadium IV zu 31,8 % (n=446 / 2017) auf. Mit 26,2 % (n=368 / 2017) sind die Tumordicken, die größer als 4 mm sind, vertreten. Mit weiteren 26,0 % (n=365 / 2017) zeigen sich maligne Melanome, die zwischen



1,01 und 2,0 mm dick sind. Am wenigsten treten mit 15,9 % (n=223 / 2017) Tumore auf, die bis zu 1,0 mm groß sind. Die mediane Tumordicke ist 2,5 mm (1,3; 4,2). Bei insgesamt 330 Patienten ist die Tumordicke in dieser Gruppe nicht angegeben. Auch in der Gruppe  $\geq 36$  Monate kommt die Tumordicke 2,01 bis 4 mm mit 34,3 % (n=72 / 2017) am meisten vor. Allerdings zeigt sich anders als in der Gruppe  $< 36$  Monate, dass die Tumordicken 1,01 bis 2,0 mm mit 27,6 % (n=58 / 2017) am zweit häufigsten auftreten. Größer als 4 mm sind 21,9 % (n=46 / 2017) der Tumore und bis zu 1,0 mm groß sind 16,2 % (n=34 / 2017). Die mediane Tumordicke beträgt 2,23 mm (1,39; 3,9). Bei 75 Patienten ist die Tumordicke nicht angegeben. Beim Mediantest wurde für die Tumordicke ein Wert von 111,000 errechnet. Dieser Parameter weist mit dem p-Wert 0,599 keine Signifikanz auf.

Tabelle 29: Vergleich des Parameters Tumordicke ab Eintritt in Stadium IV  $< 36 / \geq 36$  Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo</b> <b>(insg. 1732)</b>	<b><math>\geq 36</math> Mo</b> <b>(insg. 285)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Tumordicke</b>	bis 1,0 mm	223 (15,9 %)	34 (16,2 %)	0,599
	1,01-2,0 mm	365 (26,0 %)	58 (27,6 %)	
	2,01-4 mm	446 (31,8 %)	72 (34,3 %)	
	>4 mm	368 (26,2 %)	46 (21,9 %)	
Fehlend und Okkulte		330	75	
<b>Tumordicke Median (IQR)</b>		2,5 mm (1,3; 4,2)	2,23 mm (1,39; 3,9)	
<b>Mediantest Tumordicke</b>				n.s.

### 3.6.2.5 Histologischer Subtyp

In der Gruppe < 36 Monate ist das SSM als histologischer Subtyp mit 42,0 % (n=630 / 2017) am häufigsten vertreten, gefolgt vom NM, das zu 31,3 % (n=470 / 2017) vorkommt. Weitaus seltener erscheint das ALM mit 8,8 % (n=132 / 2017). Das LMM zeigt sich mit einer Häufigkeit von 4,6 % (n=69 / 2017). Die malignen Melanome, die aus einem Nävus entstehen, und die sonstigen histologischen Subtypen kommen mit 4,3 % (n=64 / 2017) am wenigsten vor. Für insgesamt 367 Patienten fehlen diese Angaben. In der Gruppe ≥ 36 Monate sind die SSM mit 38,8 % (n=90 / 2017) und die NM mit 30,6 % (n=71 / 2017) auch am häufigsten vertreten. Mit 9,1 % (n=21 / 2017) erscheint das ALM. Seltener treten die malignen Melanome auf Basis eines Nävus und sonstige histologische Subtypen mit 7,3 % (n=17 / 2017) und das LMM mit 3,0 % (n=7 / 2017) auf. Bei 79 Patienten ist der histologische Subtyp nicht vermerkt. Dieser Faktor ist mit dem p-Wert von 0,243 nicht signifikant.

Tabelle 30: Vergleich des Parameters histologischer Subtyp ab Eintritt in Stadium IV < 36 / ≥ 36 Monat

Faktor		< 36 Mo (insg. 1732)	≥ 36 Mo (insg. 285)	p-Wert
<b>Histolog. Subtyp</b>	SSM	630 (42,0 %)	90 (38,8 %)	0,243
	NM	470 (31,3 %)	71 (30,6 %)	
	LMM	69 (4,6 %)	7 (3,0 %)	
	ALM	132 (8,8 %)	21 (9,1 %)	
	MM auf Nävus, sonst.	64 (4,3 %)	17 (7,3 %)	
Fehlend und Okkulte		367	79	

### 3.6.2.6 Invasionslevel

Mit 51,7 % (n=768 / 2017) haben knapp über die Hälfte der Patienten in der Gruppe < 36 Monate den Invasionslevel IV. 17,5 % (n=260 / 2017) der Patienten zeigen in dieser Gruppe den Invasionslevel III. Zu 8,8 % (n=131 / 2017) erscheint der Invasionslevel V. Seltener zeigt sich mit nur 3,4 % (n=50 / 2017) der Invasionslevel II. Bei insgesamt 523 Patienten ist der Invasionslevel nicht vermerkt. Auch in der Gruppe ≥ 36 Monate kommt der Invasionslevel IV mit 45,5 % (n=105 / 2017) am häufigsten vor. Es folgt wiederum der Invasionslevel III mit einer Häufigkeit von 17,3 % (n=40 / 2017). Der Invasionslevel V tritt mit 7,8 % (n=18 / 2017) seltener auf und der Invasionslevel II ist mit 2,6 % (n=6 / 2017) am wenigsten vertreten. Bei 116 Patienten ist der Invasionslevel nicht vermerkt. Der Faktor Invasionslevel ist mit dem p-Wert 0,059 nicht signifikant.

Tabelle 31: Vergleich des Parameters Invasionslevel ab Eintritt in Stadium IV < 36 / ≥ 36 Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo (insg. 1732)</b>	<b>≥ 36 Mo (insg. 285)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Invasionslevel</b>	II	50 (3,4 %)	6 (2,6 %)	0,059
	III	260 (17,5 %)	40 (17,3 %)	
	IV	768 (51,7 %)	105 (45,5 %)	
	V	131 (8,8 %)	18 (7,8 %)	
Fehlend und Okkulte		523	116	

### 3.6.2.7 Ulzeration

In jeweils beiden Gruppen sind mehr Patienten, die keine Ulzerationen aufweisen. In der Gruppe < 36 Monate erscheint bei 41,8 % (n=620 / 2017) der

Patienten keine Ulzeration. Dagegen treten bei 32,4 % (n=481 / 2017) der Patienten Ulzerationen auf. Zur Ulzeration wurden bei 631 Patienten keine Angaben gemacht. In der Gruppe  $\geq 36$  Monate erscheinen zu 46,8 % (n=104 / 2017) keine Ulzerationen. Bei 31,5 % (n=70 / 2017) konnten jedoch Ulzerationen festgestellt werden. Bei 111 Patienten sind die Ulzerationen nicht vermerkt. Der dazugehörige p-Wert von 0,273 zeigt keine Signifikanz.

Tabelle 32: Vergleich des Parameters Ulzeration ab Eintritt in Stadium IV < 36 /  $\geq 36$  Monat

Faktor		< 36 Mo (insg. 1732)	$\geq 36$ Mo (insg. 285)	p-Wert
<b>Ulzeration</b>	ja	481 (32,4 %)	70 (31,5 %)	0,273
	nein	620 (41,8 %)	104 (46,8 %)	
Fehlend und Okkulte		631	111	

### 3.6.2.8 Diagnosezeitraum

In der Nachbeobachtungszeit kleiner drei Jahre ab Eintritt in Stadium IV haben 50,0 % (n=866 / 2017) der Patienten ihre Diagnose in den Jahren 1991 bis 2006 erhalten. Zwischen 2007 und 2016 wurde bei 28,0 % (n=485 / 2017) der Patienten das maligne Melanom festgestellt. Die wenigsten Patienten haben in den Jahren 1968 bis 1990 ihre Erstdiagnose erhalten. Hier sind es 22,0 % (n=381 / 2017). In der Gruppe  $\geq 36$  Monate wurde bei 54,4 % (n=155 / 2017) der Patienten das maligne Melanom zwischen 1991 und 2006 diagnostiziert. Für den Diagnosezeitraum 2007 bis 2016 sind es insgesamt 31,6 % (n=90 / 2017) und für den Diagnosezeitraum 1968 bis 1990 14,0 % (n=40 / 2017). Der Faktor Diagnosezeitraum ist mit dem p-Wert 0,009 signifikant.

Tabelle 33: Vergleich des Parameters Diagnosezeitraum ab Eintritt in Stadium IV < 36 / ≥ 36 Monat

<b>Faktor</b>		<b>&lt; 36 Mo (insg. 1732)</b>	<b>≥ 36 Mo (insg. 285)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Diagnosezeitraum</b>	1968-1990	381 (22,0 %)	40 (14,0 %)	0,009
	1991-2006	866 (50,0 %)	155 (54,4 %)	
	2007-2016	485 (28,0 %)	90 (31,6 %)	

### 3.6.2.9 Art der Fernmetastasen

In der Gruppe < 36 Monate treten die Organmetastasen mit 86,9 % (n=1505 / 2017) am häufigsten auf. Mit 9,2 % (n=159 / 2017) und 3,9 % (n=68 / 2017) kommen die Lungenmetastasen und die Weichteil- und Lymphknotenfernmetastasen weitaus weniger vor. In der Gruppe ≥ 36 Monate erscheinen die Organmetastasen mit 69,8 % (n=199 / 2017) auch am meisten. Mit jeweils 15,1 % (n=43 / 2017) treten die Lungenmetastasen und die Weichteil- und Lymphknotenfernmetastasen auf. Dieser prognostische Faktor ist mit dem p-Wert < 0,0001 signifikant.

Tabelle 34: Vergleich des Parameters Art der Fernmetastasen ab Eintritt in Stadium IV < 36 / ≥ 36 Monat

Faktor	< 36 Mo (insg. 1732)	≥ 36 Mo (insg. 285)	p-Wert
<b>Art der Fernmetastasen</b>			< 0,0001
Weichteil-/ LK Fernmet.	68 (3,9 %)	43 (15,1 %)	
Lungenmet.	159 (9,2 %)	43 (15,1 %)	
Organmet.	1505 (86,9 %)	199 (69,8 %)	

### 3.7 Entscheidungsbaum

Mit dem Entscheidungsbaum werden Untergruppen der prognostischen Faktoren hierarchisch für das Stadium III und IV dargestellt. Die Untergruppen, die in den Entscheidungsbaum miteinfließen, werden aus den signifikanten Faktoren der Cox-Regressionsanalyse ausgewählt. Im Stadium III wurde der Rumpf als Lokalisation des Primarius, die Tumordicke > 4 mm und das ALM als histologischen Subtyp berücksichtigt. Das Prinzip des Entscheidungsbaumes basiert auf der Ja-/Nein-Entscheidung für oder gegen eine Untergruppe.

#### 3.7.1 Entscheidungsbaum für Stadium III

Für die Regression Tree Analysis im Stadium III werden 1866 Patienten als Kollektiv miteinbezogen. Aus dem unten dargestellten Entscheidungsbaum für das Stadium III lassen sich folgende fünf Gruppen bilden:

Gruppe 1: Tumordicke > 4 mm + ALM = nein + Rumpf = nein

Gruppe 2: Tumordicke > 4 mm + ALM = nein + Rumpf = ja

Gruppe 3: Tumordicke > 4 mm + ALM = ja

Gruppe 4: Tumordicke  $\leq 4$  mm + Rumpf = nein

Gruppe 5: Tumordicke  $\leq 4$  mm + Rumpf = ja

Für jede Gruppe wird in dem Entscheidungsbaum die jeweilige 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt. So besteht für den Pfad der Gruppe 1 eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 48,5 %. Dagegen haben Melanompatienten der Gruppe 2 eine 10-Jahres-Überlebensrate von nur 29,0 %. Patienten, die wie in der Gruppe 3, das ALM als histologischen Subtyp aufweisen, zeigen mit 18,4 % die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit in diesem Entscheidungsbaum. Deutlich bessere Überlebenschancen haben Melanompatienten mit einer Tumordicke  $\leq 4$  mm. Ist der Primärtumor nicht am Rumpf lokalisiert, wie in der Gruppe 4, besteht mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,6 % eine bessere Prognose, als bei Patienten, dessen Melanom am Rumpf vorkommt. Diese Gruppe 5 zeigt eine 10-Jahres-Überlebensrate von 44,6 %.

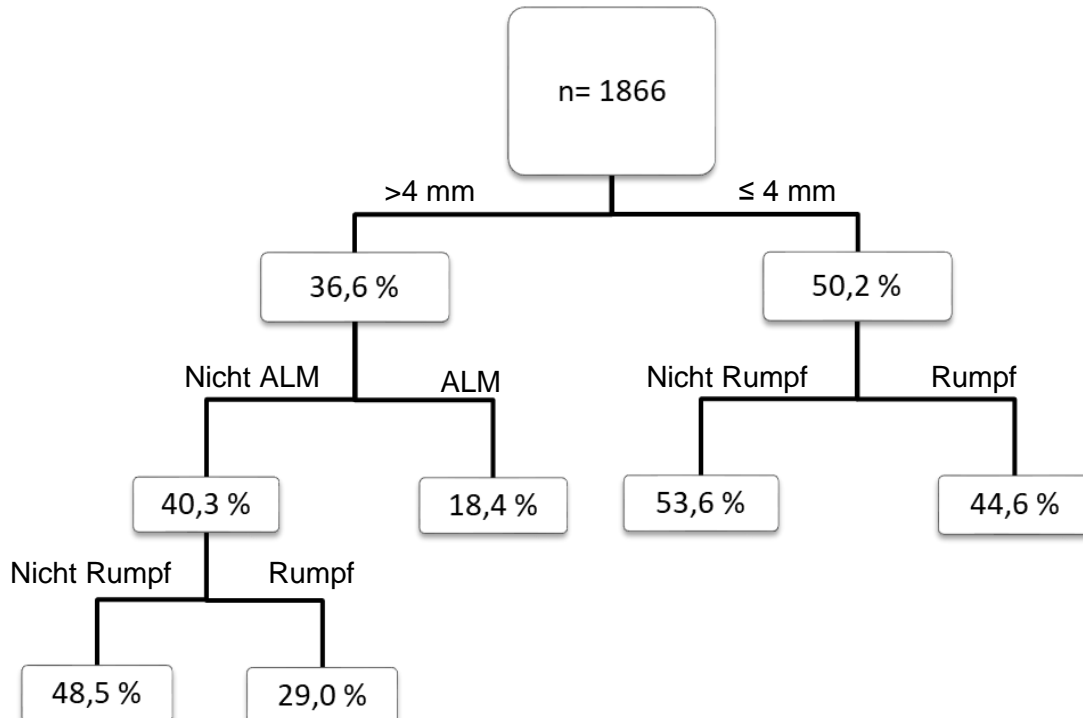


Abbildung 18: Entscheidungsbaum für Stadium III

### 3.7.2 Entscheidungsbaum für Stadium IV

In die Regression Tree Analysis des Stadium IV gehen insgesamt 2246 Patienten als Kollektiv mit ein. Im Entscheidungsbaum wurde die Art der Fernmetastasierung (M4 Klasse) dargestellt.

Im Stadium IV gibt es folgende Gruppen:

Gruppe 1: M1c = nein

Gruppe 2: M1c = ja

Stadium-IV-Patienten, bei denen keine Organmetastasen (M1c = nein) auftreten, haben mit 33,2 % eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate als Patienten, die Organmetastasen zeigen (M1c = ja). Diese Patientengruppe hat eine 10-Jahres-Überlebensrate von 7,2 %.

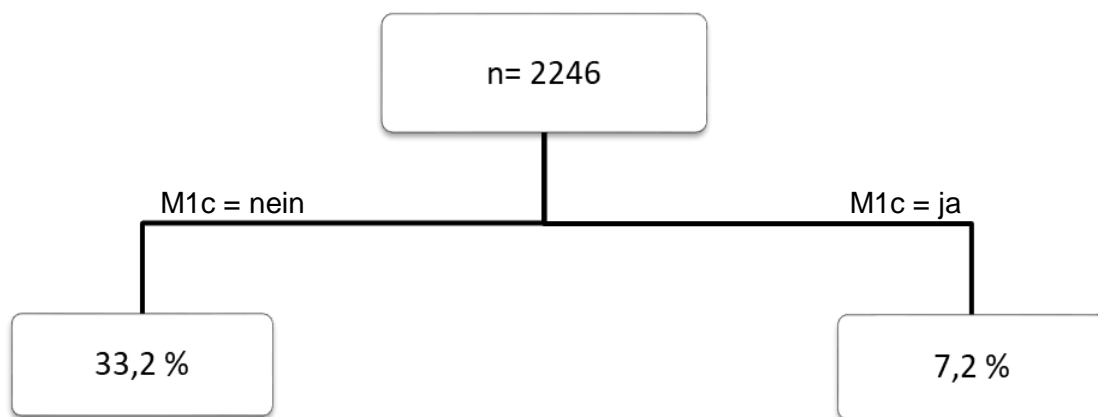


Abbildung 19: Entscheidungsbaum für Stadium IV



## **4 Diskussion**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prognostische Faktoren hinsichtlich dem melanomspezifischen Überleben im Stadium III und IV herauszustellen. Diese Analyse soll dazu dienen, die prognostischen Faktoren in diesen Stadien herauszuarbeiten, die es erlauben, Risikogruppen zu bilden.

### **4.1 Kollektivcharakterisierung im Stadium III und IV**

#### **4.1.1 Geschlecht- und Altersverteilung**

Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektiv von 3477 Patienten zeigt mit 54,2 % Männern und 45,8 % Frauen im Stadium III und 57,2 % Männern und 42,8 % Frauen im Stadium IV eine ähnliche Aufteilung mit jeweils einem höheren Männeranteil. In der Literatur wird diese erhöhte Anzahl an Männern im Patientenkollektiv mit einem Verhältnis von 475:540 zugunsten der Männer untermauert (Verver et al., 2018).

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose im Stadium III ist mit 57,5 Jahren unwesentlich älter als im Stadium IV mit 56,9 Jahren. Die Mehrheit der Patienten bei denen eine Malignität diagnostiziert wurde, ist älter. Daraus lässt sich schließen, dass die Mehrzahl der Krebsüberlebenden und auch der Todesfälle in der zweiten Lebenshälfte angekommen sind. Allerdings sind ältere Patienten in Studien unterrepräsentiert. Folglich basieren die Behandlungskonzepte älterer Patienten auf den Daten jüngerer Probanden (Hurria et al., 2015).

#### **4.1.2 Krankheitsverlauf**

In der zugrundeliegenden Arbeit gibt es folgende fünf verschiedene Krankheitsverläufe:

1. Primärtumor (→ Stad. I / II) → Stad. III → Stad. IV

2. Primärtumor (→ Stad. I / II) → Stad. III
3. Primärtumor (→ Stad. I / II) → Stad. IV
4. Stad. III → Stad. IV
5. Stad. IV

In der Studie von Gassenmaier et al. hat sich gezeigt, dass die Art der aufeinanderfolgenden Stadien im Krankheitsverlauf hinsichtlich dem Überleben keine Rolle spielt. Im Vergleich zwischen der Gruppe, die von Beginn an zum Stadium IV zählte und der Gruppe, die erst in Stadium III eintrat und anschließend dem Stadium IV angehörte, gab es in der univariaten Analyse keinen signifikanten Unterschied im melanomspezifischen Überleben. In der Analyse von Gassenmaier et al. betrug das mediane fernmetastasenfreie Überleben 35 Monate für Patienten, die erst nach Stadium III dem Stadium IV angehörten, und 36 Monate für Patienten mit direkter Progression in Stadium IV. Das mediane Gesamtüberleben betrug 56 Monate für Patienten, die von Stadium III in Stadium IV übergegangen sind und 59 Monate für Patienten, die direkt zum Stadium IV zählten. Signifikante Unterschiede gab es zwischen diesen beiden Gruppen bei der Lokalisation (TANS (= Thorax, Arm, Nacken, Kopfhaut) versus Nicht-TANS-Region) und der Tumordicke, während Geschlecht, Alter, histologischer Subtyp, Ulzeration und Tumorlast der Fernerkrankung sich nicht zwischen den beiden Gruppen unterschieden (Gassenmaier et al., 2017). Die Studie von Garbe et al. bestätigt, dass die TANS-Regionen mit einer höheren Sterblichkeitsrate einhergehen, verglichen mit den Nicht-TANS-Regionen, für die ein niedrigeres Risiko besteht (Garbe et al., 1995b). Allerdings ist die Lokalisation in der vorliegenden Arbeit ein signifikant unabhängiger prognostischer Faktor. Hier bestehen signifikant im Stadium III für die oberen Extremitäten und den Kopf-/Halsbereich die besten Überlebenschancen und für den Rumpf die schlechteste Prognose. Im Stadium IV ist es ähnlich.

## **4.2 Überlebensanalysen und prognostische Faktoren nach Eintritt in Stadium III / IV**

### **4.2.1 Geschlecht- und Altersverteilung**

In der vorliegenden Arbeit errechnete sich für Männer im Stadium III mit 44,4 % und im Stadium IV mit 9,1 % eine signifikant schlechtere 10-Jahres-Überlebensrate als für Frauen mit 51,8 % und 14,1 %. In der multivariaten Analyse wird diese Tendenz mit einem signifikanten p-Wert von 0,009 bestätigt. Die Studie von Masback et al. unterstreicht, dass das weibliche Geschlecht mit einer besseren Überlebensrate assoziiert ist und somit die Frauen ein verbessertes melanomspezifisches Überleben aufweisen (Brand et al., 1997, Masback et al., 2001). In einer Analyse wurde gezeigt, dass eine verlängerte Überlebensdauer von 2 Jahren oder sogar länger bei Patienten mit einem disseminierten Melanom unter anderem vom Geschlecht abhängig ist (Brand et al., 1997). Männliches Geschlecht erhöht unabhängig das Risiko, an einem dünnen invasiven Melanom zu sterben (Green et al., 2012). Allerdings wurde festgestellt, dass Frauen häufiger Rezidive entwickeln als Männer (McCarthy et al., 1996). Im Gegensatz dazu beschrieb Balch et al., dass das Geschlecht und das Patientenalter nur indirekt bzw. keinen Einfluss auf die Überlebensrate haben (Balch et al., 1978).

Hinsichtlich der 10-Jahres-Überlebensrate ist das Alter bei Erstdiagnose in beiden Stadien kein signifikanter prognostischer Faktor. Dies steht kontrovers zu der Studie von Balch et al., der das Patientenalter als einen unabhängigen, überlebensbeeinflussenden Faktor im Stadium III beschreibt (Balch et al., 2010). Auch das Krankheitsfortschreiten wird signifikant durch das Patientenalter (älter als 60 Jahre) begünstigt (Sim et al., 1978). Es gilt: Je älter der Patient ist, desto kürzeres melanomspezifisches Überleben wird prognostiziert (Masback et al., 2001). Zudem sind das Patientenalter und der Zeitpunkt der Primärdiagnose wichtige Faktoren für die Entwicklung neuer Primärtumoren (Turner et al., 2011). In einer multivariaten Analyse von 1571 Studienpatienten wurden das Alter  $\geq 60$  Jahre (Hazard Ratio (HR) = 1,294;  $p = 0,0017$ ) und männliches Geschlecht (HR = 1,507;  $p = 0,004$ ) als zwei von vier

signifikanten Faktoren identifiziert, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Lee et al., 2008).

#### **4.2.2 Lokalisation**

Für die Stadien III und IV ist die Lokalisation in der Methode nach Kaplan-Meier ein hochsignifikanter prognostischer Faktor, was auch durch andere Forschungen unterlegt wird (Garbe et al., 1995b, van Akkooi et al., 2007). Im Stadium III ist die Lokalisation zusätzlich auch in der Cox-Regressionsanalyse signifikant. Die höchsten 10-Jahres-Überlebensraten wurden im Stadium III für die oberen Extremitäten (63,0 %) und den Kopf- und Halsbereich (50,6 %) berechnet. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass die untere Extremität mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall von 1,488 eine bessere Prognose hat als der Kopf- und Halsbereich (95 % CI: 1,776). Bei Stadium-IV-Patienten sinken die höchsten 10-Jahres-Überlebensraten auf 13,6 % für die unteren Extremitäten und 12,9 % für den Kopf-Halsbereich. Aus der Literatur hervorgehend, zeigt eine multivariate Analyse, dass mit den Extremitäten als Lokalisation eine verbesserte Überlebensrate einhergeht (95 % CI 0,7-0,9) (Masback et al., 2001). Bestimmte Lokalisationen, wie die Kopfhaut oder der Nacken, erhöhen unabhängig das Mortalitätsrisiko (Green et al., 2012). In der Studie von Gassenmaier et al. konnten signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen der TANS-Region und der Nicht-TANS-Region der Patienten, die zunächst zu Stadium III zählten und anschließend in Stadium IV übergegangen sind, und der Patientengruppe, die von Beginn an dem Stadium IV angehörten, nachgewiesen werden (Gassenmaier et al., 2017). Die TANS-Regionen als Lokalisation des Melanoms stehen mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko im Zusammenhang, während der untere Rumpf, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß, Unterarme, Hände und Gesicht als anatomische Lokalisationen ein niedrigeres Risiko aufweisen (Garbe et al., 1995b). Zudem wurde festgestellt, dass die Lokalisation des Melanoms der einzige signifikante Risikofaktor für den initialen Metastasierungsweg darstellt und die primäre lymphatische oder hämatogene Ausbreitung von der Melanomlokalisierung

abhängig ist. Die Metastasierung auf dem lymphatischen Weg wird durch Lokalisationen, die einen genau definierten Lymphabfluss haben, wie die Extremitäten, erleichtert und durch Körperstellen mit mehrdeutigen Lymphabfluss zu denen der Kopf, der Hals und der Rumpf (TANS-Region) zählen, erschwert (Gassenmaier et al., 2017).

#### **4.2.3 Tumordicke**

Die Tumordicke ist im Stadium III sowohl in der multivariaten als auch in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter prognostischer Faktor ( $p < 0,0001$ ). Im Stadium IV dagegen spielt die Tumordicke hinsichtlich der Prognose keine Rolle. In vielen klinischen Studien wurde belegt, dass die Tumordicke der wichtigste prognostische Faktor ist (Ge et al., 2016, McCarthy et al., 1996, Thompson et al., 2011). Gassenmaier et al. identifizierte die Tumordicke als einen starken prognostischen Faktor im Stadium III und nach Eigentler et al. sollte hauptsächlich die Tumordicke und nicht die Ulzeration in Betracht gezogen werden, um die Prognose im Stadium III einschätzen zu können (Eigentler et al., 2004). In einer multivariaten Analyse wurde nachgewiesen, dass die Kombination von Tumordicke und Invasionsgrad ab einer Tumordicke  $> 1$  mm prognostisch weniger signifikant ist als die alleinige Beurteilung der Breslow-Dicke (Buttner et al., 1995). Das Expertengremium der 8. Ausgabe der AJCC stellte die Hypothese auf, dass die Tumordicke, der Ulzerationsstatus und die Anzahl der tumorinfiltrierten Lymphknoten mit einbezogen werden müssen, um prognostisch eine Aussage über das melanomspezifische Überleben treffen zu können (Gershenwald et al., 2017). Kontrovers dazu stehen frühere Analysen, die neben der Tumordicke, die Ulzeration, den Invasionslevel nach Clark oder auch die Mitoserate als aussagekräftigste prognostische Faktoren für das melanomspezifische Überleben ansehen (Balch et al., 2001, In 't Hout et al., 2012, Scolyer et al., 2003). In der Studie von Gassenmaier et al. hatten Patienten mit einer Tumordicke von 0,8-1,0 mm ein relatives Risiko von 1,4 am Melanom zu sterben und ein Risiko von bis zu 3,3 bei einer Tumordicke  $> 4,0$  mm (Gassenmaier et al., 2017). Buttner et al.

beschrieb einen linearen Zusammenhang zwischen der Tumordicke und dem relativen melanombedingten Todesrisiko bis zu einer Tumordicke von 6 mm (Buttner et al., 1995). Dies passt zu den Ergebnissen dieser Arbeit im Stadium III: Mit zunehmender Tumordicke sinken die 10-Jahres-Überlebensraten. Im Bundesstaat Queensland betrug die 20-Jahres-Überlebensrate für dünne Melanome 96 %. (Green et al., 2012). Wiederum wird die Prognose für Patienten mit dicken Melanomen als nüchtern angesehen (Ferrone et al., 2002). Grund hierfür könnte die mit steigender Tumordicke signifikant einhergehende SN-Tumorlast sein (van Akkooi et al., 2008). Allerdings leben einige Patienten mit dicken Melanomen sehr viel länger als vermutet (McCarthy et al., 1996).

Die exakte Messung der Tumordicke hat eine wichtige Bedeutung für das Staging. In der Studie von Ge et al. wurde herausgefunden, dass Ungenauigkeiten in der Tumordickenmessung bestehen, die auf das Nichtbefolgen von Richtlinien für die Tumordickenmessung und auf das verzerrte Aufrunden der Endziffern zurückzuführen sind. Aufgrund dessen wurde in der 8. Ausgabe der AJCC die Angabe der Dickenmessung von 0,01 mm auf 0,1 mm geändert, um so Ungenauigkeiten vorzubeugen (Gershenwald et al., 2017). Deshalb ist es von Bedeutung, dass die Pathologen über diese Tatsache und die Notwendigkeit von Okularmikrometern aufgeklärt werden. Auch die Ärzte müssen auf diese Fehlerhaftigkeit hingewiesen werden, um dies in ihren Behandlungskonzepten berücksichtigen zu können (Ge et al., 2016).

#### **4.2.4 Histologischer Subtyp**

Der histologische Subtyp ist wie die Tumordicke ein wichtiger prognostischer Faktor im Stadium III in der Methode nach Kaplan-Meier ( $p < 0,0001$ ) und in der Cox-Regressionsanalyse ( $p = 0,018$ ). Im Stadium IV ist dieser Parameter nicht signifikant. Die schlechtesten 10-Jahres-Überlebensraten im Stadium III werden in dieser Arbeit für das akrolentiginöse Melanom (35,2 %) und das noduläre Melanom (41,6 %) beschrieben, die auch unabhängig voneinander das Mortalitätsrisiko bei einem dünnen invasiven Melanom erhöhen (Green et al.,

2012). In weiteren Studien wird bestätigt, dass der histologische Subtyp ein prognostischer Faktor für das melanomspezifische Überleben (relatives Risiko = 2,30) ist und vor allem das noduläre Melanom mit einer schlechteren Prognose (95 % CI 1,3-1,6) assoziiert wird (Averbook et al., 2002, Masback et al., 2001). Der histologische Subtyp scheint aber die Art der Metastasierung, d.h. eine initiale lymphatische oder eine initiale hämatogene Metastasierung nicht zu beeinflussen (Gassenmaier et al., 2017).

#### **4.2.5 Invasionslevel**

Der Invasionslevel nach Clark ist in der vorliegenden Arbeit in beiden Stadien nicht signifikant, was Thompson et al. in seiner Studie belegt ( $p = 0,37$ ) (Thompson et al., 2011). Allerdings steht diese Aussage im Widerspruch mit den Ergebnissen früherer Analysen. So hat das steigende Ausmaß des Invasionslevels eine signifikante Auswirkung auf dünne Melanome, die  $\leq 1$  mm sind, sowie auf die Krankheitsprogression, weshalb dieser Parameter mit einem kürzeren Überleben verbunden ist (Balch et al., 2001, Sim et al., 1978, Masback et al., 2001, Green et al., 2012). Jedoch ist der Invasionslevel als prognostischer Faktor der Tumordicke bei Präsenz von Lymphknoten- und Fernmetastasen unterlegen (Balch et al., 1978, Scolyer et al., 2003). Trotz allem empfiehlt das Melanom-Expertengremium zusätzlich zur Tumordicke, Ulzeration und Mitoserate, den Invasionslevel routinemäßig zu erfassen (Gershenwald et al., 2017).

#### **4.2.6 Ulzeration**

Die Ulzeration ist im Stadium III in der Methode nach Kaplan-Meier ( $p < 0,0001$ ) und in der Cox-Regressionsanalyse ( $p = 0,014$ ) ein signifikanter prognostischer Faktor. Dagegen spielt die Ulzeration im Stadium IV keine Rolle in der zugrundeliegenden Arbeit. In einem Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier zwischen einem ulzerierten und einem

nicht-ulzerierten kutanen Melanom wurde festgestellt, dass sich die Ulzeration signifikant schlechter auf die Tumordicken von 1,01 bis 2,00 mm und 2,01 bis 4,00 mm (jeweils  $p < 0,0001$ ) auswirkt, während dieser Parameter bei einer Tumordicke von  $\leq 1$  mm oder  $> 4$  mm nicht signifikant ist ( $p = 0,0699$ ) (Eigentler et al., 2004). Dagegen erläutert Gershenwald et al., dass das melanomspezifische Überleben eines ulzerierten Melanoms in etwa der eines nicht-ulzerierten Melanoms in der nächst höheren Tumordickenstufe entspricht (Gershenwald et al., 2017). Fest steht, dass mit dem Auftreten einer Ulzeration sich die Prognose verschlechtert. So beträgt bei einem ulzerierten Melanom mit einer Tumordicke von  $\leq 1$  mm die 10-Jahres-Überlebensrate nur noch 83 %, verglichen mit einer Überlebenschance von 92,3 % beim nicht-ulzerierten Melanom (McKinnon et al., 2003). Ähnliche Werte berichtet In't Hout et al. mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 77,6 % für ulzerierte Melanome und 91,3 % für nicht-ulzerierte Melanome. Weiterhin sinkt mit dem Ausmaß der Ulzeration die 5-Jahres-Überlebensrate von 82,7 % bei minimal oder mäßig ulzerierten Melanomen auf 59,3 % bei stark ulzerierten Melanomen (In 't Hout et al., 2012). Allerdings ist die Breite der Ulzeration und nicht die Tiefe entscheidend für das Überleben (Balch et al., 1980). Deshalb ist das genaue Ausmaß der Ulzeration, gemessen als Durchmesser oder als Prozentsatz der Tumorbreite, wichtiger als das bloße Vorhandensein der Ulzeration, da es relevante prognostische Informationen liefert, welche Auswirkungen auf Staging, Prognose und Behandlungsmanagement haben (In 't Hout et al., 2012). Allerdings wird bei der Stagingklassifikation nur berücksichtigt, ob Ulzerationen vorhanden sind oder nicht. Weitere Analysen bestätigen das kürzere Überleben mit dem Erscheinen einer Ulzeration (Balch et al., 1978, Masback et al., 2001, van Akkooi et al., 2007). In der Literatur wird beschrieben, dass die Tumordicke und die Ulzeration die stärksten prognostischen Faktoren im Hinblick auf das melanomspezifische Überleben sind, wobei die Tumordicke im Vordergrund stehen sollte (Averbook et al., 2002, Balch et al., 2001, Eigentler et al., 2004, Scolyer et al., 2003). Balch et al. zählten zusätzlich zu den oben genannten Faktoren die Mitoserate zu den drei stärksten prognostischen Faktoren (Balch et al., 2009). Eine weitere Hypothese ist, dass das Stadium und die Ulzeration



des Primärtumors wichtige prognostische Faktoren darstellen (Eggermont et al., 2012). Dies wird jedoch in der neuen AJCC Klassifikation von 2017 nicht mehr berücksichtigt.

Hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten wurde festgestellt, dass lediglich Patienten mit einer Ulzeration und Patienten, die dem Stadium IIb / III-N1 angehören, von einer Behandlung mit IFN profitieren (Eggermont et al., 2012, Ives et al., 2017, Verver et al., 2018). Die Meta-Analyse der EORTC bestätigt, dass das Tumorstadium und die Ulzeration die aussagekräftigsten Faktoren sind, ob eine adjuvante Therapie mit IFN / PEG-IFN erfolgsversprechend ist oder nicht (Eggermont et al., 2016b, Eggermont et al., 2012). Mit einer IFN- $\alpha$  Therapie verbessern sich die 5- und 10-Jahresüberlebensraten um 3,0 % bzw. 2,8 % und erhöhen somit die Gesamtüberlebensrate signifikant ( $p = 0,003$ ). Außerdem zeigt diese Meta-Analyse, dass eine adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$  das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln, signifikant reduziert (Ives et al., 2017).

#### **4.2.7 Mitoserate**

Die Definition der Mitoserate lautet: Anzahl der Mitosen pro Quadratmillimeter im invasiven Tumorbereich (Gershenwald et al., 2017). Eine Reihe von Studien besagte, dass nach der Tumordicke die Tumor-Mitoserate (TMR) an zweiter Stelle der wichtigsten prognostischen Faktoren steht (Azzola et al., 2003, Scolyer et al., 2003, Thompson et al., 2011). In der 8. Ausgabe der AJCC wird die Mitoserate in der T-Kategorie jedoch nicht mehr mit einbezogen. Trotzdem ist die Mitoserate in der neuen AJCC-Version bei primären Melanomen mit einem signifikant abnehmenden melanomspezifischen Überleben verbunden. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 99 % und 97 % bei Patienten mit einem Primärtumor mit  $< 1$  Mitose pro  $\text{mm}^2$  bzw. 84 % und 77 % bei Patienten mit Primärtumoren mit  $\geq 11$  Mitosen pro  $\text{mm}^2$  ( $p < 0,001$ ) (Gershenwald et al., 2017). Ähnliche Werte wurden in einer anderen Analyse, die auf der 7. Ausgabe der AJCC basiert, gezeigt. Bei 0 Mitosen pro  $\text{mm}^2$  betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 93 % und ging bei  $\geq 20$  Mitosen pro  $\text{mm}^2$

auf 48 % zurück (Thompson et al., 2011). Weiterhin wird eine hohe Mitoserate mit einem erhöhten Risiko für Sentinel-Lymphknoten-Metastasen assoziiert. Da die Mitoserate immer noch einen wichtigen prognostischen Wert hat, empfiehlt das AJCC-Expertengremium trotz Nichtbeachtung in der 8. Ausgabe die Mitoserate für die Primärtumore weiterhin mit zu erfassen (Gershenwald et al., 2017). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Tumormitoserate lediglich ein wichtiger prognostischer Faktor für nicht-metastasierende Melanome darstellt (Evans et al., 2018).

#### **4.2.8 Diagnosezeiträume**

Sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV sind die in dieser Analyse festgelegten Erstdiagnosezeiträume des malignen Melanoms in der univariaten (jeweils  $p < 0,0001$ ) und multivariaten Methode (jeweils  $p < 0,0001$ ) hochsignifikant. Dabei gilt: Je aktueller der Erstdiagnosezeitpunkt ist, desto besser die 10-Jahres-Überlebensrate, wobei im Stadium III die Überlebenschancen um den Faktor 3,0-6,2 höher sind als im Stadium IV. Diese bessere Prognose für Patienten mit einem aktuelleren Diagnosezeitpunkt vermag mit den neuen Therapieoptionen des 21. Jahrhunderts zusammenhängen, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

#### **4.2.9 Neue Therapieoptionen**

Mit der Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und der BRAF/MEK-Inhibitoren hat sich die Prognose für Melanompatienten im Stadium IV signifikant verbessert. Es wurden zahlreiche klinische Analysen durchgeführt, um das Potenzial dieser neuen Therapiemöglichkeiten für adjuvante Therapien im Stadium III zu untersuchen (Verver et al., 2018). Eggermont et al. stellte fest, dass der Immun-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab bei einer Dosis von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei vollständig resezierten Melanom im Stadium III im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe ein signifikant verlängertes rezidivfreies

Gesamt- und fernmetastasenfreies Überleben zeigte. Bei einem Follow-up von 5 Jahren wies die Ipilimumab-Gruppe eine Gesamtüberlebensrate von 65,4 % auf, verglichen mit 54,5 % in der Placebo-Gruppe (Eggermont et al., 2016a). Jedoch ist es vorstellbar, dass das Ipilimumab durch Nivolumab ersetzt wird, da die adjuvante Therapie mit Nivolumab bei resezierten Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben und weniger Nebenwirkungen aufwies als bei einer adjuvanten Therapie mit Ipilimumab (Weber et al., 2017). Im Gegensatz dazu beschreibt Das et al., dass eine Kombinationstherapie aus CTLA-4-Inhibitoren und PD1-Antikörpern Tumorwachstum drastisch eindämmen (Das et al., 2015). Außerdem haben Long et al. berichtet, dass die adjuvante Kombinationstherapie, bestehend aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib, bei Melanompatienten im Stadium III mit BRAF V600E- oder V600K-Mutationen ein signifikant geringeres Risiko für Rezidive als die Placebo-Gruppe hat. Die 3-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug in der Kombinationsgruppe 50 % und in der Placebo-Gruppe 39 % (Long et al., 2017). Das progressionsfreie Überleben ist durch die Kombinationstherapie signifikant verbessert (Flaherty et al., 2012). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass vor allem ulzerierte Primärerkrankungen von einer adjuvanten Therapie mit IFN profitieren (Verver et al., 2018). In Zukunft soll aber das IFN nur in Ländern, die keinen Zugriff zu dieser neuen Medikation haben, verwendet werden (Eggermont und Dummer, 2017). Durch diese neuen Therapieoptionen konnte das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium von 9 Monate vor 2011 auf nun mindestens 2 Jahre signifikant verbessert werden (Luke et al., 2017, Ugurel et al., 2017).

Allerdings ist es umstritten, welche Patienten eine adjuvante Therapie erhalten sollen. So wird diskutiert, ob es die Patienten im Stadium IIIA-N1a mit > 1,0 mm SN-Tumorlast, im Stadium IIIA-N2a oder im Stadium IIIB, gemäß der 7. AJCC-Ausgabe, sind. Falls Patienten im Stadium IIIA-N1a mit > 1,0 mm SN-Tumorlast für eine adjuvante Therapie zugelassen werden, hat dies keine Konsequenzen für das Nicht-Durchführen der CLND, da dadurch keinerlei Informationen verloren gehen. Wenn das Stadium IIIC (gemäß 7. AJCC-Ausgabe) die Grenze

für eine adjuvante Therapie darstellt, hätte das Weglassen der CLND Folgen für ca. 6 % der Patienten, die vom Stadium IIIA / IIIB auf IIIC hochgestuft werden (Verver et al., 2018). Die 8. Ausgabe der AJCC macht diese Diskussion noch schwieriger, weshalb Grob et al. vorschlägt, sich an die Kriterien der 7. Version der AJCC für das Stadium III zu halten, um Fehlern bei der Interpretation von Studienergebnissen vorzubeugen (Grob et al., 2018). Eine Einteilung in risikoarme, mittelschwere und risikoreiche Patientengruppen könnte in naher Zukunft die Anwendung von adjuvanten Therapien im Klinikalltag begleiten (Verver et al., 2018).

#### **4.2.10 Art der Fernmetastasen**

Zusätzlich ist im Stadium IV die Art der Fernmetastasierung ein hochsignifikanter prognostischer Faktor ( $p < 0,0001$ ) in der multivariaten und univariaten Methode. Im Entscheidungsbaum zeigt sich, dass bei Stadium-IV-Patienten, bei denen keine Organmetastasen vorliegen, die 10-Jahres-Überlebensrate mit 33,2 % wesentlich höher ist als bei Stadium-IV-Patienten, die Organmetastasen aufweisen (7,2 %). In der Literatur wird beschrieben, dass generell die nicht-viszerale Metastasen mit einem günstigeren Überleben verbunden sind als die viszerale Metastasen (Balch et al., 2001). Weiterhin beschleunigen Hirnmetastasen den Krankheitsverlauf (Ascierto et al., 2012). Haut- und Lymphknotenmetastasen haben die beste Überlebensrate (Median 35,1 Monate) (Essner et al., 2004).

#### **4.3 Entscheidungsbaum**

Die Cox-Regressionsanalyse ist ein wichtiges Verfahren für die Auswertung klinischer Daten. Um Gruppen zu definieren, die ein höheres Risiko für Rezidive und tumorbedingten Tod haben, wurde die Regressionsbaumanalyse angewandt. Der Entscheidungsbaum kann zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden (Averbook et al., 2002).

Im Stadium III konnte in der zugrundeliegenden Arbeit für den Pfad Tumordicke > 4 mm + ALM = nein und für den Pfad Tumordicke > 4 mm + ALM = ja die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 40,3 % bzw. 18,4 % berechnet werden. In einer Studie wurden die Melanome mit einer Tumordicke  $\leq 1,0$  mm analysiert und die 10-Jahres-Überlebensraten von 80,9 % und 92,0% für die Pfade  $\geq 0,75$  mm, männlich, ALM und  $\geq 0,75$  mm, männlich, kein ALM errechnet. Weiterhin bestehen in dieser Studie für die Kombinationen  $\leq 0,75$  mm,  $\geq 60$  Jahre, Rumpf und  $\leq 0,75$  mm,  $\geq 60$  Jahre, kein Rumpf die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 93,3 % und 95,8 % (Leiter et al., 2004a). In der vorliegenden Arbeit sinken entsprechend die 10-Jahres-Überlebenschancen auf 53,6 % und 44,6 % für die Pfade < 4mm, Rumpf = nein und < 4 mm, Rumpf = ja. Der Vergleich dieser Studienergebnisse zeigt, dass die Tumordicke ein entscheidender prognostischer Faktor hinsichtlich des melanomspezifischen Überlebens ist, da mit steigender Tumordicke sich die Prognose erheblich verschlechtert.

#### **4.4 Neue AJCC**

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit basieren auf der 7. Auflage der AJCC. Im Januar 2018 ist die 8. Auflage der AJCC in Kraft getreten. In der 8. Ausgabe reichen die 5-Jahres-Überlebensraten von 93 % für das Stadium IIIA bis zu 32 % für das Stadium IIID und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 69 % im Stadium III. Im Vergleich waren die 5-Jahres-Überlebensraten in der 7. Ausgabe 78 %, 59 % bzw. 40 % für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC (Gershenwald et al., 2017). Diese ähneln den 5-Jahresüberlebensraten der vorliegenden Studie, die sich zwischen 42,6 % und 74,1 % im Stadium III befinden. Die dazugehörigen 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen zwischen 35,2 % und 63,0 %. Obwohl in der 8. AJCC-Ausgabe die N-Kategorie einen wichtigen Faktor für das melanomspezifische Überleben darstellt, spricht das Expertengremium die Empfehlung aus, dass zusätzlich Tumordicke, Ulzeration und die Anzahl der beteiligten Lymphknoten, ob klinisch nachgewiesen oder klinisch okkult, sowie

die Beteiligung von Mikrosatelliten-, Satelliten- und / oder In-Transit-Metastasen aufgezeichnet werden sollten (Gershenwald et al., 2017). Dies passt zur vorliegenden Studie, die ebenfalls die Tumordicke und die Ulzeration als entscheidende prognostische Faktoren im Stadium III bestimmt hat. Im Gegensatz dazu haben diese Parameter im Stadium IV keinen signifikanten Wert in dieser Arbeit.

#### **4.5 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Lymphknotendisektion**

Patienten, bei denen die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie positiv ausfiel, wurde eine vollständige Lymphknotendisektion empfohlen. Dies war bis vor kurzem Standard bei Stadium-III-Patienten (Morton und Cochran, 2004, Morton et al., 2014). Allerdings ist eine positive Wirkung der Lymphknotendisektion und somit eine bessere Prognose diskussionswürdig, da die Fernmetastasen primär durch eine hämatogene Streuung vom Primärtumor entstehen können und nicht von den regionären Lymphnotenmetastasen abstammen. Daraus schließt, dass es relativ unwahrscheinlich ist, dass CLND und SLNB die Entstehung von Fernmetastasen verhindern und somit das Überleben verlängern (Faries et al., 2017, Gassenmaier et al., 2017, Leiter et al., 2016).

Bei Sentinel-Node-positiven Patienten im Stadium IIIA / IIIB variieren die 5-Jahres-Überlebensraten von 90 % bis 40 %, was vor allem auf die Anzahl der positiven Lymphknoten, die durch die CLND identifiziert wurden, begründet wird (Eggermont und Dummer, 2017). Nach einem Follow-up von drei Jahren betrug in einer Studie das fernmetastasenfreie Überleben in der Beobachtungsgruppe 77,0 % und in der Lymphknotendisektionsgruppe 74,9 %. Aufgrund diesem Ergebnis sollte eine vollständige Lymphknotendisektion bei Melanomen mit Lymphknotenmikrometastasen mit einem Durchmesser bis 1 mm nicht durchgeführt werden (Leiter et al., 2016). Des Weiteren wurde gezeigt, dass Patienten mit einer subkapsulären Metastasenausbreitung nicht von der CLND profitieren (Dewar et al., 2004, van der Ploeg et al., 2011). Allerdings geht durch das Weglassen der CLND die Information verloren, wie viele Non-Sentinel

Nodes in dieser Region befallen sind (Eggermont und Dummer, 2017, Morton et al., 2014, Ulmer et al., 2018). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit einer minimalen Tumorbelastung (SUB-Mikrometastase < 0,1 mm) die gleiche Prognose wie Sentinel-Node-negative Patienten haben und somit ihnen eine CLND erspart bleiben kann (van Akkooi et al., 2008, van der Ploeg et al., 2013). Die 5- Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug in einer Analyse 100 %, 63 % und 35 % für die SN-Tumorlast < 0,1 mm, 0,1-1,0 mm und > 1,0 mm. In einer multivariaten Analyse war die SN-Tumorlast der wichtigste prognostische Faktor für die Gesamtüberlebensrate (p = 0,03) (Ferrone et al., 2002, van Akkooi et al., 2006). Allerdings wird dieser Faktor weder in der 7. noch in der 8. Ausgabe der AJCC berücksichtigt (Verver et al., 2018). Weiterhin waren der Durchmesser des größten Lymphknotentumors und das Gesamtvolumen des Lymphknotentumors signifikante Faktoren für ein Rezidiv (Ranieri et al., 2002). In Laboruntersuchungen wurde bewiesen, dass die Lymphknotenfilterstationen nicht vollständig wirksam sind und dass lymphatische und lympho-venöse Shunts bestehen, die die regionalen Lymphknoten umgehen und somit eine hämatogene und eine lymphatische Ausbreitung ermöglichen. Sowohl die Anzahl der Lymphknotenmetastasen als auch deren zeitliches Auftreten sind wichtige Indikatoren für die Aggressivität des jeweiligen Melanoms und schlussendlich für das Überleben (Cady, 1984). Letztendlich verbessert die Lymphadenektomie das Gesamtüberleben bei soliden Tumoren nicht, sodass die Beobachtung eine Alternative ist (Gervasoni et al., 2007, Kingham et al., 2010). Mögliche Indikationen für eine CLND stellen lediglich das Staging, die Prognose und die regionale Kontrolle dar (Gervasoni et al., 2007).

#### **4.6 Stadium III**

Das Stadium III ist im Vergleich zu den Primärtumorstadien mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer hohen Rezidivrate verbunden (Romano et al., 2010). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten reichen in der Studie von Balch et al. von 43 % bis 67 %, was weitestgehend den 5-Jahres-Überlebensraten der

vorliegenden Analyse, die zwischen 42,6 % und 74,1 % liegen, entspricht (Balch et al., 2010). Mit 970 Patienten sind insgesamt rund 40 % aller Stadium-III-Patienten am malignen Melanom verstorben. Die extranodale Ausbreitung (ENS) ist ein ungünstiger prognostischer Faktor im Stadium III, der mit einem melanomspezifischen Überleben von 56,4 Monaten bei ENS, verglichen mit 175,2 Monaten bei Nicht-ENS, assoziiert ist (Crookes et al., 2017).

#### **4.7 Stadium IV**

Sobald das Melanom Fernmetastasen entwickelt, ist die Prognose in der Regel schlecht und das Gesamtüberleben betrug lange 6 bis 8 Monate (Brand et al., 1997, Gimotty et al., 2007, Wong und Hynes, 2006). Dies wird durch die hohe Mortalitätsrate von 80,7 % der Stadium-IV-Patienten in dieser Analyse belegt. Die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 11,9 %, 6,7 % bzw. 4,7 % (Brand et al., 1997). In der zugrundeliegenden Studie liegen die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 7,0 % und 41,9 %. Im Stadium IV erwiesen sich weitere Faktoren von prognostischer Wichtigkeit. So zeigte sich in einer multivariaten Analyse, dass die Serum-Laktat-Dehydrogenase (LDH), S100B, der Abstand zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten von Fernmetastasen, der Ort der Fernmetastasen und die Anzahl von Metastasen sowie die Anzahl der Lokalisationen signifikant unabhängige prognostische Faktoren sind. Den größten negativsten Einfluss auf das Überleben hatten erhöhte LDH- und S100B-Werte und andere viszerale Metastasen als Lungenmetastasen (Sirott et al., 1993, Weide et al., 2012). Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass mit Organmetastasen, die auch mit erhöhten LDH-Werten einhergehen können, eine schlechte Lebenserwartung assoziiert wird. Die komplette Entfernung von Metastasen verbessert, besonders bei Patienten mit LDH- und S100B-Werten im Normbereich, das Gesamtüberleben und sollte deshalb als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden (Essner et al., 2004, Ollila, 2006, Ollila et al., 2011, Sosman et al., 2011, Weide et al., 2012).



## 4.8 Nachsorge

Das Gesamtüberleben wird beim Melanom durch neue Therapieoptionen erhöht. Deshalb gibt es immer mehr Patienten, die langfristig nachgesorgt werden müssen. Die Nachsorgeempfehlungen des Melanoms beinhalten körperliche Untersuchungen, Labortests und Bildgebungen (Christianson und Anderson, 2003). Allerdings werden die meisten Rezidive nach wie vor durch klinische Untersuchung und LK-Sonographie detektiert, während die Schnittbildgebung vor allem für die zufällige Detektion asymptomatischer Metastasen von Bedeutung ist. In einem Follow-up von 5 Jahren wurden halbjährlich ein CT oder ein PET-CT angefertigt, mit Hilfe derer im Stadium III, nach erfolgter chirurgischer Behandlung, 33,1 % der regionären oder Fernrezidive erkannt wurden. Auf 13 % sank die Erkennungsrate bei einem 12-monatigen Intervall (Rueth et al., 2014). Romano et al. spricht folgende Nachsorgeempfehlungen nach erfolgter Melanombehandlung aus: körperliche Untersuchungen nach 3 Jahren für das Stadium IIIA, nach 2 Jahren für das Stadium IIIB und nach 1 Jahr für das Stadium IIIC; Bildgebungen nach 3 Jahren für das Stadium IIIA und IIIB und nach 2 Jahren für das Stadium IIIC (Romano et al., 2010). Jedoch unterscheiden sich nicht nur die Nachsorgeintervalle, sondern auch die Methoden in den verschiedenen Ländern. Da es in Zukunft immer mehr Patienten gibt, die langfristig nachgesorgt werden, wird es wichtig sein, die verschiedenen Nachsorgemöglichkeiten auf Vor- und Nachteile sowie Kosten zu analysieren (Cromwell et al., 2012). Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Analyse könnten innerhalb der jeweiligen Stadien eine Einteilung in weitere Subgruppen erlauben, die eine risikoadaptierte Nachsorge ermöglichen, die im nachfolgenden Abschnitt erläutert werden. Diesbezüglich muss auch berücksichtigt werden, dass 54 % der Patienten Angst vor Klinikbesuchen haben (Baughan et al., 1993). Nichtsdestotrotz ist ein engmaschiges Nachsorgeintervall, insbesondere für Hochrisikopatienten, von großer Bedeutung (Baughan et al., 1993, Rueth et al., 2014).

#### **4.9 Schlussfolgerungen aus der Arbeit**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ermöglichen es innerhalb der Stadien III und IV Risikogruppen zu bilden. Daraus ergibt sich eine neue Herangehensweise hinsichtlich der Therapie und der Nachsorge. Aufgrund der Risikogruppen können Schlussfolgerungen für eine Therapie und ein Nachsorgekonzept gezogen werden. Hierfür wäre der Entscheidungsbaum hilfreich, da dieses Modell das Kombinieren von verschiedenen prognostischen Faktoren ermöglicht.

Therapie und Nachsorge erfolgen anhand ihrer Stadienzugehörigkeit nach der TNM-Klassifikation und der hieraus abgeleiteten AJCC Klassifikation. Mit dem neuen Konzept wäre es möglich innerhalb der einzelnen Stadien Risikogruppen zu bilden und hier eine individuelle Einteilung vornehmen zu können. Konkret für die Nachsorge wäre folgendes Beispiel denkbar: Melanompatienten werden anhand ihrer signifikanten prognostischen Faktoren und der damit verbundenen 10-Jahres-Überlebensraten in risikoarme, mittelschwere und risikoreiche Gruppen eingeteilt.

Allerdings sollte in weiteren Studien festgelegt werden, bei welcher Kombination von prognostischen Faktoren welche Therapie und welche anschließende Nachsorge erfolgt. Da in der vorliegenden Arbeit das Augenmerk lediglich auf den prognostischen Faktoren und deren Auswirkungen auf die Überlebensraten liegt, lassen die Ergebnisse keine Therapieempfehlung zu. Letztendlich verspricht man sich von diesem Konzept eine individuell angepasste Behandlung auf den Patienten, die mit einer höheren Lebenserwartung einhergeht.

Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit im Stadium III und IV nicht die gleichen signifikanten prognostischen Faktoren gelten. Während im Stadium III unter anderem die Tumordicke und die Ulzeration, die auch in der Literatur und auch in der TNM-Klassifikation als wichtige prognostische Faktoren angesehen werden, von prognostischer Relevanz sind, können diese im Stadium IV unberücksichtigt bleiben. Lediglich

das Geschlecht, die Lokalisation und die Diagnosezeiträume sind in beiden Stadien signifikante prognostische Parameter. Diese Ergebnisse sollten multizentrisch an einer größeren Patientenzahl evaluiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Das maligne Melanom gehört als bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht, zu den am häufigsten auftretenden Malignitäten. Während die Inzidenzraten weltweit immer weiter zunehmen, weist das maligne Melanom die höchste Mortalitätsrate aller kutanen Tumore auf. Demzufolge gibt es immer mehr maligne Melanome im fortgeschrittenen Stadium. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, prognostische Faktoren hinsichtlich dem melanomspezifischen Überleben im Stadium III und IV zu identifizieren.

Dazu wurde ein Patientenkollektiv mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten selektiert. Weitere Ausschlusskriterien waren der Invasionslevel I sowie die okulären und mukosalen Melanome. Somit basieren die Ergebnisse dieser Auswertung auf insgesamt 3477 Patienten, bei denen ein kutanes malignes Melanomen im Stadium III und / oder IV zwischen 1968 und 2016 diagnostiziert wurde.

Im Gesamtkollektiv ist das Geschlecht im Stadium III und IV jeweils zugunsten der Männer mit 54,2 % bzw. 57,2 % verteilt. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose beträgt 57,5 Jahre im Stadium III und ist somit minimal höher als im Stadium IV.

Für das Stadium III bestehen wesentlich bessere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten als für Stadium-IV-Patienten. Während im Stadium III insgesamt 970 Patienten am malignen Melanom verstarben, verdoppelte sich nahezu die Anzahl auf 1803 Patienten im Stadium IV. Besonders das Geschlecht, die Lokalisation, die Tumordicke, der histologische Subtyp, die Ulzeration und die Diagnosezeiträume sind hochsignifikante prognostische Faktoren in der univariaten Methode nach Kaplan-Meier im Stadium III. Dagegen stellte sich im Stadium IV neben dem Geschlecht, der Lokalisation und den Diagnosezeiträumen die Art der Fernmetastasierung als dominanteste prognostische Faktoren heraus. In der Cox-Regressionsanalyse wurde die prognostische Bedeutung der oben genannten Parameter für das melanomspezifische Überleben bestätigt. Weitaus mehr Patienten, die sich im

Stadium III befinden, überleben 3 Jahre und länger. Im Stadium IV ist es umgekehrt. Anders als in der Methode nach Kaplan-Meier spielt ab dem Eintritt ins Stadium III das Alter bei Erstdiagnose eine signifikante Rolle, aber die Diagnosezeiträume nicht. Auch mit Eintritt ins Stadium IV ist das Alter bei Erstdiagnose ein signifikanter prognostischer Faktor, wogegen die Lokalisation nicht relevant ist. Der Entscheidungsbaum des Stadium III unterlegt, dass mit steigender Tumordicke, dem akrolentiginösen Melanom und dem Rumpf als Lokalisation des Melanoms die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten drastisch sinken. Dagegen ist im Stadium IV das Nicht-Auftreten von Organmetastasen mit einer rund 4-mal höheren 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert als bei Vorhandensein selbiger.

Die Literatur bestätigt weitestgehend die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Besonders Männer im höheren Alter haben eine schlechtere Prognose. Zudem werden Thorax, Arm, Nacken und Kopfhaut als Lokalisationen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko beschrieben. Allerdings ist es hinsichtlich des melanomspezifischen Überlebens irrelevant, ob der Patient anfangs zum Stadium III zählte und anschließend in Stadium IV übergang oder direkt in Stadium IV eingestuft wurde. Als wichtigster prognostischer Faktor gilt nach wie vor die Tumordicke, wobei mit steigender Tumordicke die Überlebenschancen sinken, was mit der einhergehenden erhöhten SN-Tumorlast zusammenhängt. Umstritten ist, ob die Ulzeration oder die Mitoserate nach der Tumordicke der dominanteste prognostische Faktor ist. Melanome, deren Erstdiagnosezeitpunkt erst kurz zurückliegt, haben eine bessere Überlebensrate.

Dies hängt mit den seit 2011 neu eingeführten Immuntherapien und zielgerichteten Therapien zusammen, die das progressionsfreie und das krankheitsspezifische Überleben deutlich verbessert haben. Auch in der Adjuvanz werden diese Therapien zunehmend eingesetzt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. ASCIERTO, P. A., SIMEONE, E., GIANNARELLI, D., GRIMALDI, A. M., ROMANO, A. & MOZZILLO, N. 2012. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med*, 10, 107.
2. AVERBOOK, B. J., FU, P., RAO, J. S. & MANSOUR, E. G. 2002. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Cox regression and tree-structured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging. *Surgery*, 132, 589-602; discussion 602-4.
3. AZZOLA, M. F., SHAW, H. M., THOMPSON, J. F., SOONG, S. J., SCOLYER, R. A., WATSON, G. F., COLMAN, M. H. & ZHANG, Y. 2003. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*, 97, 1488-98.
4. BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., SOONG, S. J., THOMPSON, J. F., ATKINS, M. B., BYRD, D. R., BUZAID, A. C., COCHRAN, A. J., COIT, D. G., DING, S., EGGERMONT, A. M., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A., KIRKWOOD, J. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L., ROSS, M. I., SOBER, A. J. & SONDAK, V. K. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27, 6199-206.
5. BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., SOONG, S. J., THOMPSON, J. F., DING, S., BYRD, D. R., CASCINELLI, N., COCHRAN, A. J., COIT, D. G., EGGERMONT, A. M., JOHNSON, T., KIRKWOOD, J. M., LEONG, S. P., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L., ROSS, M. I. & SONDAK, V. K. 2010. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 28, 2452-9.
6. BALCH, C. M., MURAD, T. M., SOONG, S. J., INGALLS, A. L., HALPERN, N. B. & MADDOX, W. A. 1978. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg*, 188, 732-42.
7. BALCH, C. M., SOONG, S. J., GERSHENWALD, J. E., THOMPSON, J. F., REINTGEN, D. S., CASCINELLI, N., URIST, M., MCMASTERS, K. M., ROSS, M. I., KIRKWOOD, J. M., ATKINS, M. B., THOMPSON, J. A., COIT, D. G., BYRD, D., DESMOND, R., ZHANG, Y., LIU, P. Y., LYMAN, G. H. & MORABITO, A. 2001. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*, 19, 3622-34.
8. BALCH, C. M., WILKERSON, J. A., MURAD, T. M., SOONG, S. J., INGALLS, A. L. & MADDOX, W. A. 1980. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*, 45, 3012-7.

9. BAUGHAN, C. A., HALL, V. L., LEPPARD, B. J. & PERKINS, P. J. 1993. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 5, 174-80.
10. BRAND, C. U., ELLWANGER, U., STROEBEL, W., MEIER, F., SCHLAGENHAUFF, B., RASSNER, G. & GARBE, C. 1997. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer*, 79, 2345-53.
11. BREITBART, M., GARBE, C., BUTTNER, P., WEISS, J., SOYER, H. P., STOCKER, U., KRUGER, S., BREITBART, E. W., WECKBECKER, J., PANIZZON, R., BAHMER, F., TILGEN, W., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I. & ORFANOS, C. E. 1997. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol*, 77, 374-8.
12. BRESLOW, A. 1970. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172, 902-8.
13. BUETTNER, P. G., LEITER, U., EIGENTLER, T. K. & GARBE, C. 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, 616-24.
14. BUTTNER, P., GARBE, C., BERTZ, J., BURG, G., D'HOEDT, B., DREPPER, H., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., LECHNER, W., LIPPOLD, A., ORFANOS, C. E. & ET AL. 1995. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer*, 75, 2499-2506.
15. CADY, B. 1984. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg*, 119, 1067-72.
16. CHRISTIANSON, D. F. & ANDERSON, C. M. 2003. Close monitoring and lifetime follow-up is optimal for patients with a history of melanoma. *Semin Oncol*, 30, 369-74.
17. CLARK, W. H., JR., ELDER, D. E., GUERRY, D. T., EPSTEIN, M. N., GREENE, M. H. & VAN HORN, M. 1984. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*, 15, 1147-65.
18. CLARK, W. H., JR., FROM, L., BERNARDINO, E. A. & MIHM, M. C. 1969. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 29, 705-27.
19. CROMWELL, K. D., ROSS, M. I., XING, Y., GERSHENWALD, J. E., ROYAL, R. E., LUCCI, A., LEE, J. E. & CORMIER, J. N. 2012. Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: a systematic review. *Melanoma Res*, 22, 376-85.

20. CROOKES, T. R., SCOLYER, R. A., LO, S., DRUMMOND, M. & SPILLANE, A. J. 2017. Extranodal Spread is Associated with Recurrence and Poor Survival in Stage III Cutaneous Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*, 24, 1378-1385.
21. DAL, H., BOLDEMANN, C. & LINDELOF, B. 2007. Does relative melanoma distribution by body site 1960-2004 reflect changes in intermittent exposure and intentional tanning in the Swedish population? *Eur J Dermatol*, 17, 428-34.
22. DAS, R., VERMA, R., SZNOL, M., BODDUPALLI, C. S., GETTINGER, S. N., KLUGER, H., CALLAHAN, M., WOLCHOK, J. D., HALABAN, R., DHODAPKAR, M. V. & DHODAPKAR, K. M. 2015. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol*, 194, 950-9.
23. DE VRIES, E., BRAY, F. I., COEBERGH, J. W. & PARKIN, D. M. 2003. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*, 107, 119-26.
24. DEWAR, D. J., NEWELL, B., GREEN, M. A., TOPPING, A. P., POWELL, B. W. & COOK, M. G. 2004. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*, 22, 3345-9.
25. DICKSON, P. V. & GERSHENWALD, J. E. 2011. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 20, 1-17.
26. EDGE, S. B. & COMPTON, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17, 1471-4.
27. EGGERMONT, A. M., CHIARION-SILENI, V., GROB, J. J., DUMMER, R., WOLCHOK, J. D., SCHMIDT, H., HAMID, O., ROBERT, C., ASCIERTO, P. A., RICHARDS, J. M., LEBBE, C., FERRARESI, V., SMYLLIE, M., WEBER, J. S., MAIO, M., BASTHOLT, L., MORTIER, L., THOMAS, L., TAHIR, S., HAUSCHILD, A., HASSEL, J. C., HODI, F. S., TAITT, C., DE PRIL, V., DE SCHAETZEN, G., SUCIU, S. & TESTORI, A. 2016a. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 375, 1845-1855.
28. EGGERMONT, A. M., SUCIU, S., RUTKOWSKI, P., KRUIT, W. H., PUNT, C. J., DUMMER, R., SALES, F., KEILHOLZ, U., DE SCHAETZEN, G. & TESTORI, A. 2016b. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*, 55, 111-21.
29. EGGERMONT, A. M., SUCIU, S., TESTORI, A., KRUIT, W. H., MARSDEN, J., PUNT, C. J., SANTINAMI, M., SALES, F., SCHADENDORF, D., PATEL, P., DUMMER, R., ROBERT, C., KEILHOLZ, U., YVER, A. & SPATZ, A. 2012. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*, 48, 218-25.



30. EGGERMONT, A. M. M. & DUMMER, R. 2017. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer*, 86, 101-105.
31. EIGENTLER, T. K., BUETTNER, P. G., LEITER, U. & GARBE, C. 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, 4376-83.
32. ESSNER, R., LEE, J. H., WANEK, L. A., ITAKURA, H. & MORTON, D. L. 2004. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*, 139, 961-6; discussion 966-7.
33. EVANS, J. L., VIDRI, R. J., MACGILLIVRAY, D. C. & FITZGERALD, T. L. 2018. Tumor mitotic rate is an independent predictor of survival for nonmetastatic melanoma. *Surgery*, 164, 589-593.
34. FARIES, M. B., COCHRAN, A. J. & THOMPSON, J. F. 2017. Melanoma Sentinel-Node Metastasis. *N Engl J Med*, 377, 892.
35. FERRONE, C. R., PANAGEAS, K. S., BUSAM, K., BRADY, M. S. & COIT, D. G. 2002. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol*, 9, 637-45.
36. FLAHERTY, K. T., INFANTE, J. R., DAUD, A., GONZALEZ, R., KEFFORD, R. F., SOSMAN, J., HAMID, O., SCHUCHTER, L., CEBON, J., IBRAHIM, N., KUDCHADKAR, R., BURRIS, H. A., 3RD, FALCHOOK, G., ALGAZI, A., LEWIS, K., LONG, G. V., PUZANOV, I., LEBOWITZ, P., SINGH, A., LITTLE, S., SUN, P., ALLRED, A., OUELLET, D., KIM, K. B., PATEL, K. & WEBER, J. 2012. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 367, 1694-703.
37. GARBE, C. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. 2005. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
38. GARBE, C. & BLUM, A. 2001. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14, 280-90.
39. GARBE, C., BUTTNER, P., BERTZ, J., BURG, G., D'HOEDT, B., DREPPER, H., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., LECHNER, W., LIPPOLD, A., ORFANOS, C. E. & ET AL. 1995a. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*, 75, 2484-91.
40. GARBE, C., BUTTNER, P., BERTZ, J., BURG, G., D'HOEDT, B., DREPPER, H., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., LECHNER, W., LIPPOLD, A., ORFANOS, C. E. & ET AL. 1995b. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*, 75, 2492-8.
41. GARBE, C., BUTTNER, P., WEISS, J., SOYER, H. P., STOCKER, U., KRUGER, S., ROSER, M., WECKBECKER, J., PANIZZON, R., BAHMER, F. & ET AL. 1994. Associated factors in the prevalence of more than 50 common

- melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102, 700-5.
42. GARBE, C., CERRONI, L. & KERL, H. 2003. Melanozytaere naevi und malignes melanom. *Histopathologie der Haut*. Springer.
  43. GARBE, C., EIGENTLER, T. K., KEILHOLZ, U., HAUSCHILD, A. & KIRKWOOD, J. M. 2011. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 16, 5-24.
  44. GARBE, C. & LEITER, U. 2009. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*, 27, 3-9.
  45. GARBE, C., SCHADENDORF, D., STOLZ, W., VOLKENANDT, M., REINHOLD, U., KORTMANN, R. D., KETTELHACK, C., FRERICH, B., KEILHOLZ, U. & DUMMER, R. 2008. Kurzleitlinie–Malignes Melanom der Haut. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 6.
  46. GASSENMAIER, M., EIGENTLER, T. K., KEIM, U., GOEBELER, M., FIEDLER, E., SCHULER, G., LEITER, U., WEIDE, B., GRISCHKE, E. M., MARTUS, P. & GARBE, C. 2017. Serial or Parallel Metastasis of Cutaneous Melanoma? A Study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Invest Dermatol*, 137, 2570-2577.
  47. GE, L., VILAIN, R. E., LO, S., AIVAZIAN, K., SCOLYER, R. A. & THOMPSON, J. F. 2016. Breslow Thickness Measurements of Melanomas Around American Joint Committee on Cancer Staging Cut-Off Points: Imprecision and Terminal Digit Bias Have Important Implications for Staging and Patient Management. *Ann Surg Oncol*, 23, 2658-63.
  48. GERSHENWALD, J. E., SCOLYER, R. A., HESS, K. R., SONDAK, V. K., LONG, G. V., ROSS, M. I., LAZAR, A. J., FARIES, M. B., KIRKWOOD, J. M., MCARTHUR, G. A., HAYDU, L. E., EGGERMONT, A. M. M., FLAHERTY, K. T., BALCH, C. M. & THOMPSON, J. F. 2017. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67, 472-492.
  49. GERSHENWALD, J. E., THOMPSON, W., MANSFIELD, P. F., LEE, J. E., COLOME, M. I., TSENG, C. H., LEE, J. J., BALCH, C. M., REINTGEN, D. S. & ROSS, M. I. 1999. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*, 17, 976-83.
  50. GERVASONI, J. E., JR., SBAYI, S. & CADY, B. 2007. Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Ann Surg Oncol*, 14, 2443-62.
  51. GIMOTTY, P. A., ELDER, D. E., FRAKER, D. L., BOTBYL, J., SELLERS, K., ELENITSAS, R., MING, M. E., SCHUCHTER, L., SPITZ, F. R., CZERNIECKI, B. J. & GUERRY, D. 2007. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*, 25, 1129-34.

52. GREEN, A. C., BAADE, P., COORY, M., AITKEN, J. F. & SMITHERS, M. 2012. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*, 30, 1462-7.
53. GROB, J. J., SCHADENDORF, D., LORIGAN, P., ASCIERTO, P., LARKIN, J., NATHAN, P., ROBERT, C., HAUSCHILD, A., WEBER, J., DAUD, A., HAMID, O., DUMMER, R., HANSSON, J., HOELLER, C., SCHACHTER, J., VAN AKKOOI, A. C. J. & GARBE, C. 2018. Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma classification: Let us reconsider stage III. *Eur J Cancer*, 91, 168-170.
54. HALL, H. I., MILLER, D. R., ROGERS, J. D. & BEWERSE, B. 1999. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 40, 35-42.
55. HAUSCHILD, A., VOLKENANDT, M. & GARBE, C. 2000. Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 125, 1272-1278.
56. HODI, F. S., O'DAY, S. J., MCDERMOTT, D. F., WEBER, R. W., SOSMAN, J. A., HAANEN, J. B., GONZALEZ, R., ROBERT, C., SCHADENDORF, D., HASSEL, J. C., AKERLEY, W., VAN DEN EERTWEGH, A. J., LUTZKY, J., LORIGAN, P., VAUBEL, J. M., LINETTE, G. P., HOGG, D., OTTENSMEIER, C. H., LEBBE, C., PESCHEL, C., QUIRT, I., CLARK, J. I., WOLCHOK, J. D., WEBER, J. S., TIAN, J., YELLIN, M. J., NICHOL, G. M., HOOS, A. & URBA, W. J. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363, 711-23.
57. HURRIA, A., LEVIT, L. A., DALE, W., MOHILE, S. G., MUSS, H. B., FEHRENBACHER, L., MAGNUSON, A., LICHTMAN, S. M., BRUINOOGUE, S. S., SOTO-PEREZ-DE-CELIS, E., TEW, W. P., POSTOW, M. A. & COHEN, H. J. 2015. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol*, 33, 3826-33.
58. IN 'T HOUT, F. E., HAYDU, L. E., MURALI, R., BONENKAMP, J. J., THOMPSON, J. F. & SCOLYER, R. A. 2012. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 255, 1165-70.
59. IVES, N. J., SUCIU, S., EGGERMONT, A. M. M., KIRKWOOD, J., LORIGAN, P., MARKOVIC, S. N., GARBE, C. & WHEATLEY, K. 2017. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 82, 171-183.
60. KARAKOUSIS, C. P. & DRISCOLL, D. L. 1995. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer*, 31a, 320-4.
61. KASKEL, P., SANDER, S., KRON, M., KIND, P., PETER, R. U. & KRAHN, G. 2001. Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol*, 145, 602-9.

62. KATALINIC, A., KUNZE, U. & SCHAFER, T. 2003. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*, 149, 1200-6.
63. KINGHAM, T. P., PANAGEAS, K. S., ARIYAN, C. E., BUSAM, K. J., BRADY, M. S. & COIT, D. G. 2010. Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*, 17, 514-20.
64. KRUGER, S., GARBE, C., BUTTNER, P., STADLER, R., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I. & ORFANOS, C. E. 1992. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol*, 26, 920-6.
65. LACHIEWICZ, A. M., BERWICK, M., WIGGINS, C. L. & THOMAS, N. E. 2008. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol*, 144, 515-21.
66. LARKIN, J., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., GROB, J. J., COWEY, C. L., LAO, C. D., SCHADENDORF, D., DUMMER, R., SMYLLIE, M., RUTKOWSKI, P., FERRUCCI, P. F., HILL, A., WAGSTAFF, J., CARLINO, M. S., HAANEN, J. B., MAIO, M., MARQUEZ-RODAS, I., MCARTHUR, G. A., ASCIERTO, P. A., LONG, G. V., CALLAHAN, M. K., POSTOW, M. A., GROSSMANN, K., SZNOL, M., DRENO, B., BASTHOLT, L., YANG, A., ROLLIN, L. M., HORAK, C., HODI, F. S. & WOLCHOK, J. D. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 373, 23-34.
67. LASITHIOTAKIS, K. G., LEITER, U., GORKIEVICZ, R., EIGENTLER, T., BREUNINGER, H., METZLER, G., STROBEL, W. & GARBE, C. 2006. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*, 107, 1331-9.
68. LEE, C. C., FARIES, M. B., WANER, L. A. & MORTON, D. L. 2008. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol*, 26, 535-41.
69. LEITER, U., BUETTNER, P. G., EIGENTLER, T. K. & GARBE, C. 2004a. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol*, 22, 3660-7.
70. LEITER, U. & GARBE, C. 2008. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*, 624, 89-103.
71. LEITER, U., MEIER, F., SCHITTEK, B. & GARBE, C. 2004b. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*, 86, 172-8.

72. LEITER, U., STADLER, R., MAUCH, C., HOHENBERGER, W., BROCKMEYER, N., BERKING, C., SUNDERKOTTER, C., KAATZ, M., SCHULTE, K. W., LEHMANN, P., VOGT, T., ULRICH, J., HERBST, R., GEHRING, W., SIMON, J. C., KEIM, U., MARTUS, P. & GARBE, C. 2016. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17, 757-767.
73. LONG, G. V., HAUSCHILD, A., SANTINAMI, M., ATKINSON, V., MANDALA, M., CHIARION-SILENI, V., LARKIN, J., NYAKAS, M., DUTRIAUX, C., HAYDON, A., ROBERT, C., MORTIER, L., SCHACHTER, J., SCHADENDORF, D., LESIMPLE, T., PLUMMER, R., JI, R., ZHANG, P., MOOKERJEE, B., LEGOS, J., KEFFORD, R., DUMMER, R. & KIRKWOOD, J. M. 2017. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 377, 1813-1823.
74. LONG, G. V., STROYAKOVSKIY, D., GOGAS, H., LEVCHENKO, E., DE BRAUD, F., LARKIN, J., GARBE, C., JOUARY, T., HAUSCHILD, A., GROB, J. J., CHIARION SILENI, V., LEBBE, C., MANDALA, M., MILLWARD, M., ARANCE, A., BONDARENKO, I., HAANEN, J. B., HANSSON, J., UTIKAL, J., FERRARESI, V., KOVALENKO, N., MOHR, P., PROBACHAI, V., SCHADENDORF, D., NATHAN, P., ROBERT, C., RIBAS, A., DEMARINI, D. J., IRANI, J. G., CASEY, M., OUELLET, D., MARTIN, A. M., LE, N., PATEL, K. & FLAHERTY, K. 2014. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 371, 1877-88.
75. LOREE, T. R. & SPIRO, R. H. 1989. Cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg*, 158, 388-91.
76. LUKE, J. J., FLAHERTY, K. T., RIBAS, A. & LONG, G. V. 2017. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 14, 463-482.
77. MASBACK, A., OLSSON, H., WESTERDAHL, J., INGVAR, C. & JONSSON, N. 2001. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res*, 11, 435-45.
78. MCCARTHY, W. H., SHAW, H. M., MCCARTHY, S. W., RIVERS, J. K. & THOMPSON, J. F. 1996. Cutaneous melanomas that defy conventional prognostic indicators. *Semin Oncol*, 23, 709-13.
79. MCKINNON, J. G., YU, X. Q., MCCARTHY, W. H. & THOMPSON, J. F. 2003. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer*, 98, 1223-31.
80. MOEHRLE, M. & GARBE, C. 1999. Does mountaineering increase the incidence of cutaneous melanoma? A hypothesis based on cancer registry data. *Dermatology*, 199, 201-3.
81. MOLL, I., AUGUSTIN, M. & JUNG, E. G. 2016. Dermatologie. *Duale Reihe*. 8. vollständig überarbeitete Auflage ed.: Thieme.

82. MORTON, D. L. & COCHRAN, A. J. 2004. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol*, 151, 308-19.
83. MORTON, D. L., THOMPSON, J. F., COCHRAN, A. J., MOZZILLO, N., NIEWEG, O. E., ROSES, D. F., HOEKSTRA, H. J., KARAKOUSIS, C. P., PULEO, C. A., COVENTRY, B. J., KASHANI-SABET, M., SMITHERS, B. M., PAUL, E., KRAYBILL, W. G., MCKINNON, J. G., WANG, H. J., ELASHOFF, R. & FARIES, M. B. 2014. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 370, 599-609.
84. MORTON, D. L., WEN, D. R., WONG, J. H., ECONOMOU, J. S., CAGLE, L. A., STORM, F. K., FOSHAG, L. J. & COCHRAN, A. J. 1992. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 127, 392-9.
85. OLLILA, D. W. 2006. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol*, 7, 919-24.
86. OLLILA, D. W., GLEISNER, A. L. & HSUEH, E. C. 2011. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *J Surg Oncol*, 104, 420-4.
87. RAGER, E. L., BRIDGEFORD, E. P. & OLLILA, D. W. 2005. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*, 72, 269-76.
88. RANIERI, J. M., WAGNER, J. D., AZUAJE, R., DAVIDSON, D., WENCK, S., FYFFE, J. & COLEMAN, J. J., 3RD 2002. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 9, 975-81.
89. RATE, W. R., SOLIN, L. J. & TURRISI, A. T. 1988. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15, 859-64.
90. RIGEL, D. S. & CARUCCI, J. A. 2000. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*, 50, 215-36; quiz 237-40.
91. ROBERT, C., KARASZEWSKA, B., SCHACHTER, J., RUTKOWSKI, P., MACKIEWICZ, A., STROIAKOVSKI, D., LICHINITSER, M., DUMMER, R., GRANGE, F., MORTIER, L., CHIARION-SILENI, V., DRUCIS, K., KRAJSOVA, I., HAUSCHILD, A., LORIGAN, P., WOLTER, P., LONG, G. V., FLAHERTY, K., NATHAN, P., RIBAS, A., MARTIN, A. M., SUN, P., CRIST, W., LEGOS, J., RUBIN, S. D., LITTLE, S. M. & SCHADENDORF, D. 2015a. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 372, 30-9.
92. ROBERT, C., SCHACHTER, J., LONG, G. V., ARANCE, A., GROB, J. J., MORTIER, L., DAUD, A., CARLINO, M. S., MCNEIL, C., LOTEM, M., LARKIN, J., LORIGAN, P., NEYNS, B., BLANK, C. U., HAMID, O., MATEUS, C., SHAPIRA-FROMMER, R., KOSH, M., ZHOU, H., IBRAHIM, N., EBBINGHAUS,

- S. & RIBAS, A. 2015b. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 372, 2521-32.
93. ROMANO, E., SCORDO, M., DUSZA, S. W., COIT, D. G. & CHAPMAN, P. B. 2010. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*, 28, 3042-7.
  94. RUETH, N. M., XING, Y., CHIANG, Y. J., CROMWELL, K. D., ROSS, M. I., LEE, J. E., GERSHENWALD, J. E., ROYAL, R. E. & CORMIER, J. N. 2014. Is surveillance imaging effective for detecting surgically treatable recurrences in patients with melanoma? A comparative analysis of stage-specific surveillance strategies. *Ann Surg*, 259, 1215-22.
  95. SCOLYER, R. A., SHAW, H. M., THOMPSON, J. F., LI, L. X., COLMAN, M. H., LO, S. K., MCCARTHY, S. W., PALMER, A. A., NICOLL, K. D., DUTTA, B., SLOBEDMAN, E., WATSON, G. F. & STRETCH, J. R. 2003. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol*, 27, 1571-6.
  96. SEBASTIAN, G. 2006. Malignes Melanom der Haut. *Der Hautarzt*, 57, 756-763.
  97. SIM, F. H., TAYLOR, W. F., IVINS, J. C., PRITCHARD, D. J. & SOULE, E. H. 1978. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer*, 41, 948-56.
  98. SIROTT, M. N., BAJORIN, D. F., WONG, G. Y., TAO, Y., CHAPMAN, P. B., TEMPLETON, M. A. & HOUGHTON, A. N. 1993. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer*, 72, 3091-8.
  99. SKENDER-KALNENAS, T. M., ENGLISH, D. R. & HEENAN, P. J. 1995. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol*, 33, 1000-7.
  100. SONDAK, V. K., WONG, S. L., GERSHENWALD, J. E. & THOMPSON, J. F. 2013. Evidence-based clinical practice guidelines on the use of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*.
  101. SOSMAN, J. A., MOON, J., TUTHILL, R. J., WARNEKE, J. A., VETTO, J. T., REDMAN, B. G., LIU, P. Y., UNGER, J. M., FLAHERTY, L. E. & SONDAK, V. K. 2011. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer*, 117, 4740-06.
  102. THOMPSON, J. F., SOONG, S. J., BALCH, C. M., GERSHENWALD, J. E., DING, S., COIT, D. G., FLAHERTY, K. T., GIMOTTY, P. A., JOHNSON, T., JOHNSON, M. M., LEONG, S. P., ROSS, M. I., BYRD, D. R., CASCINELLI, N., COCHRAN, A. J., EGGERMONT, A. M., MCMASTERS, K. M., MIHM, M. C., JR., MORTON, D. L. & SONDAK, V. K. 2011. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 29, 2199-205.

103. TURNER, R. M., BELL, K. J., MORTON, R. L., HAYEN, A., FRANCKEN, A. B., HOWARD, K., ARMSTRONG, B., THOMPSON, J. F. & IRWIG, L. 2011. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 29, 4641-6.
104. UGUREL, S., ROHMEL, J., ASCIERTO, P. A., FLAHERTY, K. T., GROB, J. J., HAUSCHILD, A., LARKIN, J., LONG, G. V., LORIGAN, P., MCARTHUR, G. A., RIBAS, A., ROBERT, C., SCHADENDORF, D. & GARBE, C. 2017. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*, 83, 247-257.
105. ULMER, A., DIETZ, K., WERNER-KLEIN, M., HAFNER, H. M., SCHULZ, C., RENNER, P., WEBER, F., BREUNINGER, H., ROCKEN, M., GARBE, C., FIERLBECK, G. & KLEIN, C. A. 2018. The sentinel lymph node spread determines quantitatively melanoma seeding to non-sentinel lymph nodes and survival. *Eur J Cancer*, 91, 1-10.
106. VAN AKKOOI, A. C., BOUWHUIS, M. G., DE WILT, J. H., KLIFFEN, M., SCHMITZ, P. I. & EGGERMONT, A. M. 2007. Multivariable analysis comparing outcome after sentinel node biopsy or therapeutic lymph node dissection in patients with melanoma. *Br J Surg*, 94, 1293-9.
107. VAN AKKOOI, A. C., DE WILT, J. H., VERHOEF, C., SCHMITZ, P. I., VAN GEEL, A. N., EGGERMONT, A. M. & KLIFFEN, M. 2006. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol*, 17, 1578-85.
108. VAN AKKOOI, A. C., NOWECKI, Z. I., VOIT, C., SCHAFER-HESTERBERG, G., MICHEJ, W., DE WILT, J. H., RUTKOWSKI, P., VERHOEF, C. & EGGERMONT, A. M. 2008. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*, 248, 949-55.
109. VAN DER PLOEG, A. P., VAN AKKOOI, A. C., RUTKOWSKI, P., NOWECKI, Z. I., MICHEJ, W., MITRA, A., NEWTON-BISHOP, J. A., COOK, M., VAN DER PLOEG, I. M., NIEWEG, O. E., VAN DEN HOUT, M. F., VAN LEEUWEN, P. A., VOIT, C. A., CATALDO, F., TESTORI, A., ROBERT, C., HOEKSTRA, H. J., VERHOEF, C., SPATZ, A. & EGGERMONT, A. M. 2011. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*, 29, 2206-14.
110. VAN DER PLOEG, A. P., VAN AKKOOI, A. C., VERHOEF, C. & EGGERMONT, A. M. 2013. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol*, 25, 152-9.
111. VERVER, D., VAN KLAVEREN, D., VAN AKKOOI, A. C. J., RUTKOWSKI, P., POWELL, B., ROBERT, C., TESTORI, A., VAN LEEUWEN, B. L., VAN DER VELDT, A. A. M., KEILHOLZ, U., EGGERMONT, A. M. M., VERHOEF, C. & GRUNHAGEN, D. J. 2018. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer*, 96, 25-33.



112. WEBER, J., MANDALA, M., DEL VECCHIO, M., GOGAS, H. J., ARANCE, A. M., COWEY, C. L., DALLE, S., SCHENKER, M., CHIARION-SILENI, V., MARQUEZ-RODAS, I., GROB, J. J., BUTLER, M. O., MIDDLETON, M. R., MAIO, M., ATKINSON, V., QUEIROLO, P., GONZALEZ, R., KUDCHADKAR, R. R., SMYLLIE, M., MEYER, N., MORTIER, L., ATKINS, M. B., LONG, G. V., BHATIA, S., LEBBE, C., RUTKOWSKI, P., YOKOTA, K., YAMAZAKI, N., KIM, T. M., DE PRIL, V., SABATER, J., QURESHI, A., LARKIN, J. & ASCIERTO, P. A. 2017. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 377, 1824-1835.
113. WEIDE, B., ELSASSER, M., BUTTNER, P., PFLUGFELDER, A., LEITER, U., EIGENTLER, T. K., BAUER, J., WITTE, M., MEIER, F. & GARBE, C. 2012. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer*, 107, 422-8.
114. WIECKER, T. S., LUTHER, H., BUETTNER, P., BAUER, J. & GARBE, C. 2003. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer*, 97, 628-38.
115. WITTEKIND, C. 2017. *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*, Wiley-VCH.
116. WONG, S. Y. & HYNES, R. O. 2006. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? *Cell Cycle*, 5, 812-7.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik in Tübingen in der Abteilung der Dermatologischen Onkologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Ulrike Leiter-Stöppke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Ulrike Leiter-Stöppke, Fachärztin in der Universitäts-Hautklinik in Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

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

---

Wolfach, den 14.11.2018

## **8 Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Ulrike Leiter-Stöppke für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für die zuverlässige Betreuung während der gesamten Entwicklung meiner Dissertation bedanken.

Auch möchte ich mich herzlich bei Frau Ulrike Keim bedanken, die immer für Rückfragen zur Verfügung stand.

Zuletzt spreche ich meinen Dank an meine Eltern aus, die mich in allen Lebenslagen, sowie auch bei der Anfertigung dieser Arbeit, unterstützten.